COMPUESTOS DE CARBAMOILPIRIDONA TRICÍCLICOS EN PUENTE Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/328.061 presentada el 6 de abril de 2022 y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/476.873 presentada el 22 de diciembre de 2022. Todo el contenido de estas solicitudes se incorpora en la presente en su totalidad para todos los fines.

CAMPO

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

ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas son un problema de salud pública importante en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Si bien los fármacos dirigidos a la transcriptasa inversa y a la proteasa se usan ampliamente y han demostrado efectividad, particularmente cuando se usan en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes pueden limitar su utilidad (Palella, et al. *N. Engl. J Med*. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995-

1001). En consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH.

Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por VIH. Las pautas de tratamiento actuales publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias de combinación, es decir, varios fármacos de al menos dos o más clases de fármacos (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accedido el 12 de febrero de 2019). Además, las decisiones con respecto al tratamiento de pacientes infectados por VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras afecciones médicas. (Id. en F-8). Debido a que el tratamiento de referencia requiere el uso de múltiples fármacos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras afecciones que el paciente pueda estar experimentando, el potencial de interacción farmacológica es un criterio para la selección de un régimen farmacológico. Como tal, existe la necesidad de terapias antirretrovirales que tengan un potencial reducido de interacciones farmacológicas.

Además, se conoce que el virus VIH muta en sujetos infectados (Tang, et al. *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25). Debido a la proclividad del virus VIH para mutar, existe la necesidad de que los fármacos anti-VIH sean eficaces contra un rango de variantes conocidas del VIH (Hurt, et al. *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431).

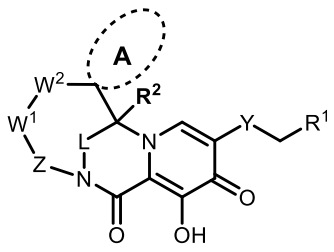
Para ciertos pacientes, por ejemplo, aquellos con acceso difícil o limitado a la atención médica, la adherencia a los regímenes de tratamiento o profilácticos orales diarios puede ser un desafío. Los fármacos que ofrecen propiedades farmacéuticas favorables (por ejemplo, potencia mejorada, farmacocinética de acción prolongada, solubilidad baja, aclaramiento bajo y/u otras propiedades) son susceptibles a una administración menos

frecuente y proporcionan un mejor cumplimiento por parte del paciente. Tales mejoras pueden, a su vez, optimizar la exposición al fármaco y limitar la emergencia de resistencia al fármaco.

SUMARIO

La presente descripción se dirige a compuestos novedosos que tienen actividad antiviral y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, los compuestos pueden usarse para tratar infecciones por VIH, para inhibir la actividad de la integrasa de VIH y/o para reducir la replicación de VIH. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden ser eficaces contra un rango de mutantes de VIH resistentes a fármacos conocidos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden tener una propensión disminuida para causar interacciones fármaco-fármaco cuando se coadministran con otros fármacos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse con menos de la frecuencia diaria, por ejemplo, semanalmente, mensualmente, una vez cada tres meses, una vez cada seis meses o intervalos más largos.

En una modalidad, la descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es H, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

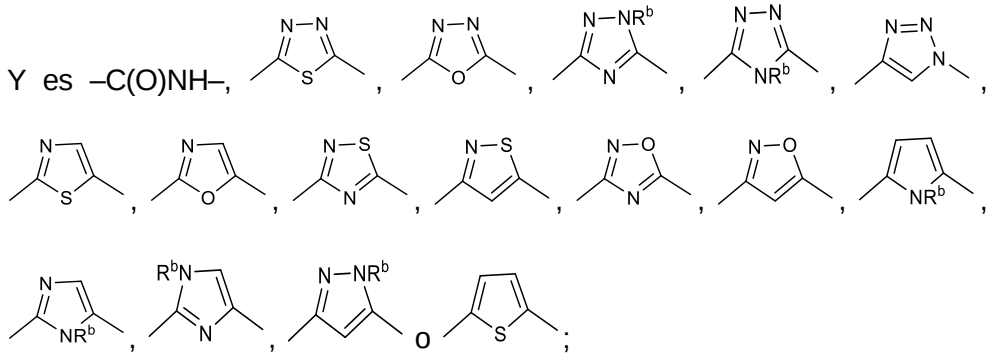
en donde el arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1} es independientemente halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, ciano, O-alquilo C_{1-4}, o alquilo C_{1-4}–O-alquilo C_{1-4};

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

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

W^1 es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$;

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

Y es $–C(O)NH–$,  ;

 es un anillo espiro de tres a siete miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro grupos R^8;

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

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

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo espiro se sustituye

opcionalmente uno, dos o tres R^{A2}, en donde cada R^{A2} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

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

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

R^{5a} y R^{5b} o R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres R^{A3}, en donde cada R^{A3} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; o

R^{5a} y R^{5c} o R^{5b} y R^{5d} junto con los átomos de carbono a los cuales cada uno se une forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo fusionado se sustituye opcionalmente con uno a tres R^{A3}, en donde cada R^{A3} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

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

R^{6a} y R^{6b} junto con los átomos de carbono a los cuales cada uno se une forman un anillo fusionado parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de N, O, y S, o un anillo aromático fusionado de 5 a 10 miembros o un anillo heteroaromático fusionado de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el anillo fusionado parcialmente insaturado, el anillo aromático fusionado, o

el anillo heteroaromático fusionado se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{A4}, en donde cada R^{A4} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

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

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

en donde el arilo C_{6-10} o el heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, CN, haloalquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, y halocicloalquilo de tres a siete miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S,

(iii) haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

en donde el arilo C_{6-10} o el heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, CN, haloalquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, y halocicloalquilo de tres a siete miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S,

(iv) CN,

(v) oxo,

(vi) -X-R^{A5}

en donde X es O o S; y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_1-C_6 o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(vii) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6; y

R^{A8} es alquilo C_1-C_6,

(ix) arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, cicloalquilo C_{3-7}, y alcoxi C_{1-6};

en donde el cicloalquilo C_{3-7} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos halo independientes,

(x) anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7}, y

(xi) el anillo de heteroarilo de 5-10 miembros contiene 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7},

(xii) $-SO_2R^{A13}$,

R^{A13}es alquilo C_1-C_6 o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de CN, halo y alcoxi C_1-C_6,

(xiii) $-SON(R^{A14})_2$,

cada R^{A14} es independientemente H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de CN, halo y alcoxi C_1-C_6,

(xiv) alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C_{1-6}, OH, $-SO_2-$ (alquilo C_{1-3}), o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7}; o

dos grupos R^8 en átomos de carbono adyacentes se unen para formar un anillo aromático fusionado de 6 a 10 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

en donde el anillo aromático fusionado de 6 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7};

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

R^{9a} y R^{9b} o R^{9c} y R^{9d} junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres R^{A9}, en donde cada R^{A9} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; o

R^{9a} y R^{9c} o R^{9b} y R^{9d} junto con los átomos de carbono a los cuales cada uno se une forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo fusionado se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres R^{A10}, en donde cada R^{A10} es independientemente halo, alquilo C_{1-4}, o haloalquilo C_{1-4}; o

uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, y R^{9d}, y uno de R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, y R^7 junto con los átomos a los cuales cada uno se une forman un anillo

fusionado de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el anillo fusionado se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{A11}, en donde cada R^{A11} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

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

R^{10a} y R^{10b} junto con los átomos de carbono a los cuales cada uno se une forman un anillo fusionado parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de N, O, y S, o un anillo aromático fusionado de 5 a 10 miembros, o un anillo heteroaromático fusionado de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el anillo fusionado parcialmente insaturado, el anillo aromático fusionado, o el anillo heteroaromático fusionado se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{A12}, en donde cada R^{A12} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

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

R^b es H o alquilo C_{1-4};

R^c es alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4}; y

cada n es independientemente 0, 1, o 2.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, un kit o un artículo de fabricación que comprende un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e instrucciones de uso.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, mediante la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición de un compuesto de la Fórmula **I,** o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, se proporciona un uso de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se proporciona un uso de un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la terapia médica.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de una infección por VIH.

Otras modalidades, objetos, características y ventajas pueden exponerse en la descripción detallada de las modalidades a continuación, y en parte pueden ser evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de las modalidades reivindicadas. Estos objetos y ventajas pueden realizarse y obtenerse por los procesos y las composiciones particularmente señalados en la descripción y las reivindicaciones de

estos. El resumen anterior se ha hecho con el entendimiento de que debe considerarse como una sinopsis breve y general de algunas de las modalidades descritas en la presente descripción, se proporciona para el beneficio y conveniencia del lector, y no pretende limitar de ninguna manera el alcance o rango de equivalentes, a los cuales tienen derecho legalmente las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de varias modalidades descritas en la presente descripción. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que las modalidades descritas en la presente descripción pueden ponerse en práctica sin estos detalles. La descripción más abajo de varias modalidades se realiza bajo el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como una ilustración de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las modalidades específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta descripción se proporcionan solamente por conveniencia y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de las reivindicaciones. Las modalidades ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con modalidades ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

I. Definiciones

A menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, la palabra “comprender” y variaciones de esta, tales como, “comprende” y “que comprende” deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo, es decir, como “que incluye, pero no se limita a”.

La referencia a lo largo de esta especificación a “una modalidad” significa que una función, estructura o característica particular descrita en conexión con la modalidad se incluye en al menos una modalidad descrita en la presente descripción. Por lo tanto, las apariciones de las frases “en una modalidad” en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren todas necesariamente a la misma modalidad. Además, las funciones, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades.

“Amino” se refiere al radical $-NH_2$.

“Hidroxi” o “hidroxilo” se refiere al radical -OH.

El término “alquilo C_{1-n}” como se usa en la presente descripción, en donde n es un entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar radicales alquilo de cadena acíclica, lineal o ramificada, que contienen de 1 a n átomos de carbono. El “alquilo C_{1-6}” incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo (*n*-propil), butilo (*n*-butil), 1metiletilo (*iso*propil), 1metilpropilo (*sec*-butil), 2metilpropilo (*iso*butil), 1,1dimetiletil (*terc* butil), pentilo y hexilo. La abreviatura Me denota un grupo metilo; Et denota un grupo etilo, Pr denota un grupo propilo, iPr denota un grupo 1-metiletilo, Bu denota un grupo butilo y tBu denota un grupo 1,1-dimetiletilo.

“Alquilo” es un hidrocarburo que contiene átomos normales, secundarios o terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-20}), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-10}), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-8}) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-6}). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, CH_2CH_3), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, ipropilo, $CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2metilo1-propilo (i-Bu, ibutilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2butilo (s-Bu, s-butil, $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3pentilo ($CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-2-butilo ($C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3metilo2-butilo ($CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3metilo1butilo ($CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metilo-1-butilo ($CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3hexilo ($CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2metilo-2-pentilo ($C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3metilo2pentilo ($CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metilo-2-pentilo ($CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metilo-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2metilo-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetilo-2-butilo ($C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3dimetilo2butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ y octilo ($(CH_2)_7CH_3$). “Alquileno” se refiere también a un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal ramificada o cíclica que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos

de hidrógeno de este o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-10}), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-6}) o 1-3 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-3}). Los radicales alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (CH_2), 1,1etilo ($CH(CH_3)$), 1,2etilo (CH_2CH_2), 1,1-propilo ($CH(CH_2CH_3)$), 1,2-propilo ($CH_2CH(CH_3)$), 1,3propilo ($CH_2CH_2CH_2$), 1,4-butilo ($CH_2CH_2CH_2CH_2$), y lo similar.

El término “alquenilo” como se usa en la presente descripción se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble carbono-carbono, sp^2. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_{20} o alquenilo C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_8 o C_{2-8}) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_6, o alquenilo C_{2-6}). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($CH=CH_2$), alilo ($CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo (C_5H_7) y 5-hexenilo ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

El término “alquenilo C_{2-n}”, como se usa en la presente descripción, en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un radical de cadena acíclica lineal o ramificada insaturada que contiene de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí mediante un doble enlace. Los ejemplos de tales radicales incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), 1propenilo, 2propenilo y 1butenilo. A menos que se especifique de cualquier otra manera, el término “alquenilo C_{2-n}” se entiende que comprende los estereoisómeros individuales donde sea posible, que incluyen, pero no se limitan a, isómeros (*E*) y (*Z*) y mezclas de estos. Cuando un grupo alquenilo C_{2-n} es sustituido, se entiende que se sustituye en cualquier átomo de carbono de este que de cualquier otra manera tendría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de cualquier otra manera, de tal manera que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como los reconocidos por los expertos en la técnica.

“Alquinilo” es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple carbono-carbono, *sp*. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-20}), o de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-8}) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-6}). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (C≡CH), propargilo (CH_2C≡CH) y lo similar.

El término “alquinilo C_{2-n}”, como se usa en la presente descripción, en donde n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un radical de cadena acíclica lineal o ramificada insaturada que contiene de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí mediante un enlace triple. Los ejemplos de tales radicales incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1propinilo, 2propinilo y 1butinilo. Cuando un grupo alquinilo C_{2-n} se sustituye, se entiende que se sustituye en cualquier átomo de carbono de este que, de lo contrario, tendría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique de cualquier otra manera, de tal manera que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como los reconocidos por los expertos en la técnica.

“Ciano” o “carbonitrilo” se refiere al grupo -CN.

Los términos “halo” o “halógeno” como se usan en la presente descripción se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término “haloalquilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un alquilo como se define en la presente descripción, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno por un sustituyente halo. Por ejemplo, el haloalquilo C_{1-6} es un alquilo C_{1-6} en donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Tal rango incluye un sustituyente halo en el grupo alquilo para completar la halogenación del grupo alquilo.

El término “haloalquilo C_{1-n}”, como se usa en la presente descripción, en donde n es un entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un radical alquilo que tiene

1 a n átomos de carbono como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloalquilo C_{1-n} incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, bromometilo, bromoetilo, dibromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo.

El término “arilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un solo anillo aromático, un anillo bicíclico o un anillo multicíclico. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono o 6 a 12 átomos de carbono. El arilo incluye un radical fenilo o un radical bicíclico o multicíclico orto-fusionado que tiene aproximadamente de 9 a 14 átomos en los que al menos un anillo es aromático (p. ej., un arilo fusionado a uno o más arilos o carbociclos). Tales anillos bicíclicos o multicíclicos pueden sustituirse opcionalmente con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del anillo bicíclico o multicíclico. Debe entenderse que el punto de unión de un radical bicíclico o multicíclico, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo, incluida una porción arilo o carbociclo del anillo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3,4-tetrahidronaftilo, antracenilo y lo similar.

El término “heteroarilo”, “anillo heteroarilo” o “anillo heteroaromático”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un solo anillo aromático o un anillo múltiple condensado. El término incluye anillos aromáticos únicos de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno pueden estar presentes, además, en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Estos anillos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye múltiples sistemas de anillo condensados (p. ej., sistemas de anillo que comprenden 2 o 3 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, se puede fusionar con uno o más heteroarilos (p. ej., naftiridinilo), carbociclos (p. ej., 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) o arilos (p. ej., indazolilo) para formar un anillo múltiple condensado. Tales anillos múltiples condensados

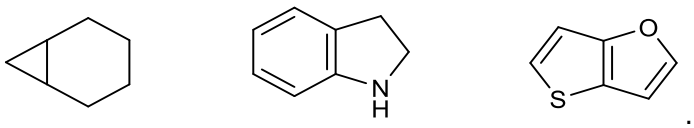
pueden sustituirse opcionalmente con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en las porciones carbociclo del anillo condensado. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo múltiple condensado heteroarilo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo, incluida una porción de heteroarilo, arilo o carbociclo del anillo. Los heteroarilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo benzofuranilo, bencimidazolilo y tianaftenilo.

El término “heterociclilo” o “heterociclo” o “halocicloalquilo” como se usa en la presente descripción se refiere a un solo anillo saturado o parcialmente insaturado o un anillo múltiple condensado. El término incluye un solo anillo saturado o parcialmente insaturado (p. ej., anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) aproximadamente de 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede sustituirse con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, tetrahidrofuranilo o piperidinilo. El término incluye, también, múltiples sistemas de anillos múltiples condensados (p. ej., sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en donde un grupo heterociclo (como se definió anteriormente) se puede conectar a dos átomos adyacentes (heterociclo fusionado) con uno o más heterociclos (p. ej., decahidronaftiridinilo), heteroarilos (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo), carbociclos (p. ej., decahidroquinolilo) o arilos. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo múltiple condensado heterociclo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo, incluida una porción de heterociclo, heteroarilo, arilo o carbociclo del anillo. Los heterociclos ilustrativos incluyen, pero no se limita a, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinailo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo,

tetrahidrotiopiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo.

El término “anillo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo cicloalquilo o heterociclilo. El término anillo, como se usa en la presente descripción, incluye, pero no se limita a, anillos espiro, en puente y fusionados. El anillo puede ser completamente saturado o parcialmente insaturado.

El término “anillo fusionado”, como se usa en la presente descripción, “fusionado” se refiere a una estructura de anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático descrita en la presente descripción que está conectada a una estructura de anillo existente en los compuestos descritos en la presente descripción *a través de* dos átomos adyacentes que son compartidos por la estructura de anillo fusionado y la estructura de anillo existente. Por ejemplo, los compuestos bicíclicos representados a continuación incorporan ciclopropano fundido (*es decir*, un anillo ciclopropano fusionado a un anillo ciclohexano), una pirrolidina fundida (*es decir,* un anillo de pirrolidina fusionado a un anillo de benceno) y tiofeno fundido (*es decir,* un anillo de tieno fusionado a un anillo de furano), respectivamente:



.

El término “cicloalquilo $C_{3\text{-}m}$”, como se usa en la presente descripción, en donde m es un entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un sustituyente cicloalquilo que contiene de 3 a m átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término incluye anillos completamente saturados así como parcialmente insaturados.

Debe entenderse que cuando una variable se sustituye, por ejemplo, como se describe en la frase “alquilo $C_{1\text{-}6}$, ya sea solo o como parte de un grupo, se sustituye opcionalmente”, la frase significa que la variable alquilo $C_{1\text{-}6}$ se puede sustituir cuando está sola y que puede

sustituirse, también, cuando la variable “alquilo C_{1-6}” es parte de un grupo más grande. De manera similar, cuando se indica, otras variables (p. ej., alquinilo C_{2-6}, arilo, heteroarilo, heterociclo, etc.) también se pueden sustituir “ya sean solas o como parte de un grupo”.

Debe entenderse que ciertas variables de la Fórmula **I** que conectan dos grupos químicos pueden orientarse en cualquier dirección. Por lo tanto, para el grupo X de la Fórmula **I** (p. ej., O, C(O), C(O)O, S, S(O), SO_2, (C_1-C_6)alquiloO-, (C_1-C_6)alquiloC(O), (C_1-C_6)alquiloC(O)O, (C_1-C_6)alquiloS, (C_1-C_6)alquiloS(O) y (C_1-C_6)alquiloSO_2) ciertos valores de X que no son simétricos se pueden orientar en cualquier dirección. Por ejemplo, el C(O)O, se puede orientar como C(O)O u OC(O), en relación con los grupos que conecta.

El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con su par de imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que se superponen con su par de imagen especular.

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

“Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen, típicamente, propiedades físicas diferentes, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

Los “enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

El término “tratamiento” o “que trata”, en la medida en que se relaciona con una enfermedad o afección, incluye prevenir que se produzca la enfermedad o afección, inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o afección.

El término “tratar” con respecto al tratamiento de un cuadro clínico en un paciente incluye (i) inhibir o mejorar el cuadro clínico en un paciente, p. ej., detención o ralentización de su desarrollo; o (ii) aliviar el cuadro clínico en un paciente, es decir, provocar la regresión o curación del cuadro clínico. En el caso del VIH, el tratamiento incluye reducir el nivel de carga viral del VIH en un paciente.

El término “tratamiento”, como se usan en la presente descripción, pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término “tratamiento” también comprende la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del sujeto al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus llegue a niveles que sean detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño dentro de los primeros días de vida.

El término “grupo protector” se refiere a una entidad de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su totalidad. Los grupos y estrategias de protección química para protección/desprotección son bien conocidas en la técnica. *Ver, p. ej.,* Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Los grupos protectores se utilizan frecuentemente para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, *p. ej.,* hacer y romper enlaces químicos de manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras

propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En esta función, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos previstos pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco original en un profármaco, por lo que el fármaco original se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más efectivamente que el fármaco original, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco original. Los grupos protectores se eliminan ya sea *in vitro,* en la instancia de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, *p. ej.,* los alcoholes, son fisiológicamente aceptables, aunque, en general, son más deseables si los productos son farmacológicamente inocuos.

Los grupos protectores están disponibles, comúnmente conocidos y usados, y se usan opcionalmente para evitar reacciones laterales con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión sobre qué grupos proteger, cuándo hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico “PG” dependerá de la química de la reacción contra la que se va a proteger (*p. ej.,* condiciones acídicas, básicas, oxidativas, reductoras u otras) y la dirección prevista de la síntesis. Los PG no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto se sustituye con múltiples PG. Generalmente, el PG se usará para proteger los grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y, por lo tanto, para prevenir reacciones secundarias o facilitar de cualquier otra manera la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección prevista de la síntesis y de las condiciones de reacción que se van a encontrar, y puede ocurrir en cualquier orden según lo determine el experto.

Se pueden proteger diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos –OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen “grupos formadores de éter o éster”. Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos expuestos en la presente descripción. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores éter ni éster, como entenderán los expertos en la técnica, y se incluyen con las amidas, que se discuten a continuación.

Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las reacciones de escisión química correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”). Ver también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. En particular el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para los grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos ver Greene como se expone a continuación.

Los términos “grupo protector”, como se usan en la presente descripción, pretende significar grupos protectores que pueden usarse durante la transformación sintética, que incluyen, pero no se limitan a, ejemplos que se enumeran en Greene, “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, New York (1981) y ediciones más recientes de estos.

El término “solvato” se refiere a un sólido cristalino que contiene cantidades de un solvente incorporado dentro de la estructura cristalina. Como se usa en la presente descripción, el término “solvato” incluye hidratos.

Los términos “no solvato” se refieren a un sólido cristalino en el que ninguna molécula de solvente ocupa un sitio cristalográfico específico.

Los términos “farmacéuticamente aceptable” con respecto a una sustancia como se usan en la presente descripción significa que la sustancia, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuada para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y efectiva para el uso previsto cuando la sustancia se usa en una composición farmacéutica.

Los términos “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar una sal de un compuesto de acuerdo con la invención, que es, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuada para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble en agua o aceite o dispersable, y efectiva para su uso previsto. Los términos incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las listas de sales adecuadas se encuentran, por ejemplo, en S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19.

Los términos “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de cualquier otra manera indeseables, formadas con ácidos inorgánicos que incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y lo similar, y ácidos orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido canforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-

hidroxietanosulfónico ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y lo similar.

Los términos “sal de adición de base farmacéuticamente aceptable”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no son biológicamente o de cualquier otra manera indeseables, formadas con bases inorgánicas que incluyen, pero no se limitan a, amoníaco o hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y lo similar. Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N, N'-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina y lo similar. Las bases no tóxicas orgánicas particularmente preferidas son la isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

Los términos “agente antiviral”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar un agente que es efectiva para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un humano, que incluye, pero no se limita a, agentes que interfieren con el hospedador o mecanismos virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un humano. Los términos “agente antiviral” incluyen, por ejemplo, un inhibidor del sitio catalítico de integrasa del VIH seleccionado del grupo que consiste en: raltegravir (ISENTRESS®; Merck); elvitegravir (Gilead); soltegravir (GSK; ViiV); GSK 1265744 (GSK; ViiV) y dolutegravir; un inhibidor de la transcriptasa inversa del nucleósido del VIH seleccionado del grupo que consiste en: abacavir (ZIAGEN®; GSK); didanosina (VIDEX®; BMS); tenofovir (VIREAD®; Gilead); emtricitabina (EMTRIVA®; Gilead); lamivudina (EPIVIR®; GSK/Shire); stavudina (ZERIT®; BMS); zidovudina (RETROVIR®; GSK); elvucitabina (Achillion); y festinavir (Oncolys); un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósida del VIH seleccionado del grupo que consiste en: nevirapina (VIRAMUNE®; BI); efavirenz (SUSTIVA®; BMS); etravirina (INTELENCE®; J&J); rilpivirina (TMC278, R278474; J&J); fosdevirina (GSK/ViiV); y lersivirina (Pfizer/ViiV); un inhibidor de proteasa de VIH seleccionado del grupo que consiste en: atazanavir (REYATAZ®; BMS); darunavir (PREZISTA®; J&J); indinavir (CRIXIVAN®; Merck); lopinavir (KELETRA®; Abbott); nelfinavir (VIRACEPT®; Pfizer); saquinavir (INVIRASE®; Hoffmann-LaRoche); tipranavir (APTIVUS®; BI); ritonavir (NORVIR®; Abbott); y fosamprenavir (LEXIVA®; GSK/Vertex); un inhibidor de entrada de VIH seleccionado de: maraviroc (SELZENTRY®; Pfizer); enfuvirtida (FUZEON®; Trimeris); y BMS-663068 (BMS); y un inhibidor de maduración del VIH seleccionado de: bevirimat (Myriad Genetics).

El término “agente antiviral”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar un agente que es efectiva para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, que incluye, pero no se limita a, agentes que interfieren con el hospedador o mecanismos virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero.

El término “inhibidor de la replicación del VIH”, como se usan en la presente descripción, pretenden significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro, ex vivo* o *in vivo.*

El término “sustituyente”, como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, pretende significar un átomo, radical o grupo que puede estar unido a un átomo de carbono, un heteroátomo o cualquier otro átomo que pueda formar parte de una molécula o fragmento de esta, que de cualquier otra manera estaría unida a al menos un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes contemplados en el contexto de una molécula o fragmento específico de estos son aquellos que dan lugar a compuestos químicamente estables, tales como los reconocidos por los expertos en la técnica.

El término “heteroátomo”, como se usa en la presente descripción, pretende significar O, S o N.

Los términos “alquilo O-C_{1-n}” o “alcoxi C_{1-n}” como se usa en la presente descripción indistintamente, en donde n es un entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretenden significar un átomo de oxígeno unido adicionalmente a un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos de alcoxi C_{1-n} incluyen, pero no se limitan a, metoxi (CH_3O-), etoxi (CH_3CH_2O-), propoxi ($CH_3CH_2CH_2O$-), 1-metiletoxi (*iso* -propoxi; $(CH_3)_2CHO$) y 1,1-dimetiletoxi (*terc*-butoxi; $(CH_3)_3CO$). Cuando un alcoxi C_{1-n} es sustituido, se entiende que se sustituye en la porción alquilo de este, de tal manera que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como los reconocidos por los expertos en la técnica.

El término “oxo”, como se usa en la presente descripción, pretende significar un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono como un sustituyente mediante un enlace doble (=O).

El término “mamífero”, como se usa en la presente descripción, pretende comprender a los seres humanos, así como mamíferos no humanos que son susceptibles a la infección por VIH. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a, animales domésticos,

tales como vacas, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones, y animales no domésticos.

Las modalidades descritas en la presente descripción también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. En ciertas modalidades, estos compuestos radiomarcados son útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, al caracterizar, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la Fórmula I, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o de tejidos en sustratos. Los isótopos radiactivos de tritio, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

En ciertas modalidades, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^{2}H, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media *in vivo* puede aumentar o los requerimientos de dosis pueden reducirse. Por lo tanto, los isótopos más pesados pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de los compuestos descritos en la presente descripción se pueden preparar mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los

descritos en los ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

Los métodos, composiciones, kits y artículos de fabricación proporcionados en la presente descripción usan o incluyen compuestos (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula **I**) o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en los cuales de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse con un átomo de deuterio o D, en los cuales n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos aumentan la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, cuando se administran a un mamífero. Ver, *p. ej.*, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci*., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos pueden sintetizarse mediante medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de materiales de partida en los cuales uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Las modalidades descritas en la presente descripción también pretenden abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y lo similar del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, las modalidades descritas en la presente descripción incluyen compuestos producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de acuerdo con las modalidades descritas en la presente descripción a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de este. Tales productos se identifican, típicamente, mediante la administración de un compuesto radiomarcado de acuerdo con las modalidades descritas en la presente descripción en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono, o al ser humano,

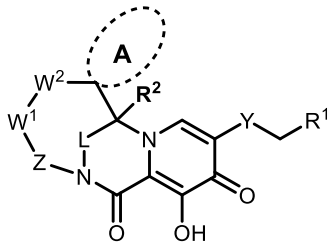
dejando suficiente tiempo para que ocurra el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

Los compuestos descritos en la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémica, escalémica y ópticamente pura. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando métodos tales como cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) quiral. Cuando los compuestos divulgados en la presente descripción contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o las circunstancias que se describen posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “heterociclo opcionalmente sustituido” significa que el radical heterociclo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales heterociclo sustituidos como radicales heterociclo que no tienen sustitución.

II. Compuestos

En algunas modalidades, la descripción proporciona un compuesto de la Fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 es H, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

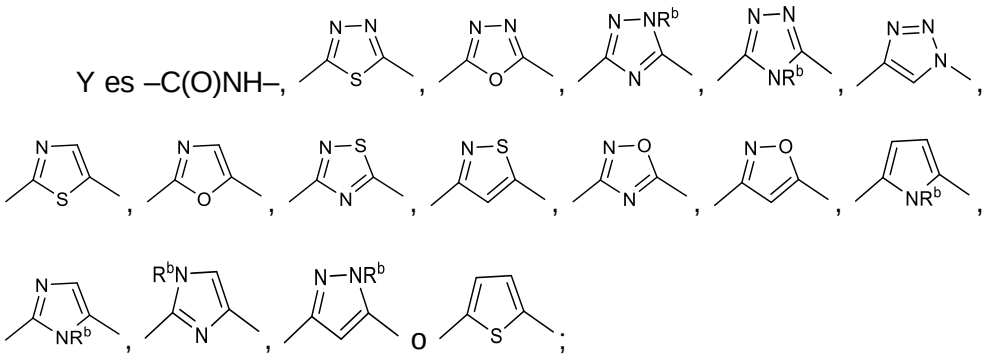
en donde el arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1}es independientemente halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, ciano, O-alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4}–O–alquilo C_{1-4};

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

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

W^1 es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$;

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

Y es –C(O)NH–,  ;



es un anillo espiro de tres a siete miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro grupos R^8;

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

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

R^{3a} y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente uno, dos o tres R^{A2}, en donde cada R^{A2} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

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

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

R^{5a} y R^{5b} o R^{5c} y R^{5d} junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres R^{A3}, en donde cada R^{A3} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; o

R^{5a} y R^{5c} o R^{5b} y R^{5d} junto con los átomos de carbono a los cuales cada uno se une forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo fusionado se sustituye opcionalmente con uno a tres

R^{A3}, en donde cada R^{A3} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

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

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

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

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

en donde el arilo C_{6-10} o el heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, CN, haloalquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, y halocicloalquilo de tres a siete miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S,

(iii) haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

en donde el arilo C_{6-10} o el heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, CN, haloalquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, y halocicloalquilo de tres a siete miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S,

(iv) CN,

(v) oxo,

(vi) -X-R^{A5}

en donde X es O o S; y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_1-C_6 o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(vii) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6;

y R^{A8} es alquilo C_1-C_6,

(ix) arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, cicloalquilo C_{3-7}, y alcoxi C_{1-6};

en donde el cicloalquilo C_{3-7} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos halo independientes,

(x) anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7}, y

(xi) el anillo de heteroarilo de 5-10 miembros contiene 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7},

(xii) $-SO_2R^{A13}$,

R^{A13}es alquilo C_1-C_6 o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de CN, halo y alcoxi C_1-C_6,

(xiii) $-SO(NR^{A14})_2$,

cada R^{A14} es independientemente H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de CN, halo y alcoxi C_1-C_6,

(xiv) alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C_{1-6}, OH, -SO_2- (alquilo C_{1-3}), o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7}; o

dos grupos R^8 en átomos de carbono adyacentes se unen para formar un anillo aromático fusionado de 6 a 10 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

en donde el anillo aromático fusionado de 6 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7};

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

R^{9a} y R^{9b} o R^{9c} y R^{9d} junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo espiro de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres R^{A9}, en donde cada R^{A9} es independientemente halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; o

R^{9a} y R^{9c} o R^{9b} y R^{9d} junto con los átomos de carbono a los cuales cada uno se une forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, en donde el anillo fusionado se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres R^{A10}, en donde cada R^{A10} es independientemente halo, alquilo C_{1-4}, o haloalquilo C_{1-4}; o

uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, y R^{9d}, y uno de R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, y R^{7} junto con los átomos a los cuales cada uno se une forman un anillo fusionado de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el anillo fusionado se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro R^{A11}, en donde cada R^{A11} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

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

R^{10a} y R^{10b} junto con los átomos de carbono a los cuales cada uno se une forman un anillo fusionado parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de N, O, y S, o un anillo aromático fusionado de 5 a 10 miembros, o un anillo heteroaromático fusionado de 5 a 10 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el anillo fusionado parcialmente insaturado, el anillo aromático fusionado, o el anillo heteroaromático fusionado se sustituye opcionalmente con

uno a cuatro R^{A12}, en donde cada R^{A12} es independientemente halo o alquilo C_{1-4};

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

R^b es H o alquilo C_{1-4};

R^c es alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4}; ; y

cada n es independientemente 0, 1, o 2.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

se sustituye con uno, dos, tres, o cuatros grupos R^8; y al menos un grupo R^8 se selecciona del grupo que consiste en:

(i) alquilo C_{1-6} sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

en donde el arilo C_{6-10} o el heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, CN, haloalquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, y halocicloalquilo de tres a siete miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S,

(ii) haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

en donde el arilo C_{6-10} o el heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, halo, CN, haloalquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_7, y halocicloalquilo de tres a siete miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S,

(iii) CN,

(iv) oxo,

(v) -X-R^{A5}

en donde X es O o S; y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_1-C_6 o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(vi) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(vii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6 y R^{A8} es alquilo C_1-C_6;

(viii) arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, cicloalquilo C_{3-7}, y alcoxi C_{1-6}; en donde el cicloalquilo C_{3-7} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos halo independientes,

(ix) un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7}, y

(X) heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7},

(xi) $-SO_2R^{A13}$,

R^{A13}es alquilo C_1-C_6 o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de CN, halo y alcoxi C_1-C_6,

(xii) $-SO(NR^{A14})_2$,

cada R^{A14} es independientemente H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de CN, halo y alcoxi C_1-C_6,

(xiii) alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C_{1-6}, OH, $-SO_2-$ (alquilo C_{1-3}), o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes

independientemente seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7}; o

dos grupos R^8 en átomos de carbono adyacentes se unen para formar un anillo aromático fusionado de 6 a 10 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

en donde el anillo aromático fusionado de 6 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de seis miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O; en donde el anillo espiro se sustituye

opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R^8.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

es un anillo espiro de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R^8.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, 

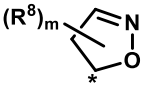
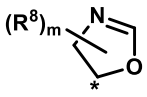
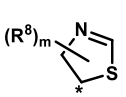
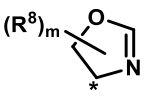
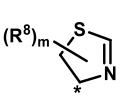
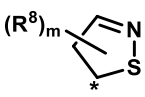
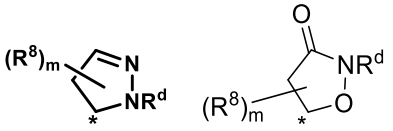
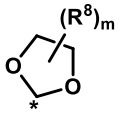
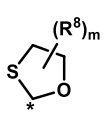
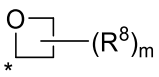
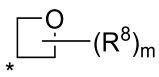
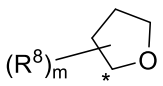
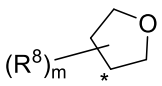
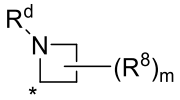
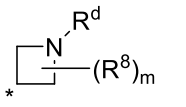
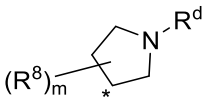
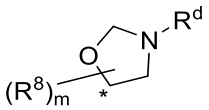
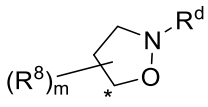
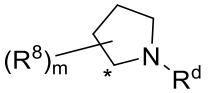
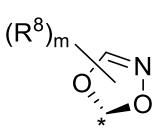
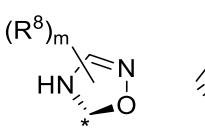
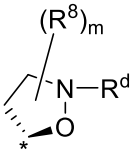
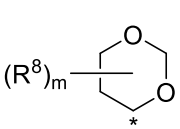
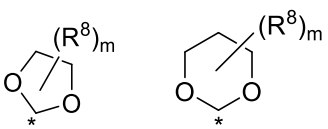
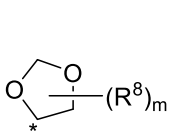
es un anillo espiro de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O; en donde el anillo espiro se sustituye

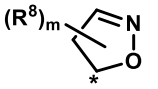
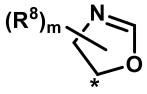
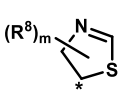
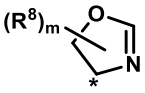
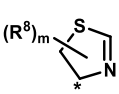
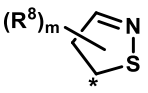
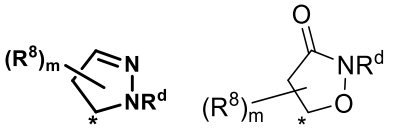
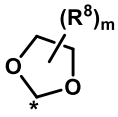
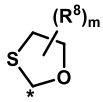
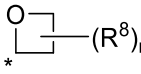
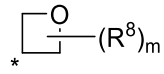
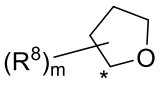
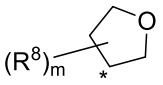
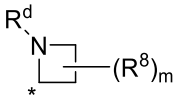
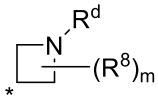
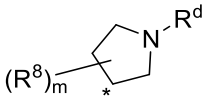
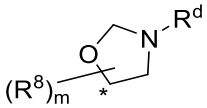
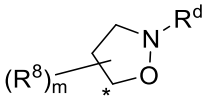
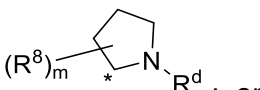
opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es un anillo espiro de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es un anillo espiro de cinco miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R^8.

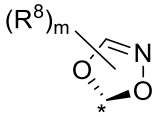
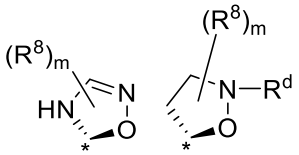
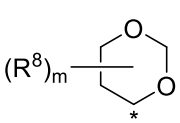
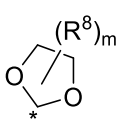
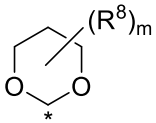
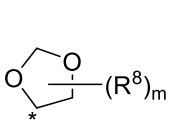
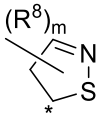
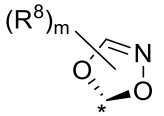
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es un anillo espiro de cuatro miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos, tres, o cuatro grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es un anillo espiro de cuatro miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es un anillo espiro de cuatro miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R^8.

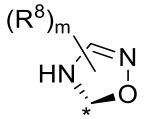
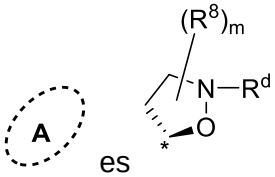
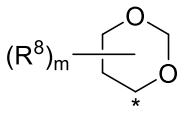
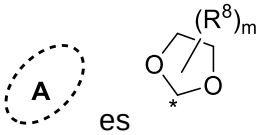
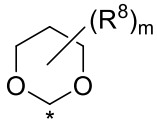
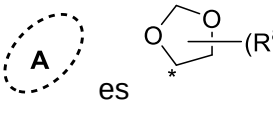
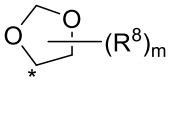
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es un anillo espiro de cuatro miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente

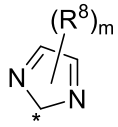
con uno, dos, tres, o cuatro grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es un anillo espiro de cuatro miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S, en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos R^8. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es un anillo espiro de cuatro miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S; en donde el anillo espiro se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R^8.

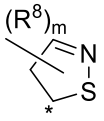
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,  se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; en donde * indica el punto de unión de  a la Fórmula I restante; R^d es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; y m es 0, 1, 2, 3, o 4.

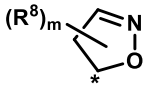
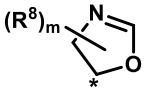
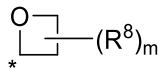
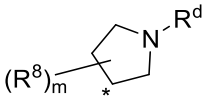
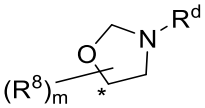
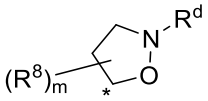
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,  se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ; en donde * indica el punto de unión de  a la Fórmula I restante; R^d es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; y m es 0, 1, 2, 3, o 4.

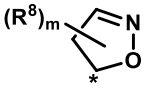
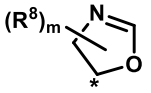
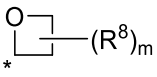
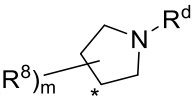
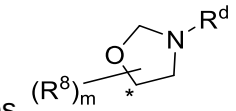
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  . En algunas modalidades

del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  . En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  . En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  . En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es . En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  . En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  . En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es

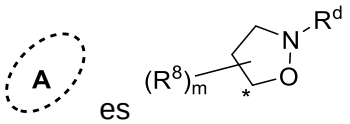


. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  .

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  y  .

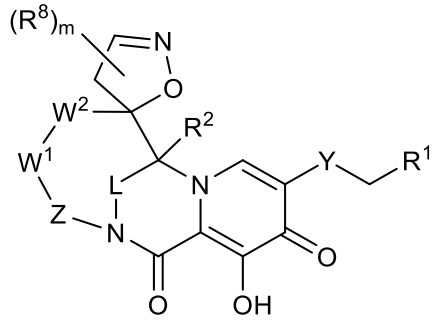
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  ; en donde m es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  ; en donde m es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  ; en donde m es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  ; en donde m es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,  es  ; en donde m es 0, 1, 2 o 3. En algunas

modalidades del compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéuticamente aceptable de este,



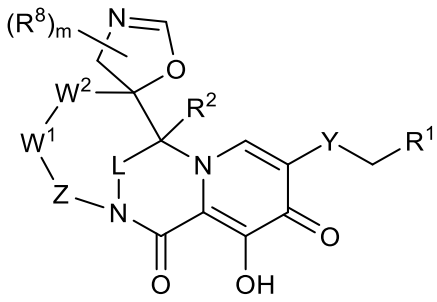
; en donde m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **I-A**:



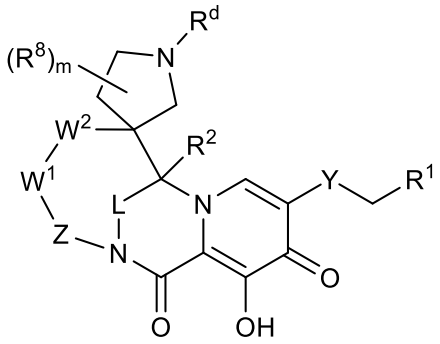
I-A; en donde m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **I-B**:



I-B; en donde m es 0, 1, 2 o 3.

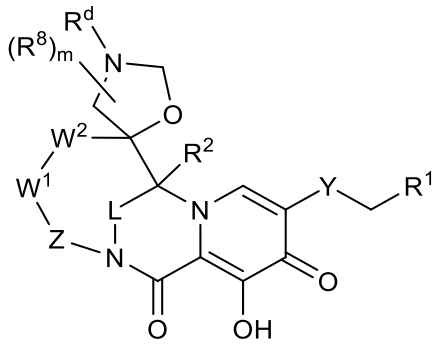
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **I-C**:



I-C

en donde R^d es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; y m es 0, 1, 2 o 3.

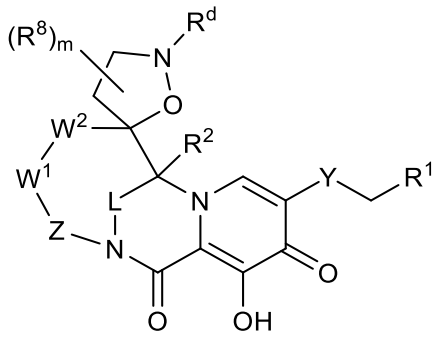
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **I-D**:



I-D

en donde R^d es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; y m es 0, 1, 2 o 3.

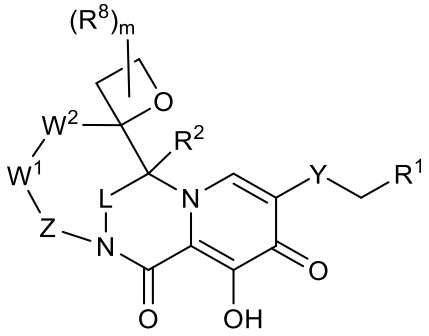
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **I-E**:



I-E

en donde R^d es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; y m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **I-F**:

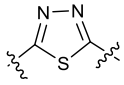
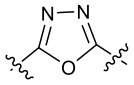
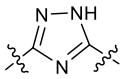
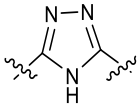
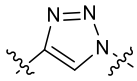
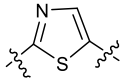
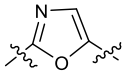
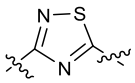
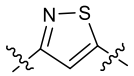
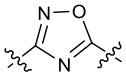
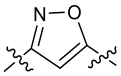
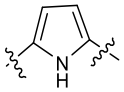
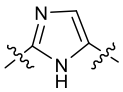
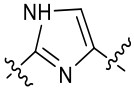
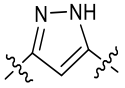
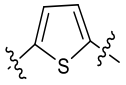
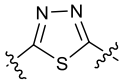
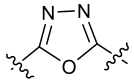
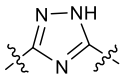
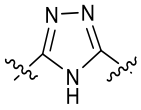
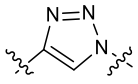
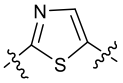
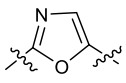
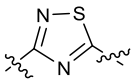
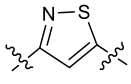
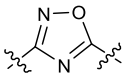
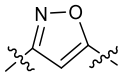
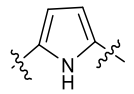
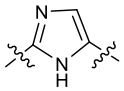
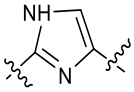
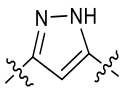
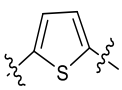


I-F

en donde m es 0, 1, 2, 3, o 4.

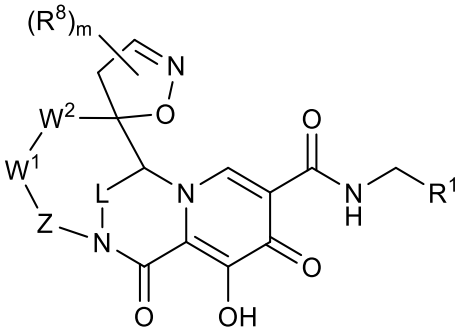
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E** o **I-F**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^2 es H o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2es H. En algunas modalidades, R^2es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E** o **I-F**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y se selecciona del grupo que consiste en –

C(O)NH–,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, Y es –C(O)NH–. En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  . En algunas modalidades, Y es  .

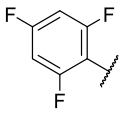
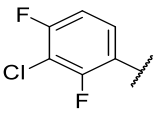
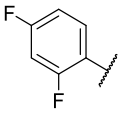
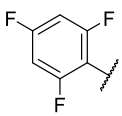
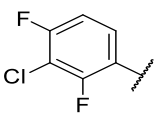
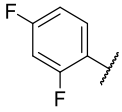
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E** o **I-F**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH– y R^2 es H o alquilo C_{1-6}.

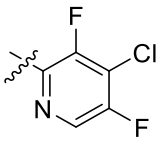
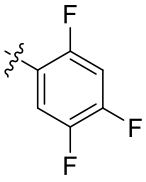
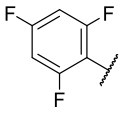
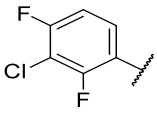
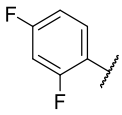
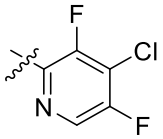
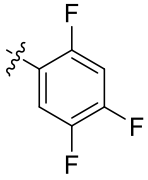
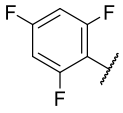
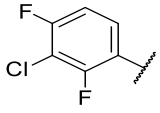
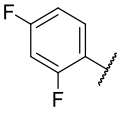
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I** o **I-A**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **II-A**:

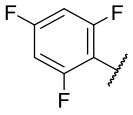
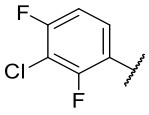
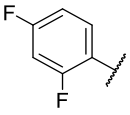
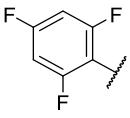
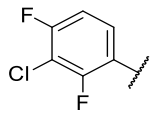
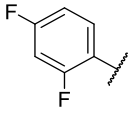


Fórmula **II-A**

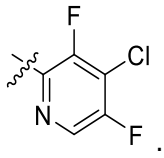
en donde m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B, I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F** o **II-A**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1}es independientemente halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano, O-alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4}–alquilo–O– C_{1-4}. En algunas modalidades, R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1} es independientemente halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o O-alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1} es independientemente halo o alquilo -O-C_{1-4}. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro halógenos. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con dos o tres halógenos seleccionados de cloro y fluoro. En algunas modalidades, R^1 es  ,  , o  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1es  . En algunas modalidades, R^1 es  .

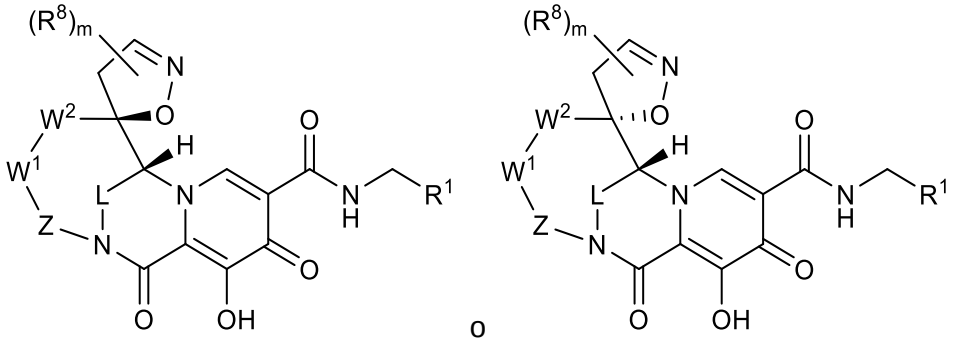
En algunas modalidades, R^1 es  ,  ,  ,  , o  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades, R^1 es  ,  , o  . En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1es  . En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B, I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F** o **II-A**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1}es independientemente halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, ciano, O-alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4}–alquilo–O– C_{1-4}. En algunas modalidades, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1} es independientemente halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o O-alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1} es independientemente halo o alquilo -O-C_{1-4}. En algunas modalidades, R^1 es piridilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro halógenos. En algunas modalidades, R^1 es

piridilo sustituido con dos o tres halógenos seleccionados de cloro y fluoro. En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A** o **II-A**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula**II-Aa** o **II-Ab**:



II-Aa o **II-Ab**

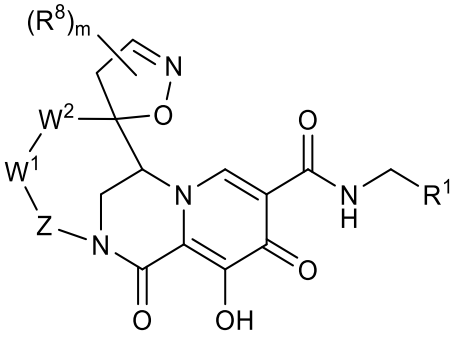
en donde m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A** o **II-A**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **II-Aa.** En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A** o **II-A**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **II-Ab.**

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa** o **II-Ab**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, L es $–CR^{3a}R^{3b}–$; en donde R^{3a} y R^{3b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o alquilo $–O–C_{1-4}$. En algunas modalidades, L es $–CR^{3a}R^{3b}–$; en donde R^{3a} y R^{3b} son independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, L es $–CR^{3a}R^{3b}–$; en donde R^{3a} y R^{3b} son independientemente H o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, L es $–CR^{3a}R^{3b}–$; en donde R^{3a} y R^{3b} ambos son H. En algunas modalidades, L es –C(O)–. En algunas modalidades, L

es $–SO_2–$. En algunas modalidades, L es $–CH_2–CH_2–$. En algunas modalidades, L es o $–N(R^a)–$. En algunas modalidades, L es NH.

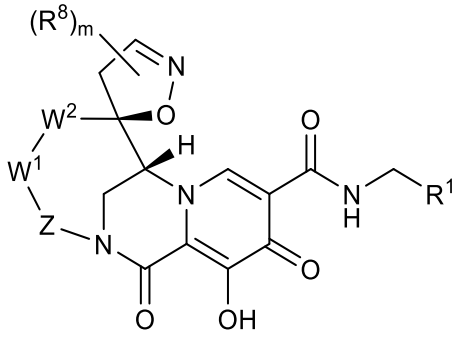
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa** o **II-Ab**, el compuesto tiene una Fórmula **III**:



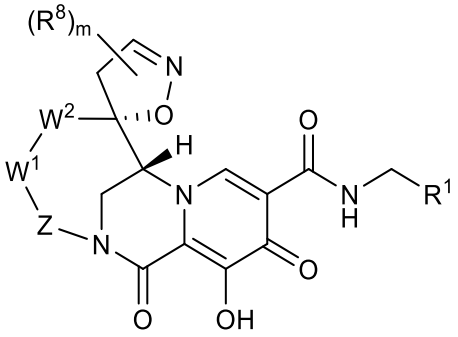
III

en donde m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa** o **II-Ab** o **III,** el compuesto tiene una Fórmula **IIIa** o **IIIb**:



o



IIIa **IIIb**

en donde m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa** o **III**, el compuesto tiene una Fórmula **IIIa**: En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Ab** o **III**, el compuesto tiene una Fórmula **IIIb**.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, W^1es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, W^1es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6} o halo. En algunas modalidades, W^1es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, $–CH_3$, o halo. En algunas modalidades, W^1 es un enlace o $–CR^{4a}H–$; en donde R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o halo. En algunas modalidades, W^1 es un enlace, $–CH_2–$ o –CH(F)–.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **IIAa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6} o halo. En algunas modalidades, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, $–CH_3$, o halo. En algunas modalidades, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace o $–CR^{4a}H–$; en donde R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o halo. En algunas modalidades, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace, $–CH_2$ – o –CH(F)–.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Z es $–CR^{9a}R^{9b}–$; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o halo. En algunas modalidades, Z es $–CR^{9a}R^{9b}–$; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, Z es $–CH(CH_3)–$ o $–CH(CH_2F)$-.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace o $–CR^{4a}R^{4b}–$; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o halo; y Z es $–CR^{9a}R^{9b}–$; en donde

R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o halo. En algunas modalidades, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace o –$CR^{4a}R^{4b}$–; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6} o halo; y Z es –$CR^{9a}R^{9b}$–; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace o –$CR^{4a}R^{4b}$–; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, –CH_3 o halo; y Z es –$CR^{9a}R^{9b}$–; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace o –$CR^{4a}H$–; en donde R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o halo; y Z es –$CR^{9a}R^{9b}$–; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace, –CH_2– o –CH(F)–; y Z es –$CH(CH_3)$– o –$CH(CH_2F)$-.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, W^2 es –$CR^{5a}R^{5b}$– o –CR^{6a}=CR^{6b}–; en donde R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo, hidroxilo, ciano, O-alquilo C_{1-4} o alquileno C_{1-4}–O-alquilo C_{1-4}; y R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, W^2 es –$CR^{5a}R^{5b}$– o –CR^{6a}=CR^{6b}–; en donde R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo o O-alquilo C_{1-4}; y R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, W^2 es –$CR^{5a}R^{5b}$– o –CR^{6a}=CR^{6b}–; en donde R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo C_{1-6} o halo; y R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, halo o alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, W^2 es –CH_2– o -CH=CH-. En algunas modalidades, W^2 es –CH_2–. En algunas modalidades, W^2 es -CH=CH-.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace o –$CR^{4a}R^{4b}$–; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o halo; Z es –$CR^{9a}R^{9b}$–; en donde R^{9a}

y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4} o halo; y W^2es –$CR^{5a}R^{5b}$– o –CR^{6a}=CR^{6b}–; en donde R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo, hidroxilo, ciano, O-alquilo C_{1-4} o alquileno C_{1-4}–O-alquilo C_{1-4}; y R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace o –$CR^{4a}R^{4b}$–; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo C_{1-6} o halo; Z es –$CR^{9a}R^{9b}$–; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; y W^2es –$CR^{5a}R^{5b}$– o –CR^{6a}=CR^{6b}–; en donde R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, halo o O-alquilo C_{1-4}; y R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace o –$CR^{4a}R^{4b}$–; en donde R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, $–CH_3$ o halo; Z es –$CR^{9a}R^{9b}$–; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; y W^2es –$CR^{5a}R^{5b}$– o –CR^{6a}=CR^{6b}–; en donde R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo C_{1-6} o halo; y R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, halo o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace o –CR^{4a}H–; en donde R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o halo; Z es –$CR^{9a}R^{9b}$–; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; y W^2 es $–CH_2$– o -CH=CH-.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace o –CR^{4a}H–; en donde R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o halo; Z es –

$CR^{9a}R^{9b}$–; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; y W^2 es $–CH_2–$.

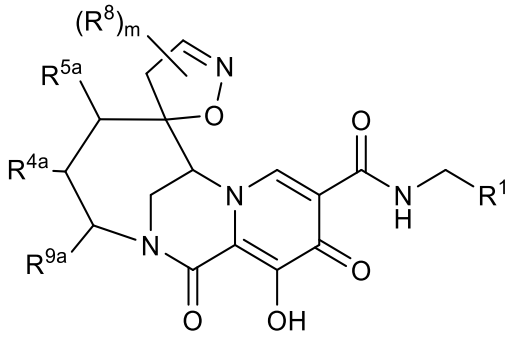
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; y W^1 es un enlace o $–CR^{4a}H–$; en donde R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o halo; Z es $–CR^{9a}R^{9b}–$; en donde R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; y W^2 es -CH=CH-.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es–C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace, $–CH_2–$ o –CH(F)–; Z es $–CH(CH_3)–$ o $–CH(CH_2F)$-; y W^2 es $–CH_2–$ o -CH=CH-.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E** o **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es –C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace, $–CH_2–$ o –CH(F)–; Z es $–CH(CH_3)–$ o $–CH(CH_2F)$-; y W^2 es $–CH_2–$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E** o **I-F**, **II- II-A**, **Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, Y es –C(O)NH–; R^2 es H o alquilo C_{1-6}; W^1 es un enlace, $–CH_2–$ o –CH(F)–; Z es $–CH(CH_3)–$ o $–CH(CH_2F)$-; y W^2 es -CH=CH-.

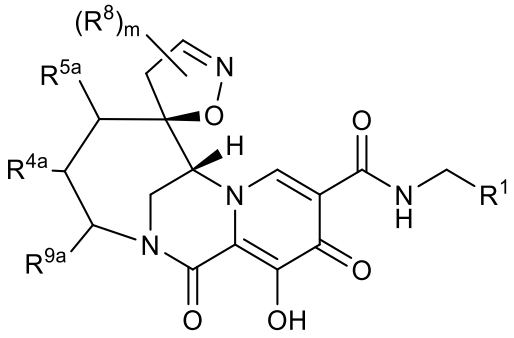
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa** o **IIIb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **IV**:



IV

en donde m es 0, 1, 2 o 3.

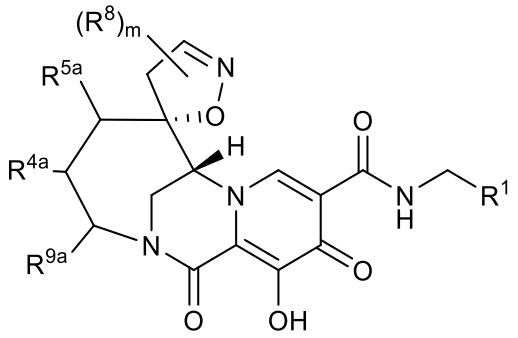
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **III**, **IIIa** o **IV**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **IVa**:



IVa

en donde m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Ab**, **III**, **IIIb**, o **IV**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto tiene una Fórmula **IVb**:



IVb

en donde m es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa**, o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4};

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa**, o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; y R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa**, o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, R^{9a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R^{9a} es $-CH_3$ o $-CH_2F$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, R^{4a} es H, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo,

haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, R^{4a} es H, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R^{4a} es H, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es $-CH_3$ o $-CH_2F$.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^8 es independientemente:

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(iii) haloalquilo C_{1-6},

(iv) CN,

(v) oxo,

(vi) $-X-R^{A5}$

en donde X es O o S; y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C1-C6 o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(vii) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6;

y R^{A8} es alquilo C_1-C_6,

(ix) arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, cicloalquilo C_{3-7}, y alcoxi C_{1-6};

en donde el cicloalquilo C_{3-7} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos halo independientes,

(x) un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7}, o

(xi) un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, o

en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7}, o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

en donde el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes hindependientemente seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7}; o

dos grupos R^8 en átomos de carbono adyacentes se unen para formar un anillo aromático fusionado de 6 a 10 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

en donde el anillo aromático fusionado de 6 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, y cicloalquilo C_{3-7}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^8 es independientemente:

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(iii) haloalquilo C_{1-6},

(iv) CN,

(v) oxo,

(vi) $-X-R^{A5}$

en donde X es O o S; y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S

(vii) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6;

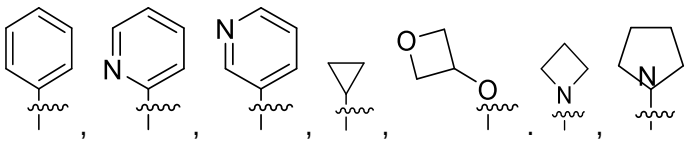
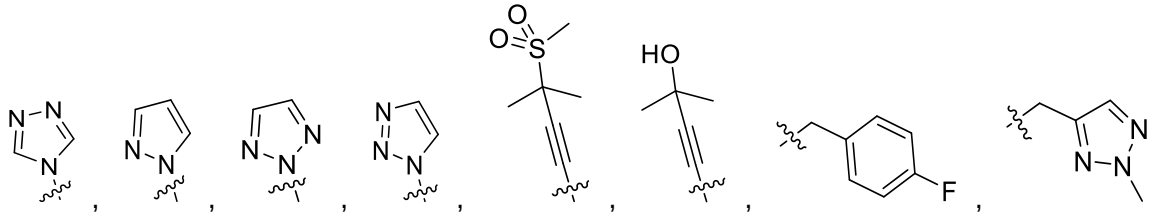
y R^{A8} es alquilo C_1-C_6,

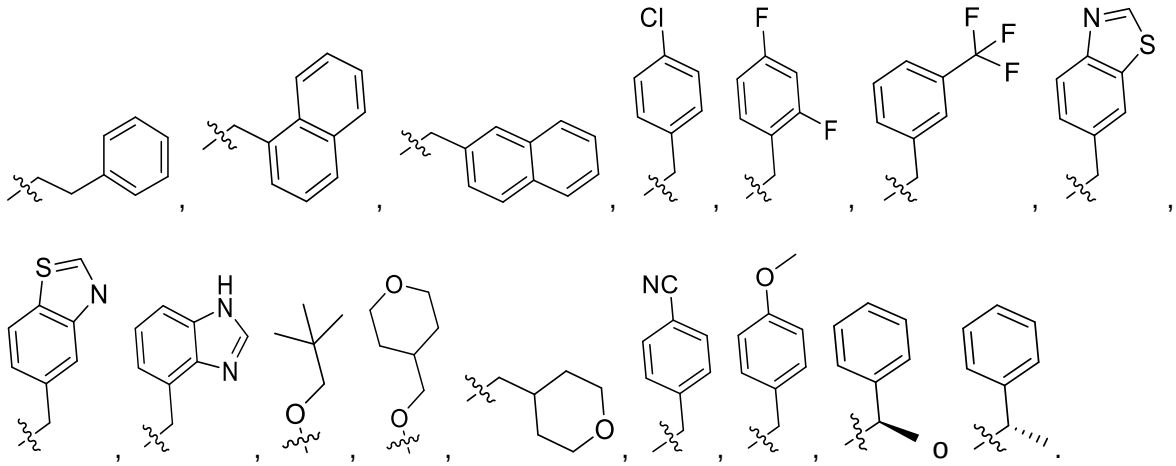
(ix) arilo C_{6-10},

(x) un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, o

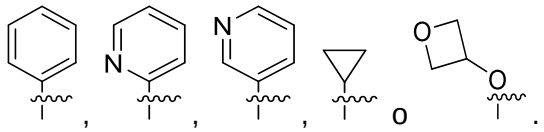
(xi) un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^8 es independientemente Cl, F, Br, oxo, CN, metilo, etilo, propilo, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NHMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$, CH_2F, CH_2CH_2F, $CH(CH_3)F$, CF_2CH_3, CF_3,  ,  ,



En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^8 es independientemente Cl, F, Br, oxo, CN, metilo, etilo, propilo, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NHMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,



En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb** o la sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6};

R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo; y

cada R^8 es independientemente

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(iii) haloalquilo C_{1-6},

(iv) CN,

(v) oxo,

(vi) -X-R^{A5}

en donde X es O o S; y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S

(vii) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6;

y R^{A8} es alquilo C_1-C_6,

(ix) arilo C_{6-10},

(x) un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, o

(xi) un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb** o la sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6};

R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo; y

cada R^8 es independientemente

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(iii) haloalquilo C_{1-6},

(iv) CN,

(v) oxo,

(vi) $-X-R^{A5}$

en donde X es O o S; y R^{A5}es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S

(vii) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6;

y R^{A8} es alquilo C_1-C_6,

(ix) arilo C_{6-10},

(x) un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, o

(xi) un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb** o la sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6};

R^{9a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4} y

cada R^8 es independientemente

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(iii) haloalquilo C_{1-6},

(iv) CN,

(v) oxo,

(vi) $-X-R^{A5}$

en donde X es O o S; y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S

(vii) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6;

y R^{A8} es alquilo C_1-C_6,

(ix) arilo C_{6-10},

(x) un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, o

(xi) un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb** o la sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6};

R^{9a} es $-CH_3$ o $-CH_2F$.

cada R^8 es independientemente

(i) halo,

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6}, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S,

(iii) haloalquilo C_{1-6},

(iv) CN,

(v) oxo,

(vi) -X-R^{A5}

en donde X es O o S; y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

en donde el alquilo C_{1-6} o el anillo de 3 a 7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de CN, halo, alcoxi C_1-C_6, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S

(vii) NHR^{A6},

en donde R^{A6}es alquilo C_1-C_6;

(viii) $NR^{A7}R^{A8}$,

en donde R^{A7} es alquilo C_1-C_6;

y R^{A8} es alquilo C_1-C_6,

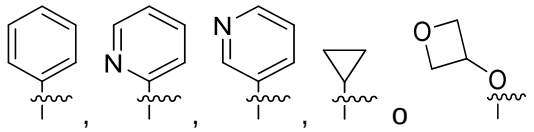
(ix) arilo C_{6-10},

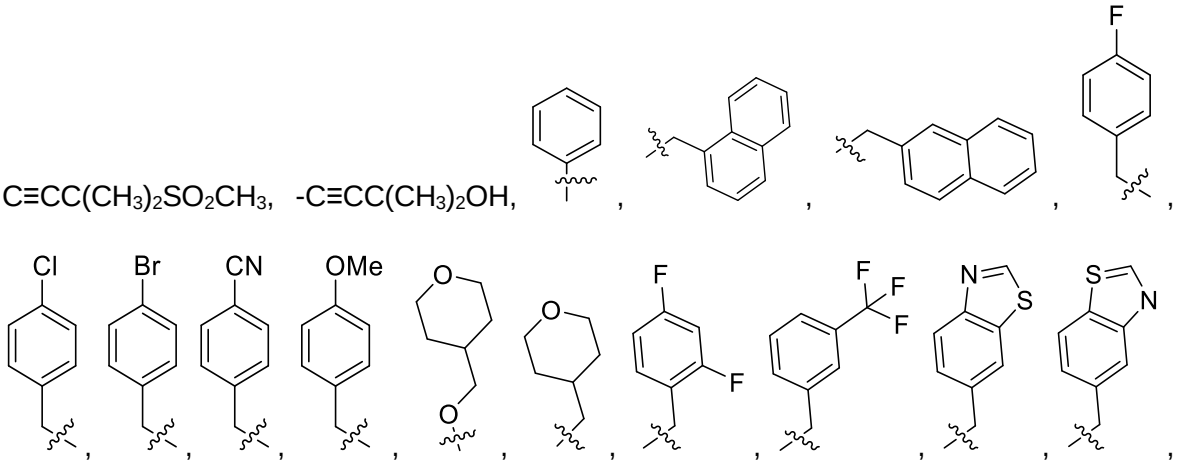
(x) un anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

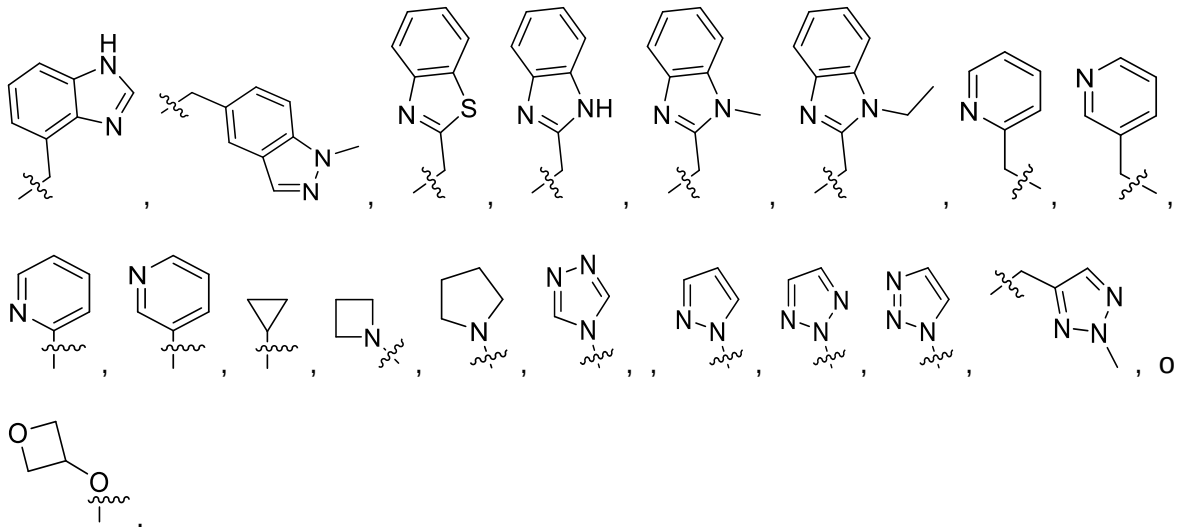
o

(xi) un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, o

dos grupos R^8 se unen para formar un anillo fusionado, espiro, o en puente de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa**, o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^8 es independientemente Cl, F, Br, oxo, CN, metilo, etilo, propilo, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NHMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  .

En algunas modalidades del compuesto de Fórmula **I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II-A, II-Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa,** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^8 es independientemente -Cl, -F, -Br, oxo, -CN, metilo, etilo, propilo, $-CH_2Ph$, $-CH_2$ CH_2Ph, $-CH(CH_3)Ph$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, -NHMe, $-NMe_2$, -OH, -OMe, $-OCD_3$, -OCD3OCH_2CF_3, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OMe$, -SMe, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_4Cl$, -SMe, $-SO_2Me$, $-CH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-C(F)_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-C{\equiv}CC(CH_3)_2SO_2CH_3$, $-C{\equiv}CC(CH_3)_2OH$,  .



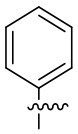
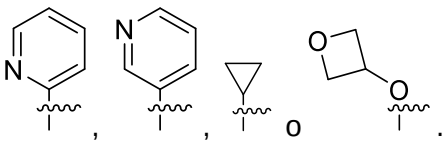
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa**, o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, dos R^8 se unen para formar un anillo fusionado de 6 miembros que contiene un O.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb** o la sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6};

R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo; y

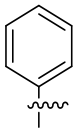
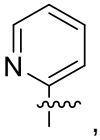
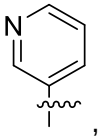
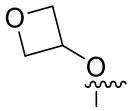
cada R^8 es independientemente Cl, F, Br, oxo, CN, metilo, etilo, propilo, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  ,  .

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb** o la sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6};

R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo; y

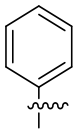
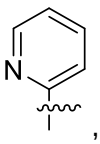
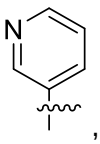
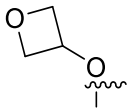
cada R^8 es independientemente Cl, F, Br, oxo, CN, metilo, etilo, propilo, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  ,  ,  ,  o  .

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb** o la sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6};

R^{9a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4} y

cada R^8 es independientemente Cl, F, Br, oxo, CN, metilo, etilo, propilo, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3, OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  ,  ,  ,  o  .

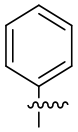
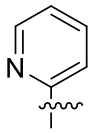
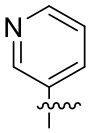
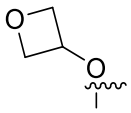
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb** o la sal farmacéuticamente aceptable de este,

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6};

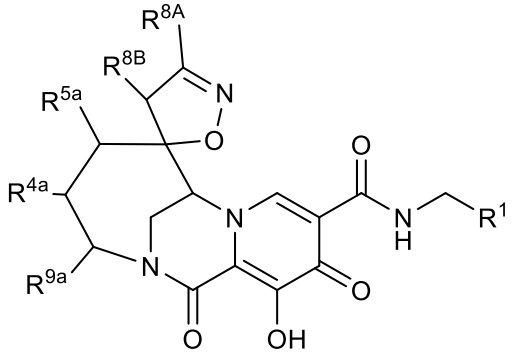
R^{9a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4} y

cada R^8 es independientemente Cl, F, Br, oxo, CN, metilo, etilo, propilo, CH_2Ph, CH_2OH, CH_2OMe, NMe, NMe_2, OH, OMe, OCH_2CF_3,

OCH_2CHF_2, OCH_2CH_2OMe, SMe, CH_2F, CHF_2, CH_2CF_3, $(CH_2)_4Cl$,  ,  ,  ,  o  .

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, m es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2.

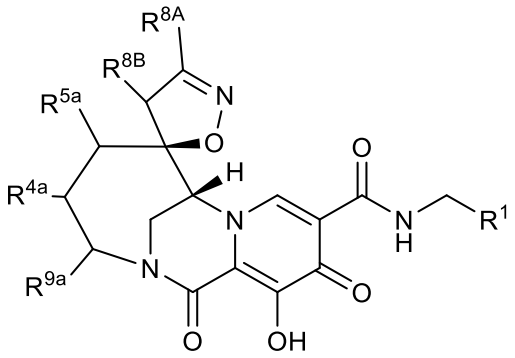
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa** o **IVb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **V**:



V

en donde R^{8A} y R^{8B} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}.

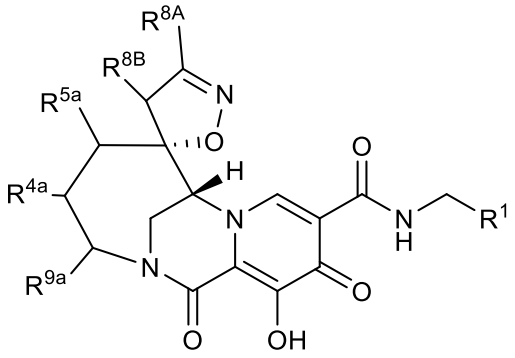
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **III**, **IIIa**, **IV**, **IVa**, o **V**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **Va**:



Va

en donde R^{8A} y R^{8B} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Ab**, **III**, **IIIb**, **IV**, **IVb**, o **V**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto tiene una Fórmula **Vb**:



Vb

en donde R^{8A} y R^{8B} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} y R^{8B} es H, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R^{8A} es halo, alquilo C^{1-4} o haloalquilo C^{1-4} y R^{8B} es H. En algunas modalidades, R^{8A}es H, halo, alquilo C^{1-4} o haloalquilo C^{1-4} y R^{8B} es halo, alquilo C^{1-4} o haloalquilo C^{1-4}. En algunas modalidades, R^{8A} es H y R^{8B} es halo, alquilo C^{1-4} o haloalquilo C^{1-4}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **V**, o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4}, o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, R^{9a} es alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **V**, o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4}, o alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo. En algunas modalidades, R^{9a} es alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es H, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va, o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es H; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va, o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es halo,

alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es H; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es H, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es H; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va, o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es H; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, o halo.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es H, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es H; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va, o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es H; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y R^{9a} es alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es H; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; R^{9a} es alquilo C_{1-6}; y R^{1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1} es independientemente halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o O-alquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es H; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; R^{9a} es alquilo C_{1-6}; y R^{1} es fenilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^{A1}, en donde cada R^{A1} es independientemente halo o alquilo -O-C_{1-4}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es H; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; R^{9a} es alquilo C_{1-6}; y R^{1} es fenilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro halógenos.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} es H; R^{8B} es halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4}; R^{4a} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}; R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; R^{9a} es alquilo C_{1-6}; y R^1 es fenilo sustituido con dos o tres halógenos seleccionados de cloro y fluoro.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} y R^{8B} son independientemente H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o -X-R^{A5}; en donde X es O y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1, o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este:

R^{8A} y R^{8B} son independientemente H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o -X-R^{A5}; en donde X es O y R^{A5} es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} o anillo de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R^1 es fenilo sustituido con dos o tres halógenos seleccionados de cloro y fluoro;

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y

R^{9a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} y R^{8B} son independientemente H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o -X-R^{A5}; en donde X es O y R^{A5} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este:

R^{8A} y R^{8B} son independientemente H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o -X-R^{A5}; en donde X es O y R^{A5} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

R^1 es fenilo sustituido con dos o tres halógenos seleccionados de cloro y fluoro;

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y

R^{9a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **V, Va o Vb,** o la sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{8A} y R^{8B} son independientemente H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o -X-R^{A5}; en donde X es O y R^{A5} es alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este:

R^{8A} y R^{8B} son independientemente H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o -X-R^{A5}; en donde X es O y R^{A5} es alquilo C_{1-6};

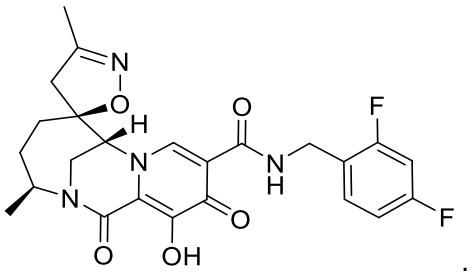
R^1 es fenilo sustituido con dos o tres halógenos seleccionados de cloro y fluoro;

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

R^{5a} es H, halo, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6}; y

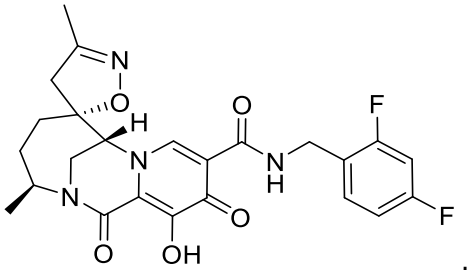
R^{9a} es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:



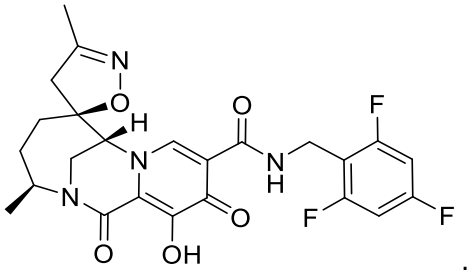
.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:



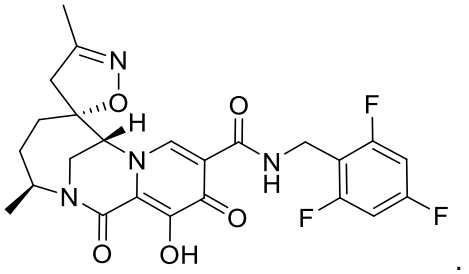
.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:



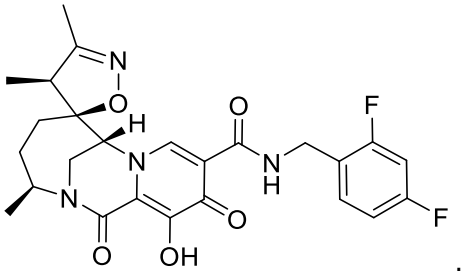
.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:

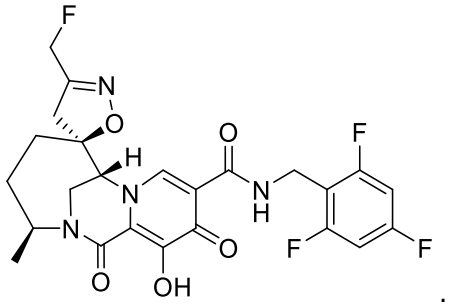


.

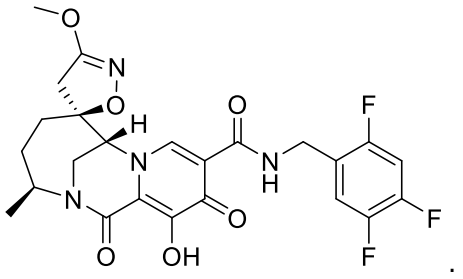
En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:



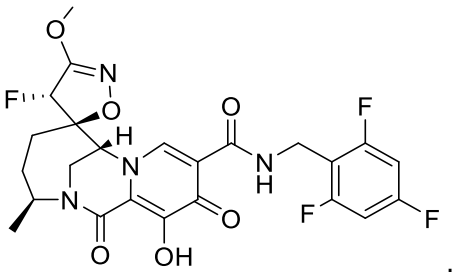
En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:



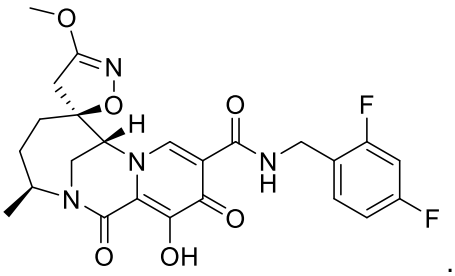
En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:



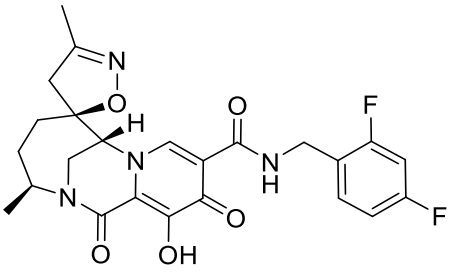
En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:

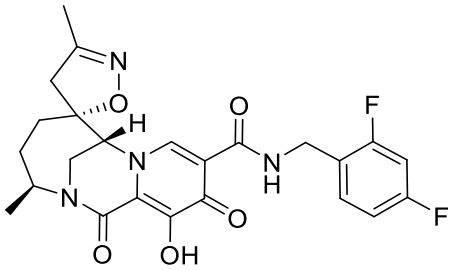


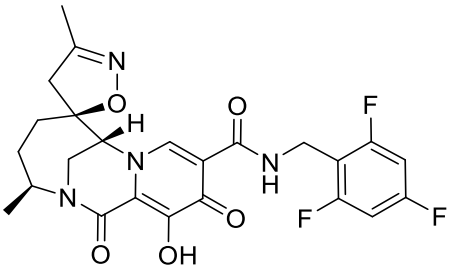
En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:

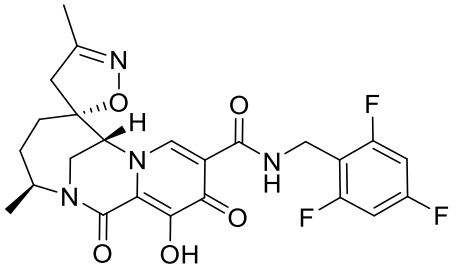
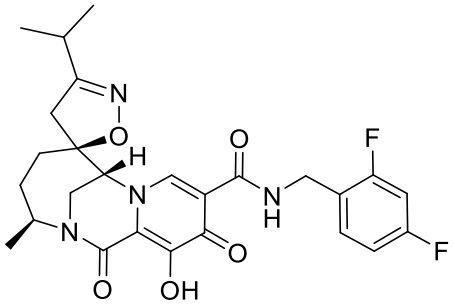
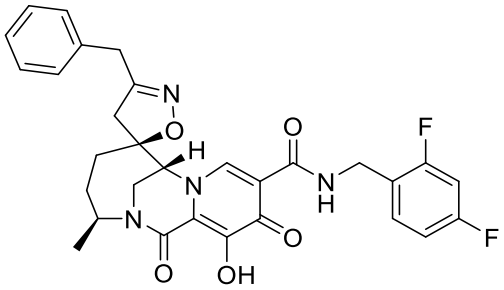
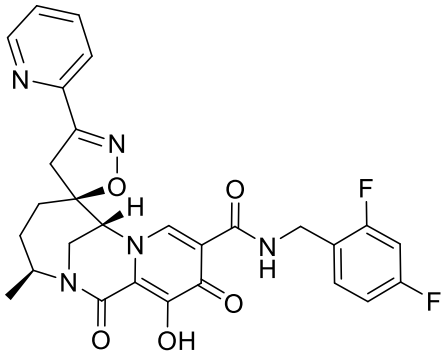
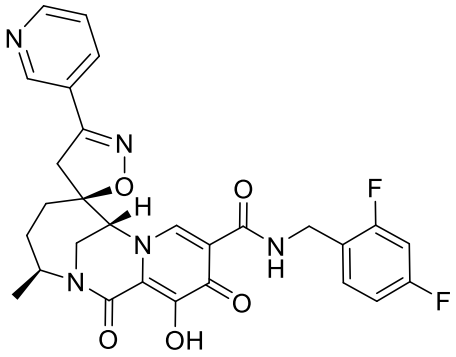
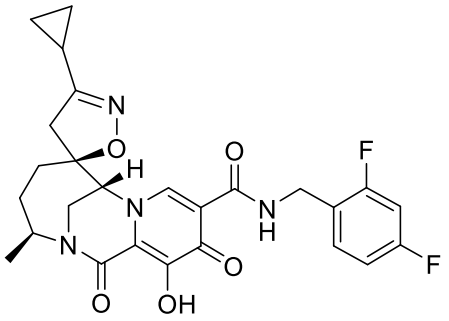
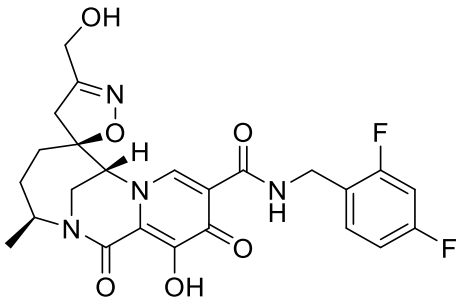
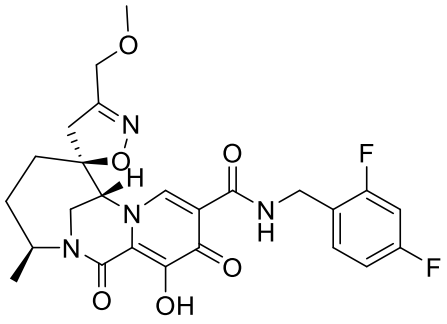
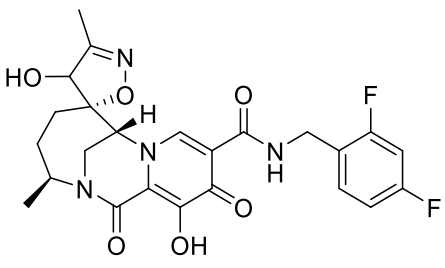
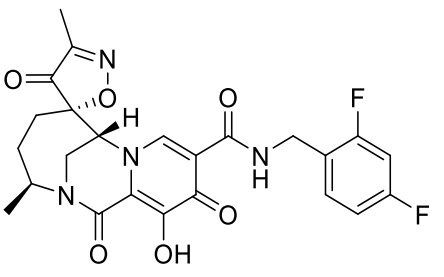


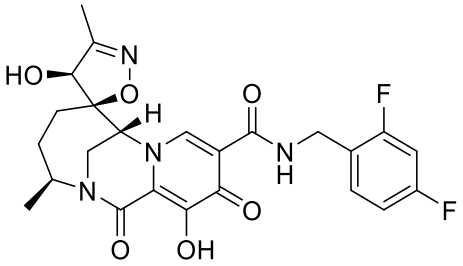
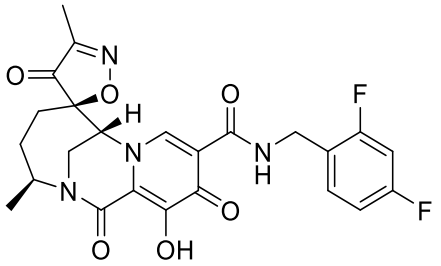
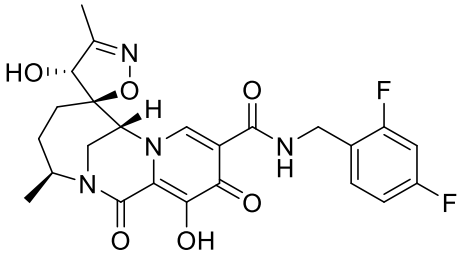
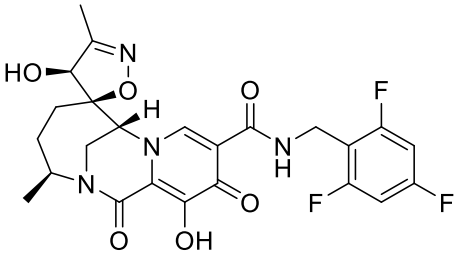
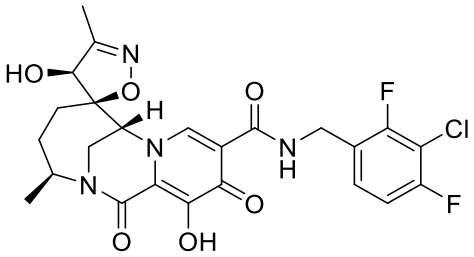
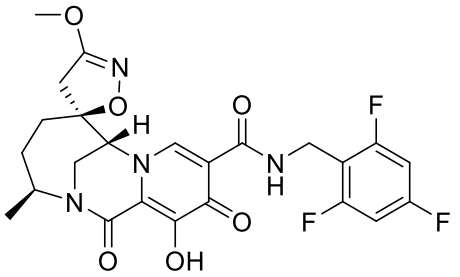
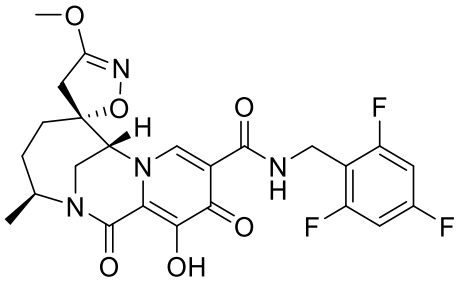
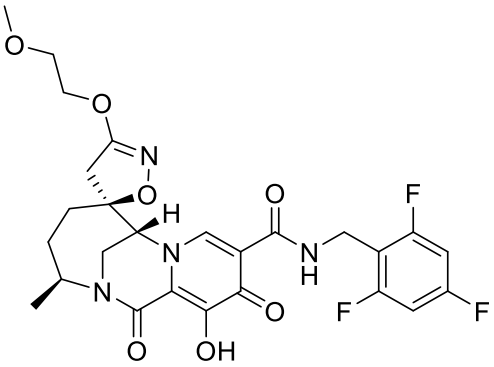
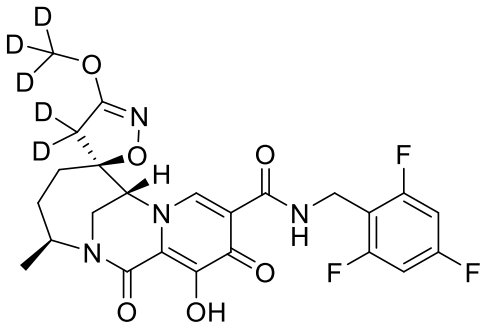
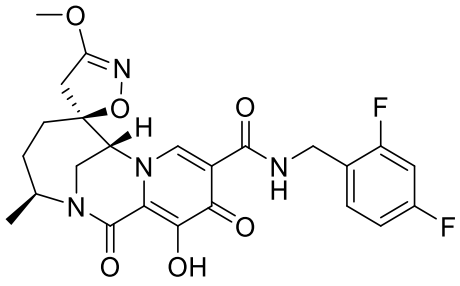
En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

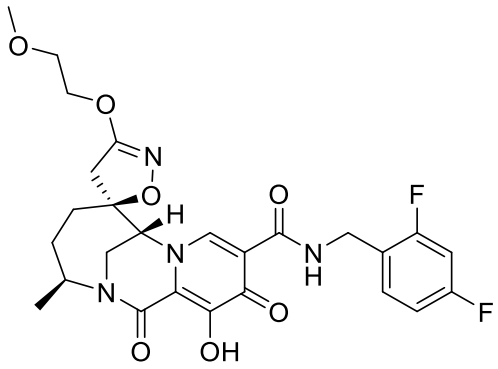
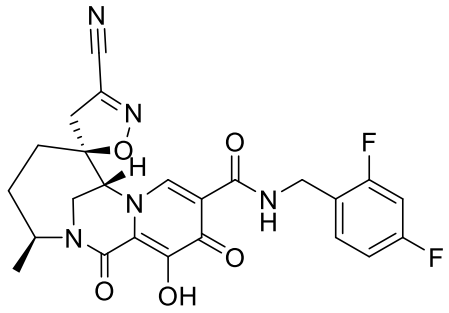
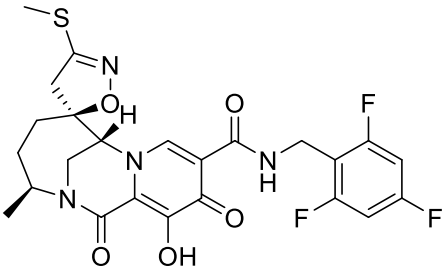
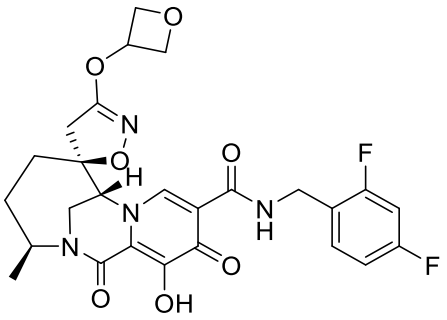
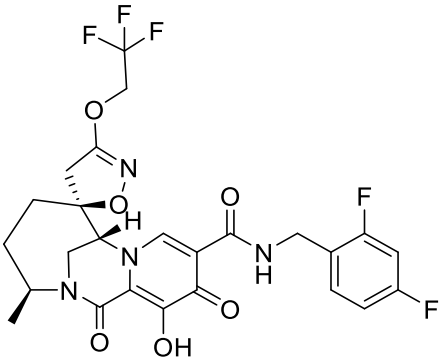
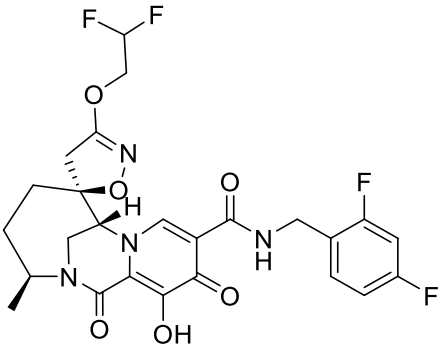
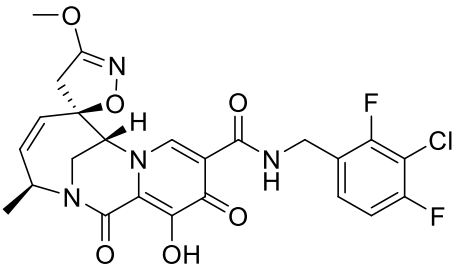
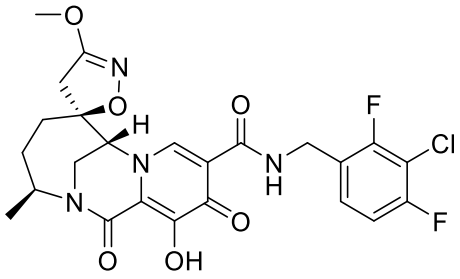
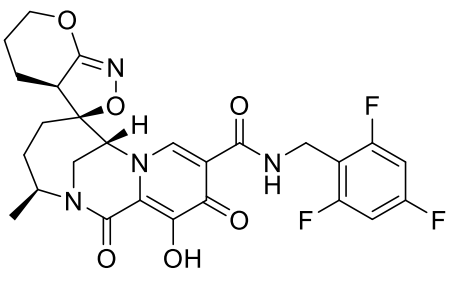
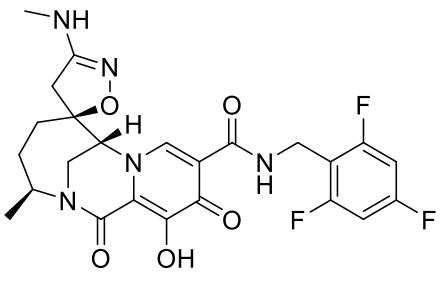


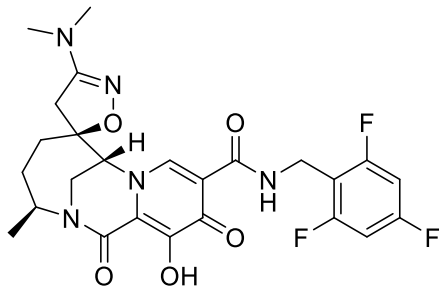
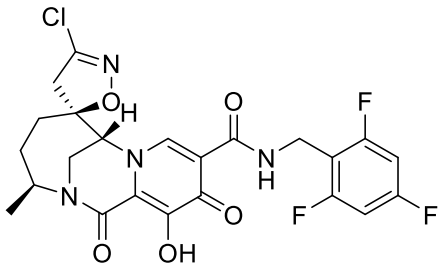
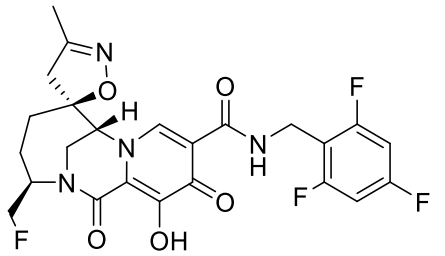
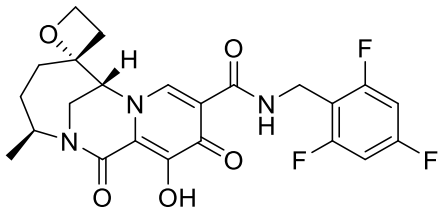
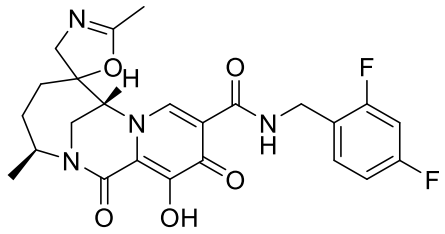
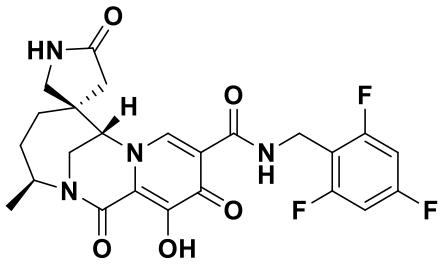
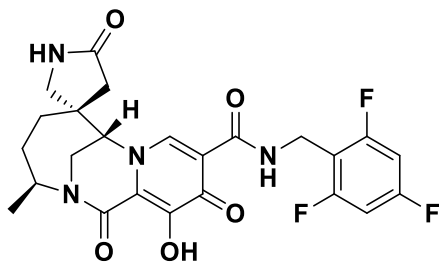
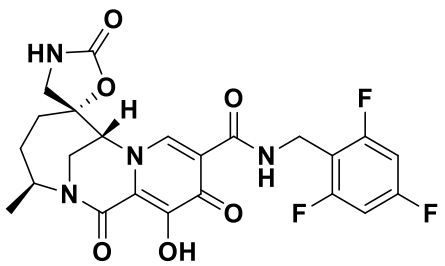
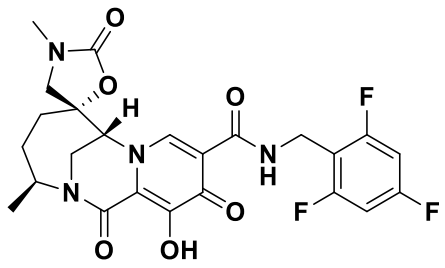
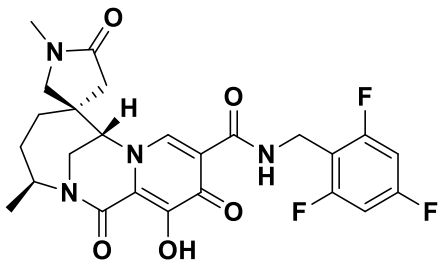





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

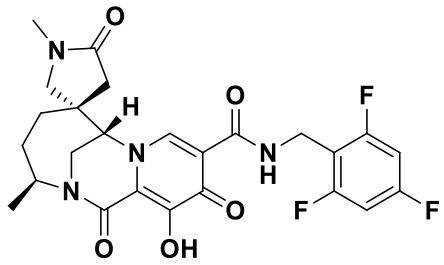
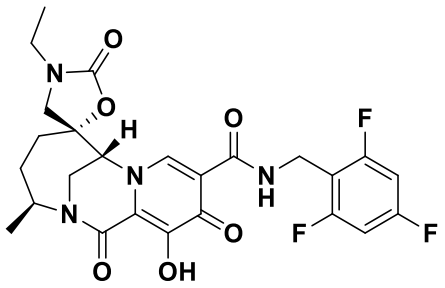
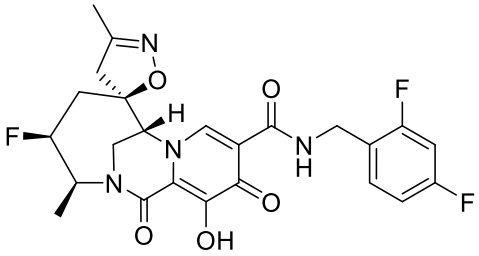
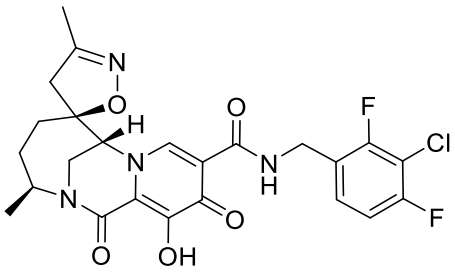
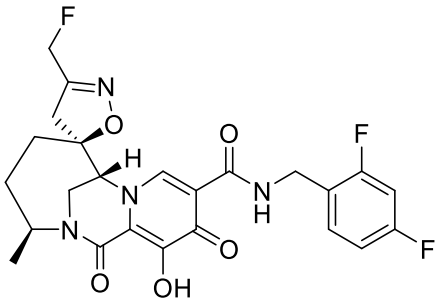
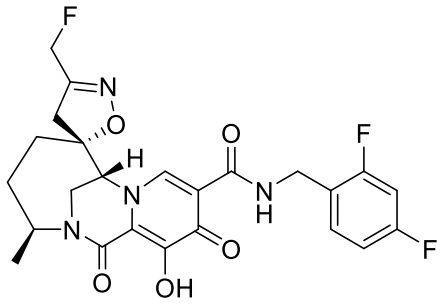
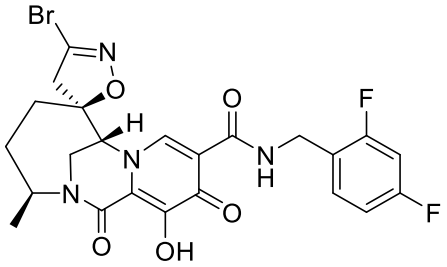
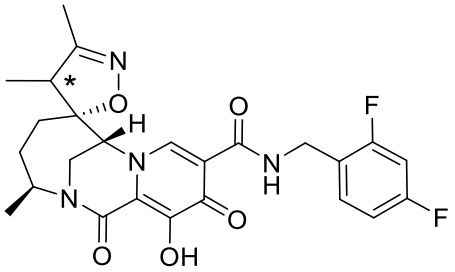
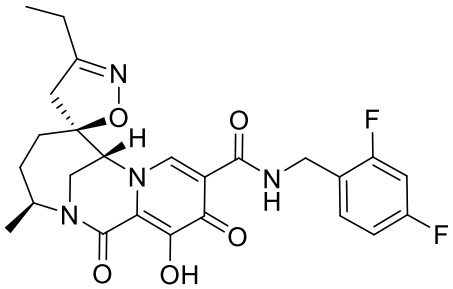
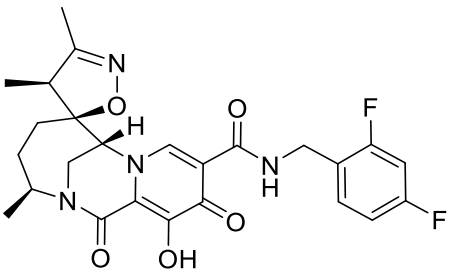

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

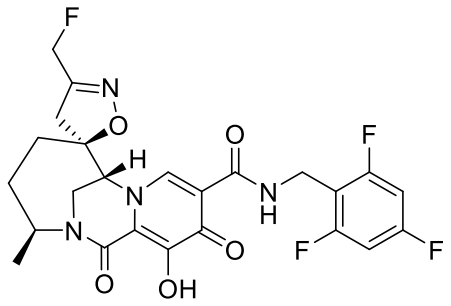
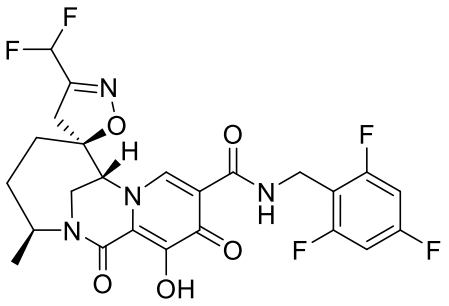
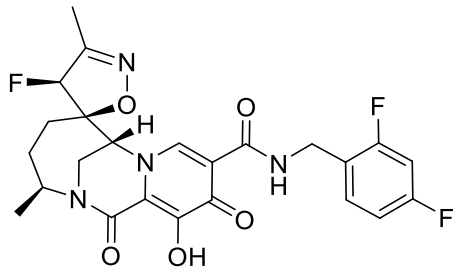
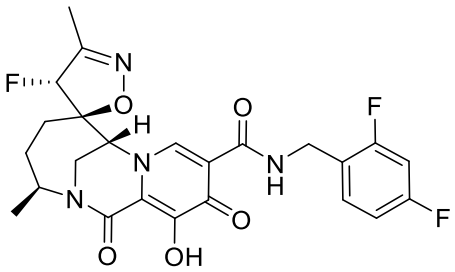
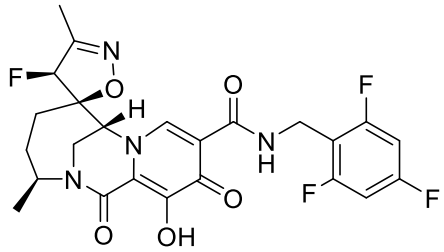
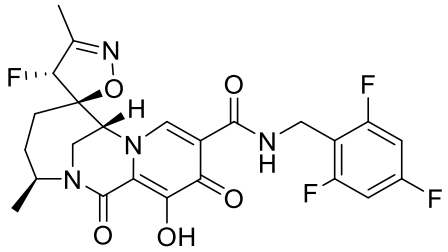
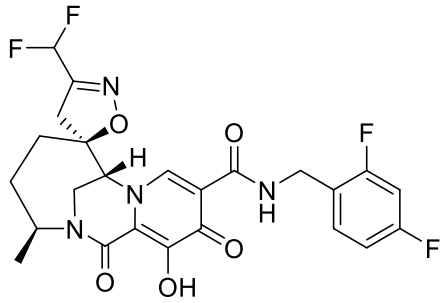
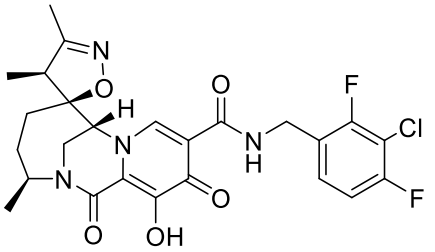
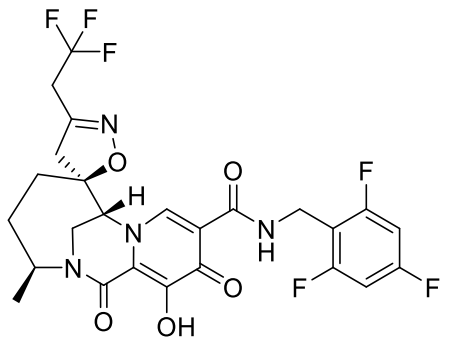
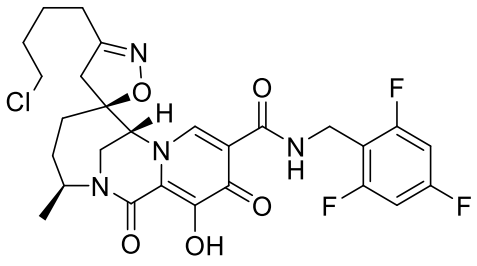

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

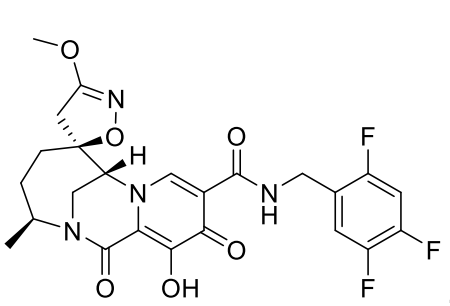
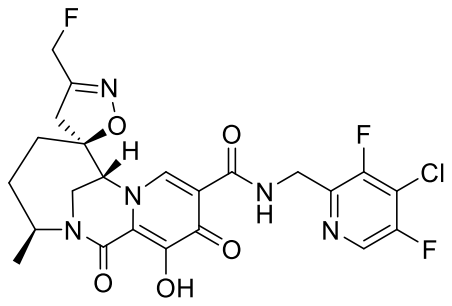
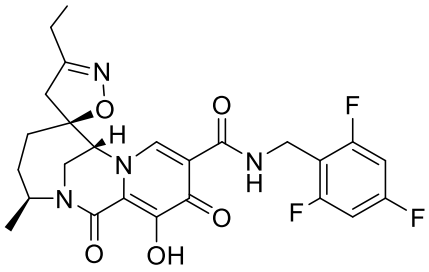
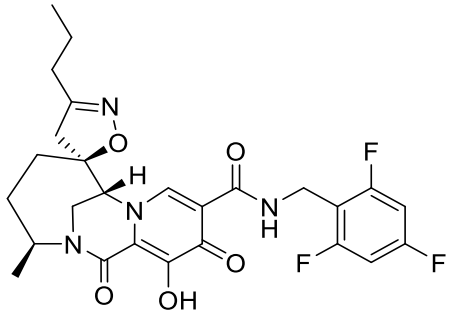
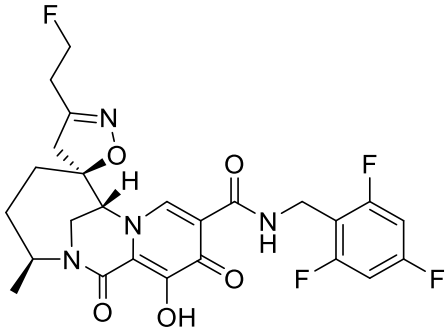
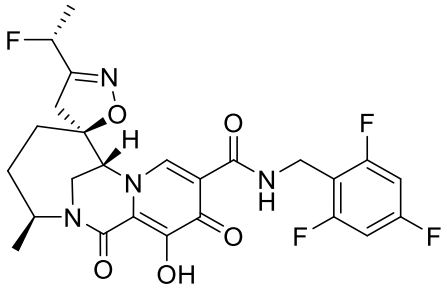
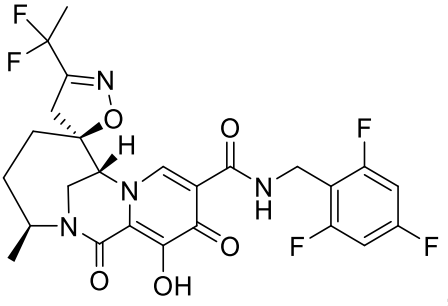
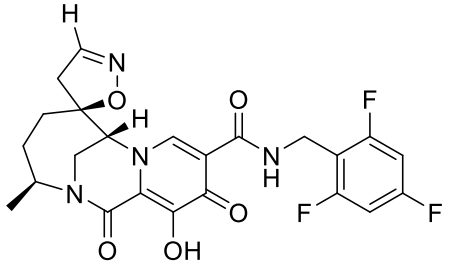
,

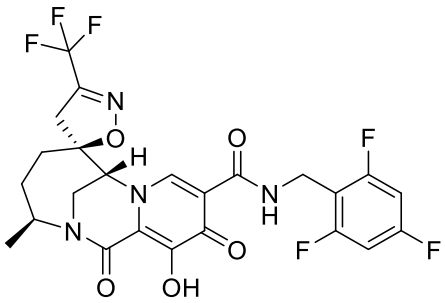
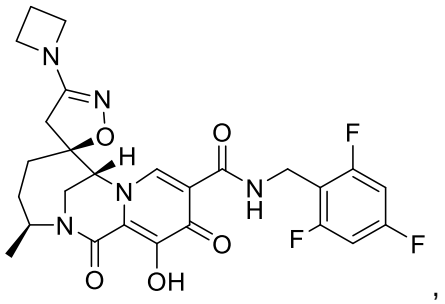
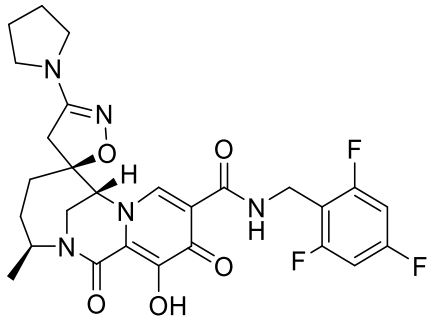
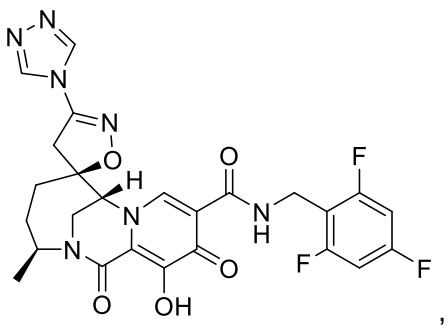
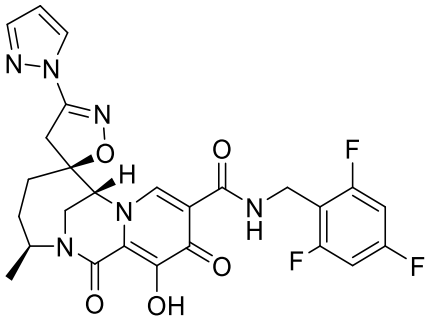
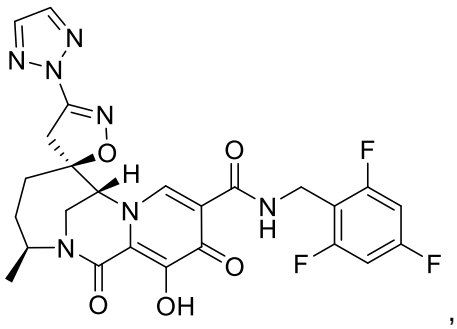
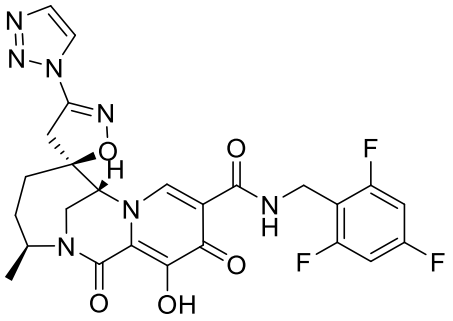
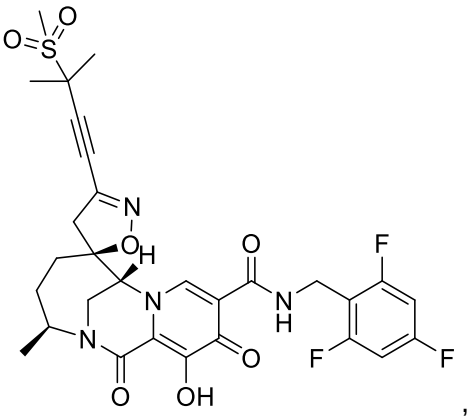

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

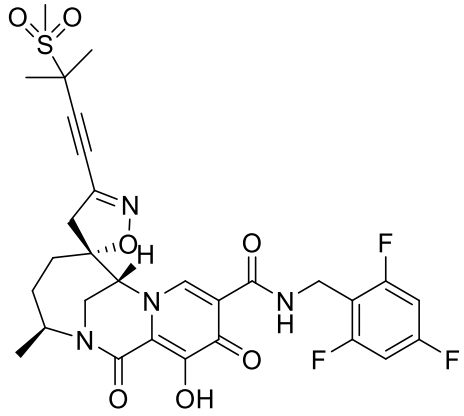
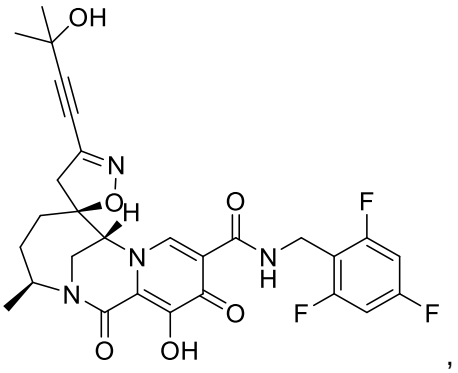
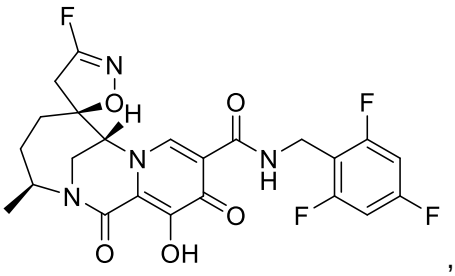
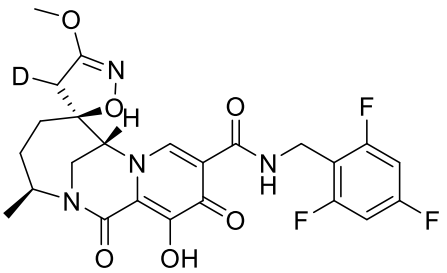
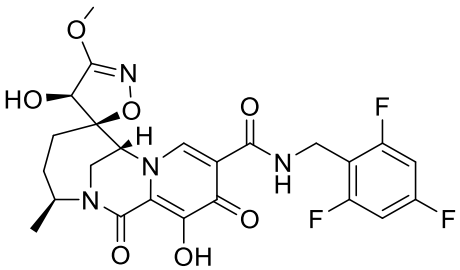
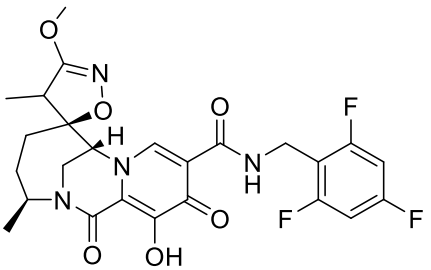
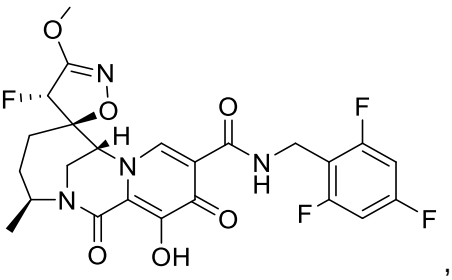
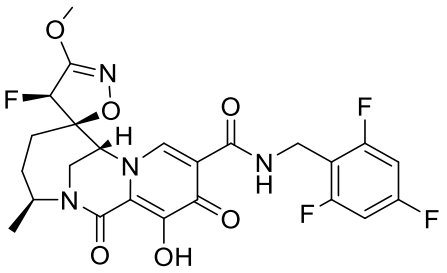
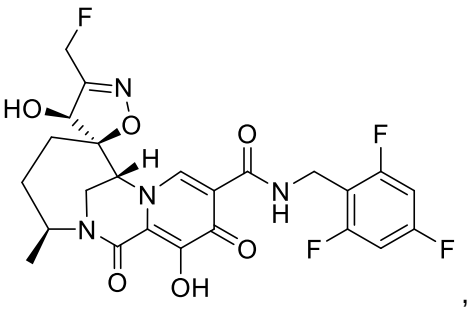
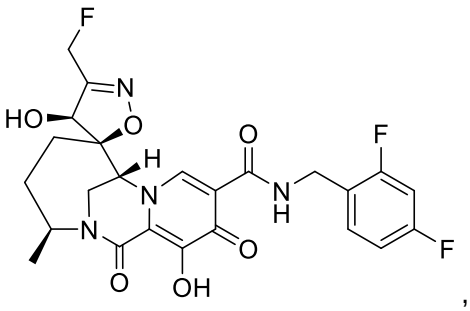
,

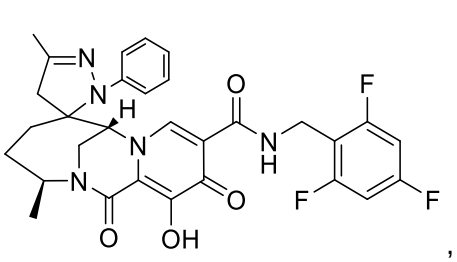
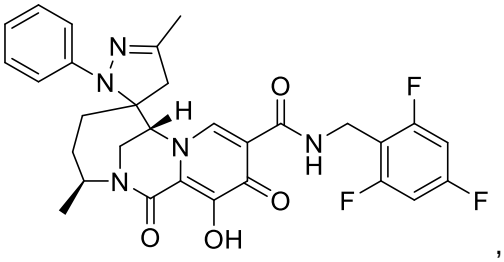
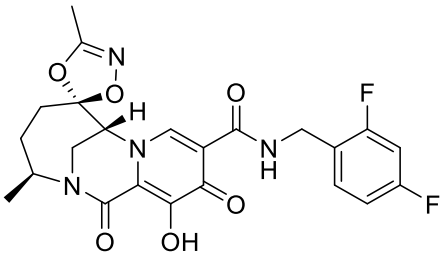
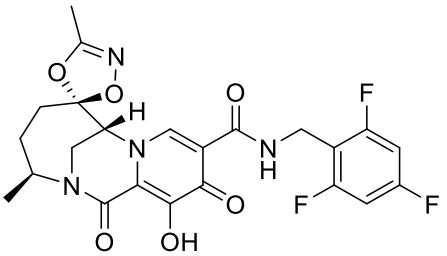
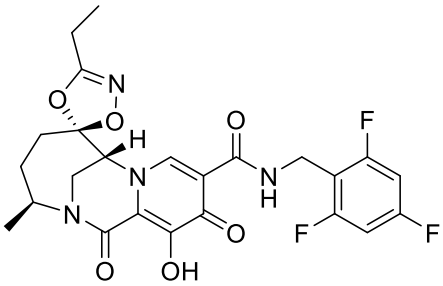
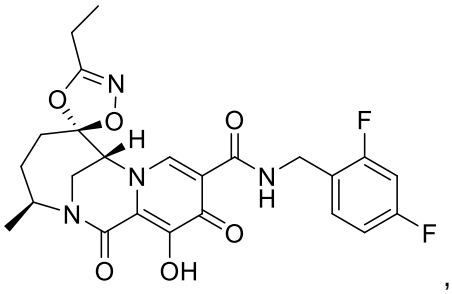
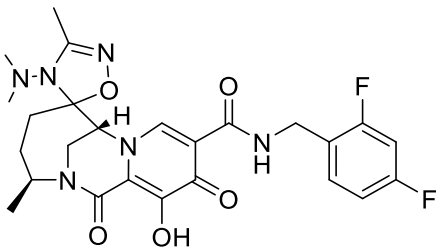
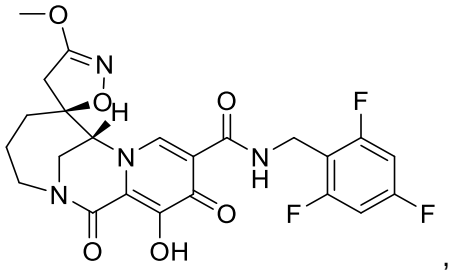
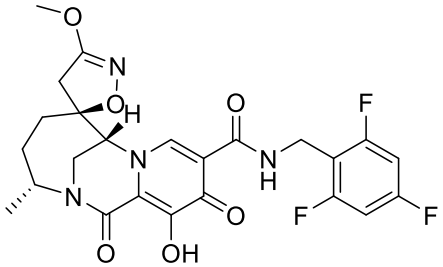
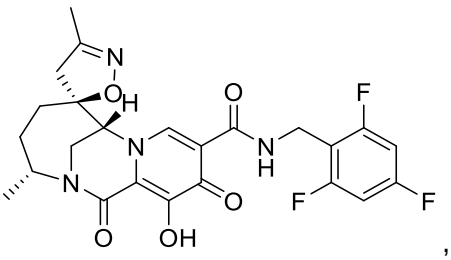
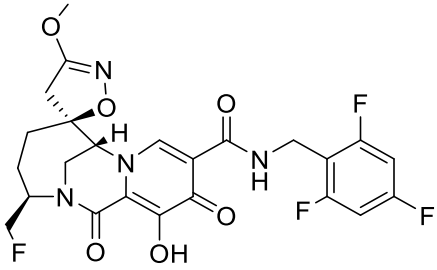
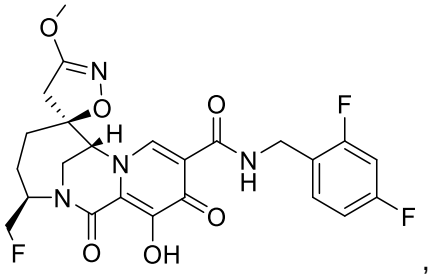

,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

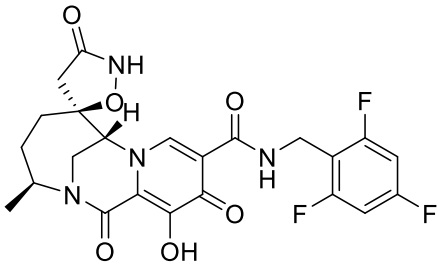
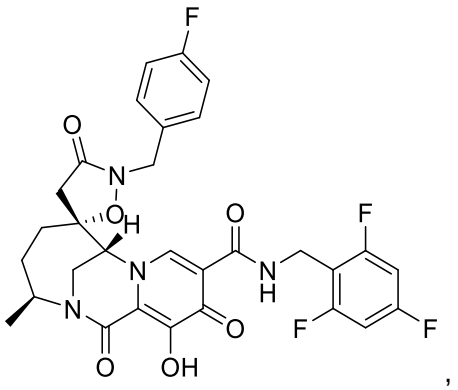
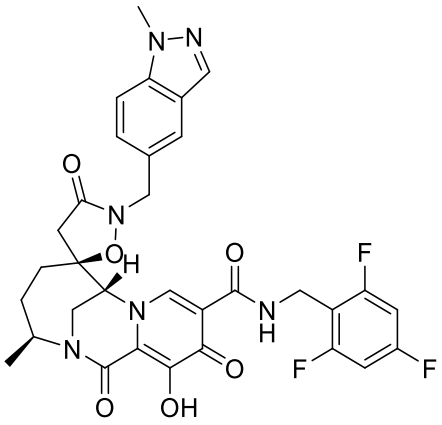
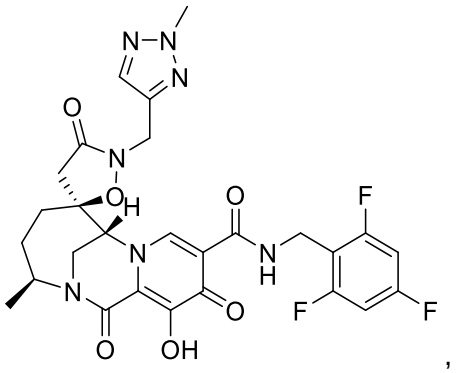
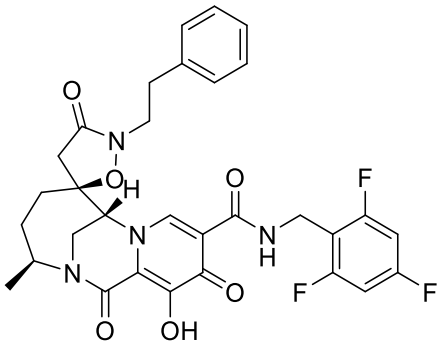
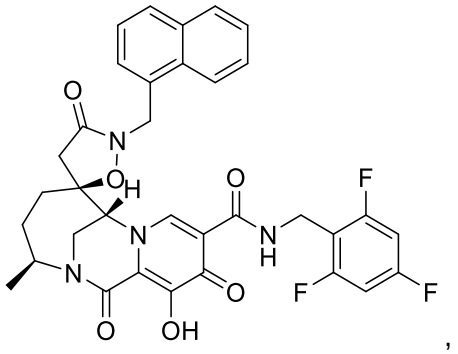
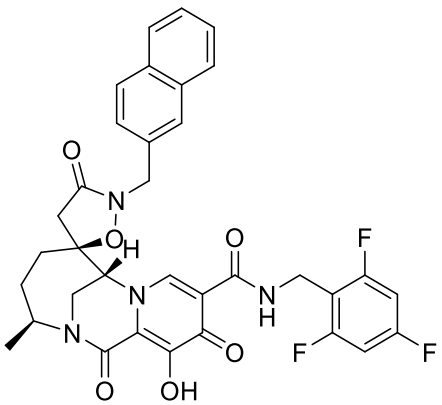
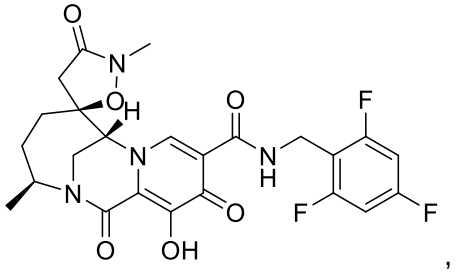
En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

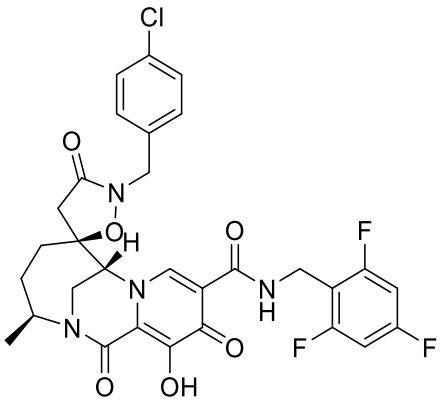
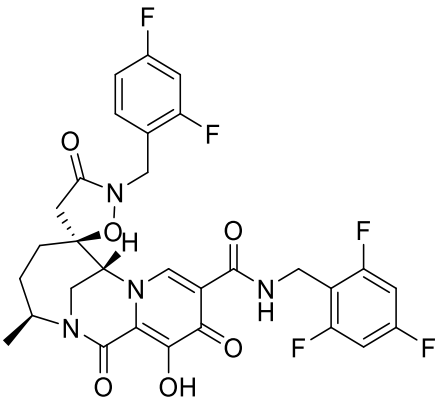
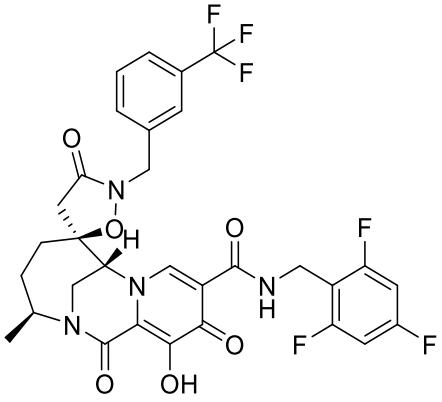
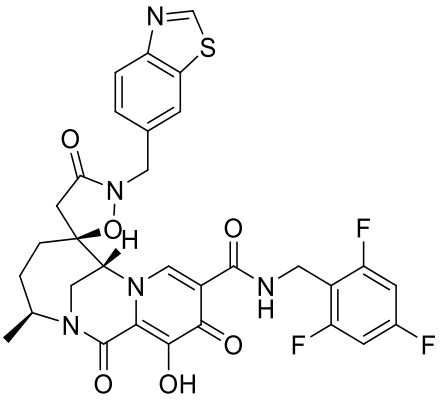
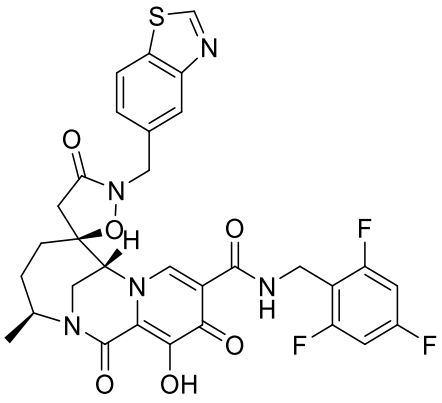
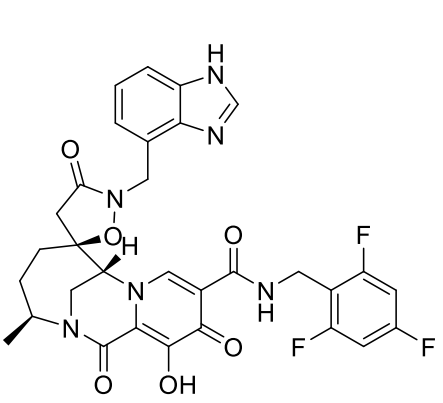
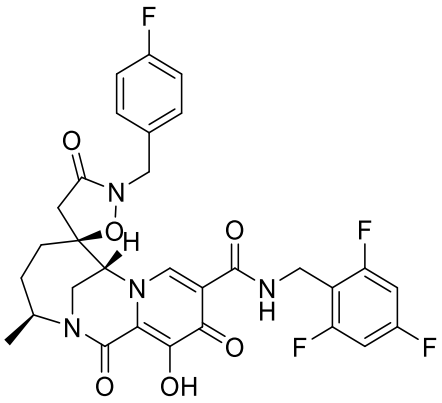
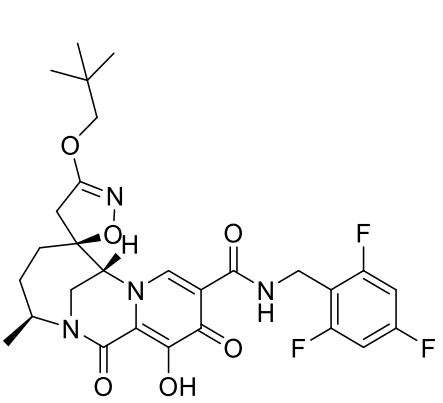

,

,

,

,

,

,

,

,

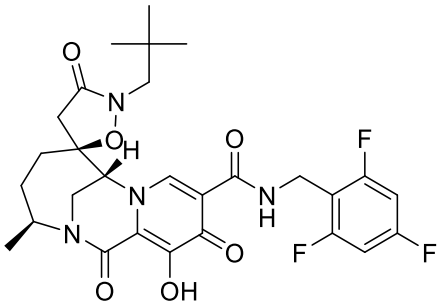
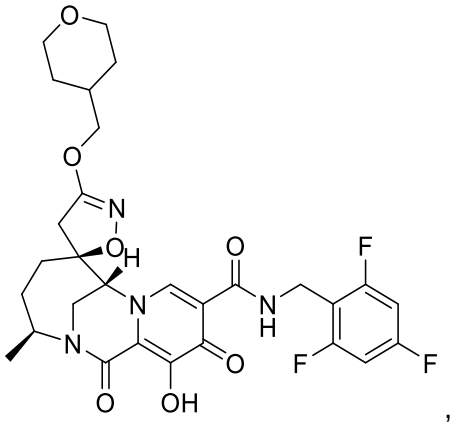
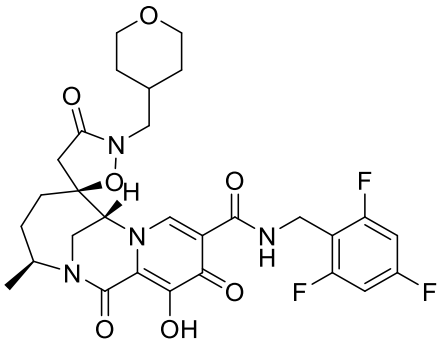
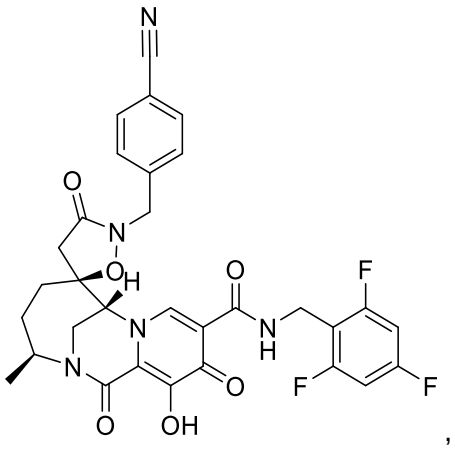
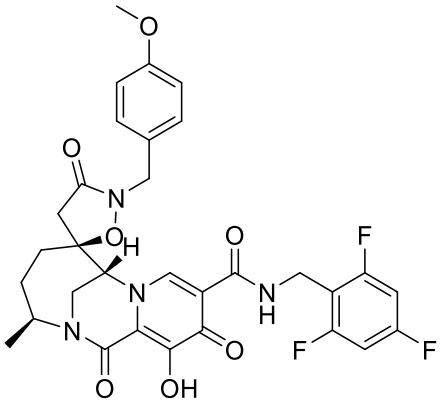
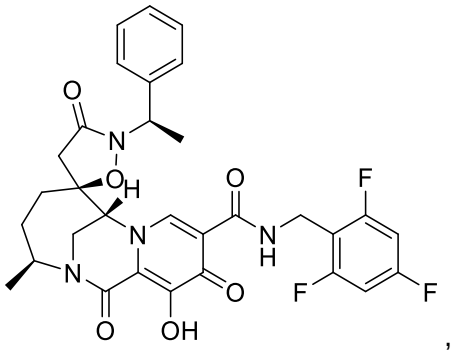
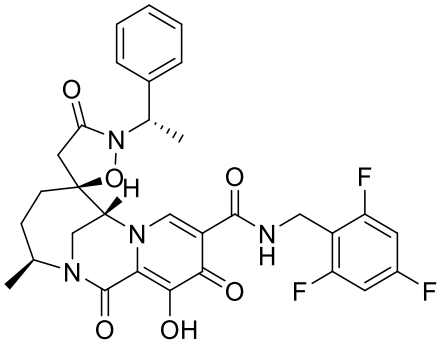
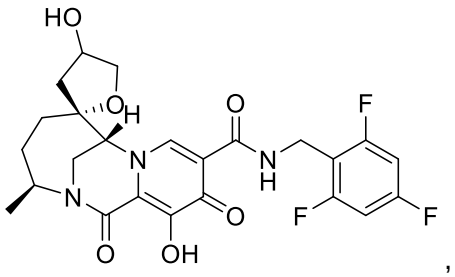

,

,

,

,

,

,

,

,

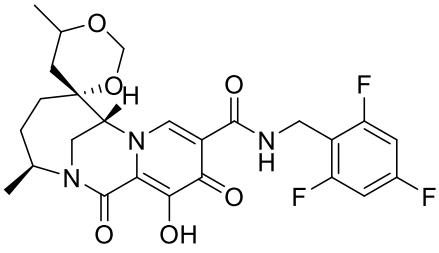
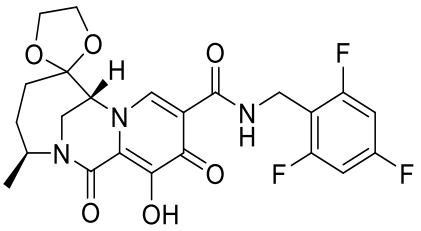
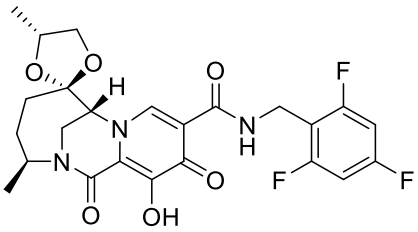
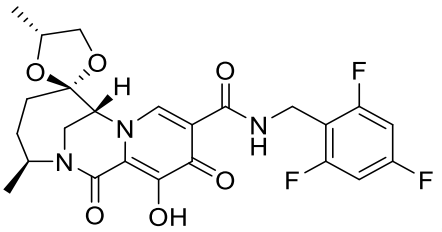
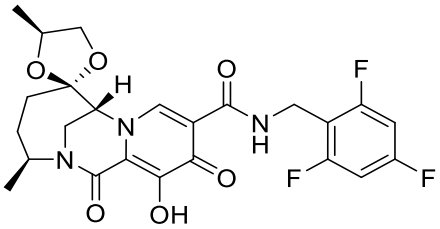
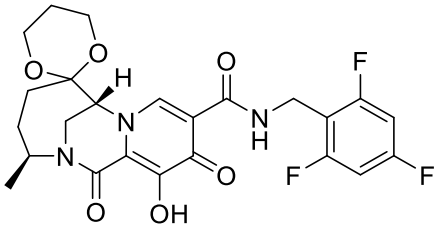
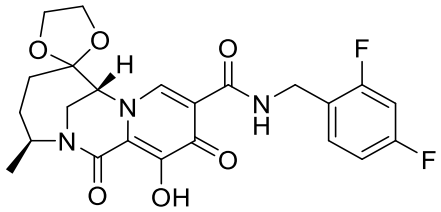
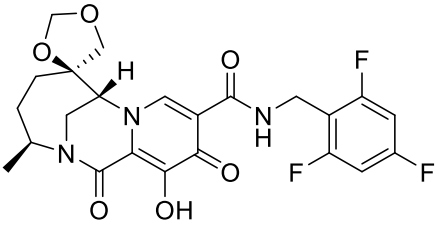
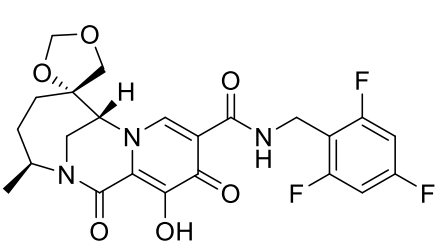
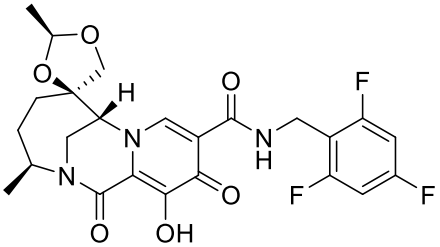
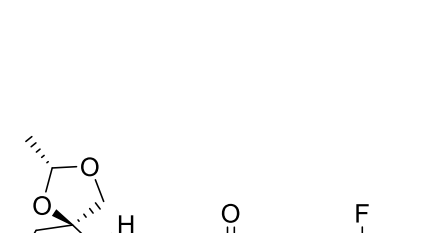
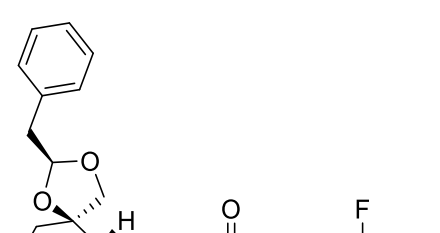
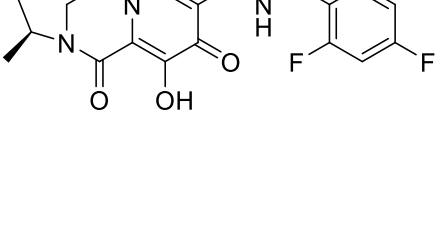
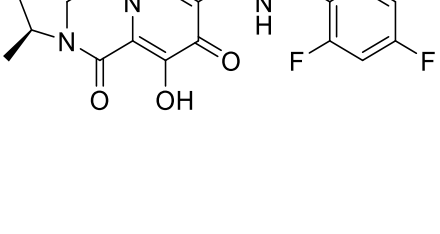

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

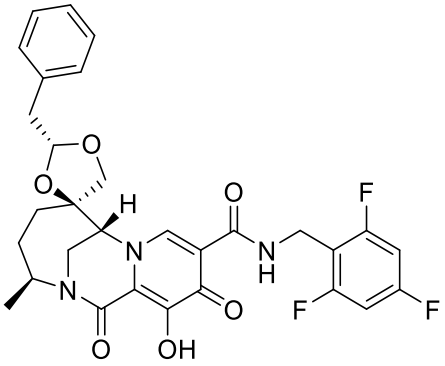
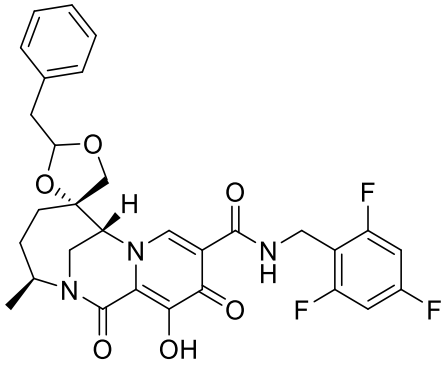
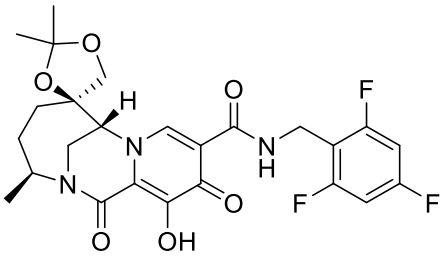
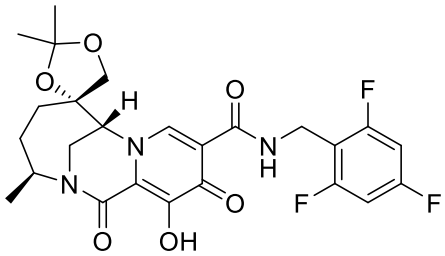
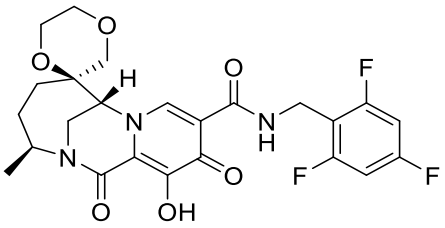
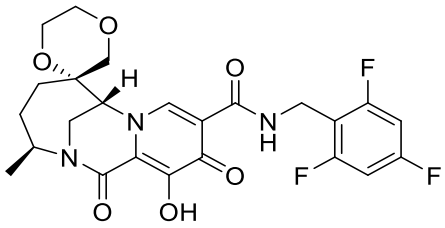
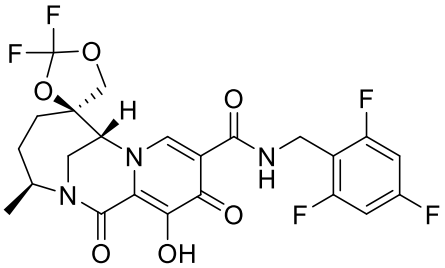
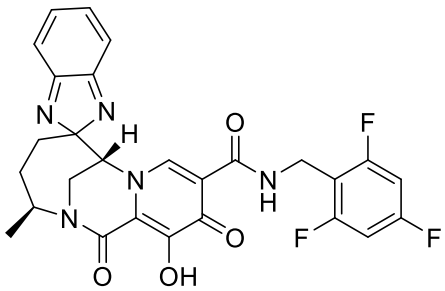
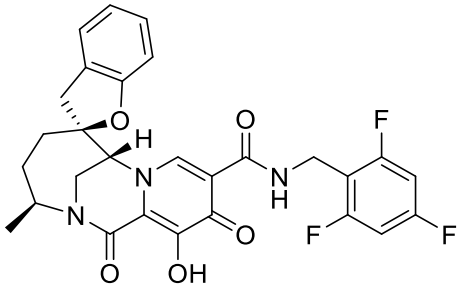
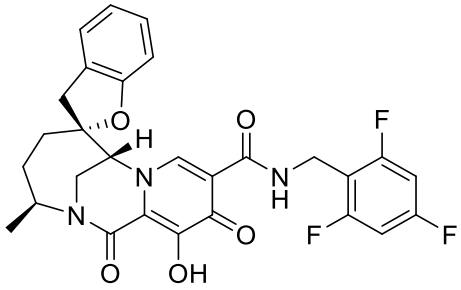

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

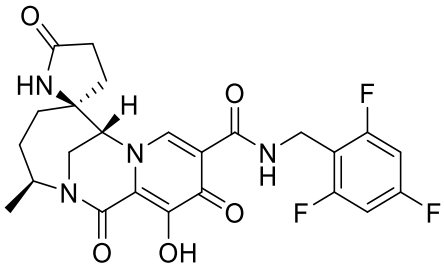
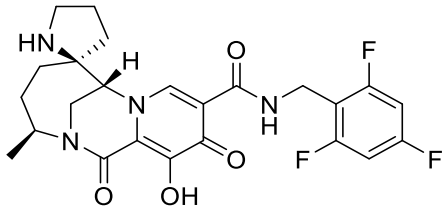
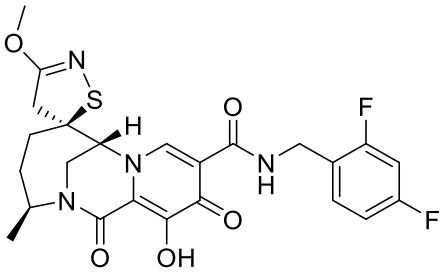

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

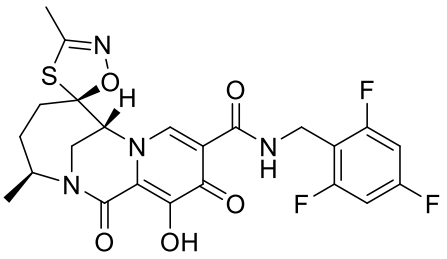
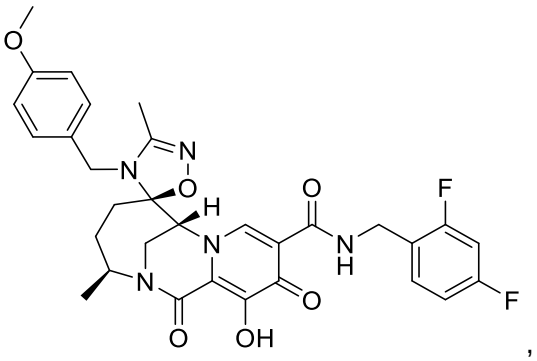
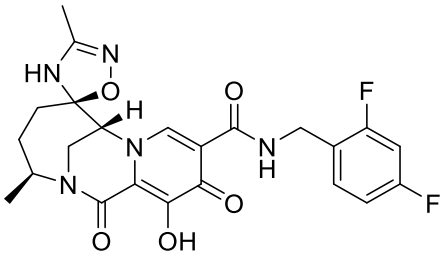
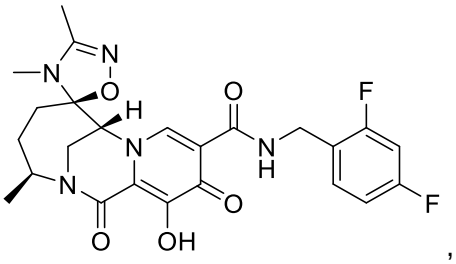
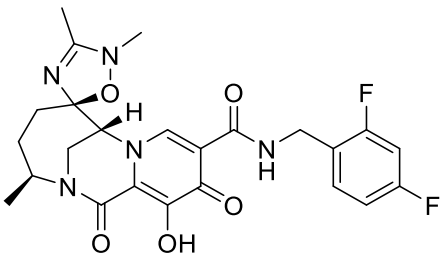
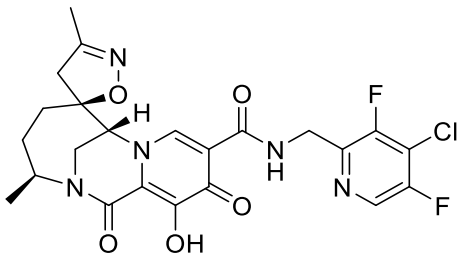

,

,

,

,

,

,

,

,

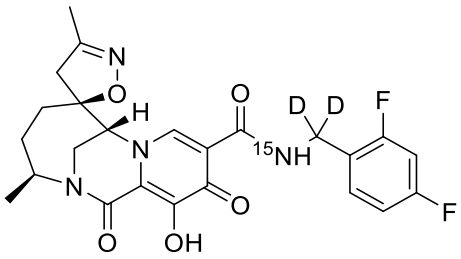
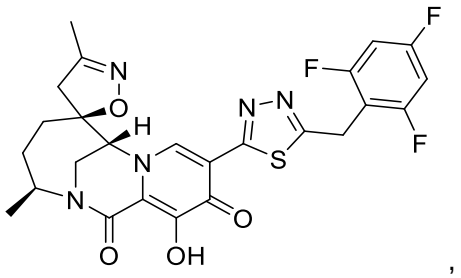
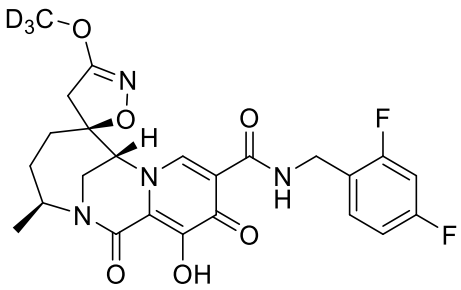
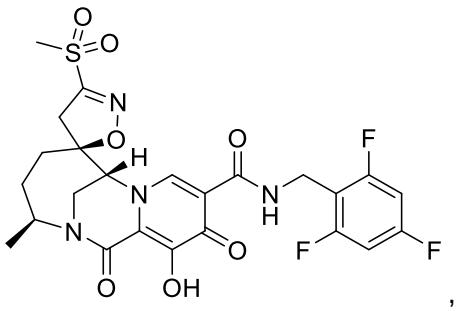
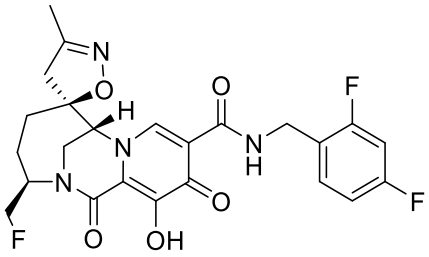
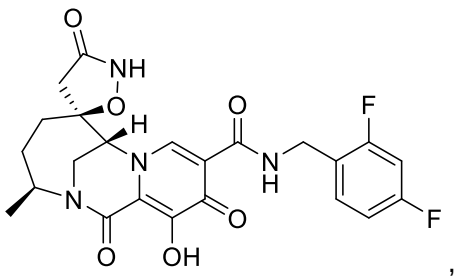
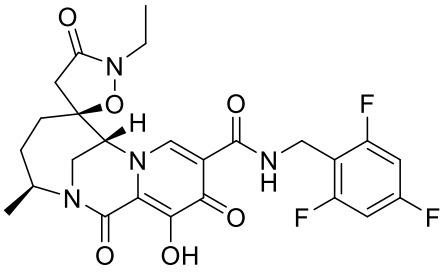
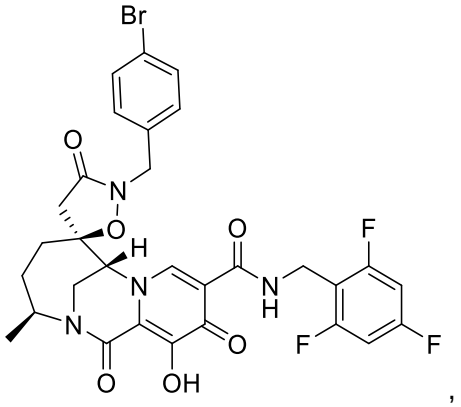
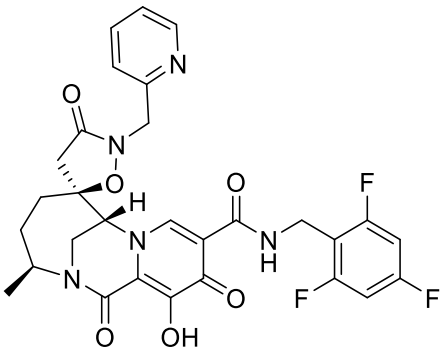
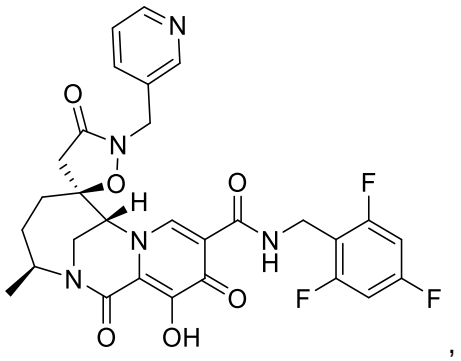

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

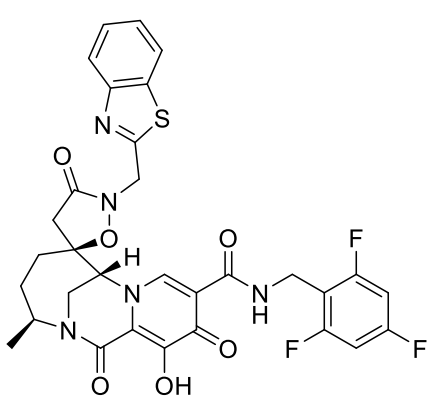
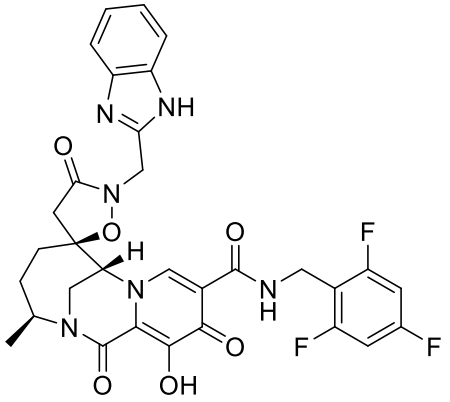
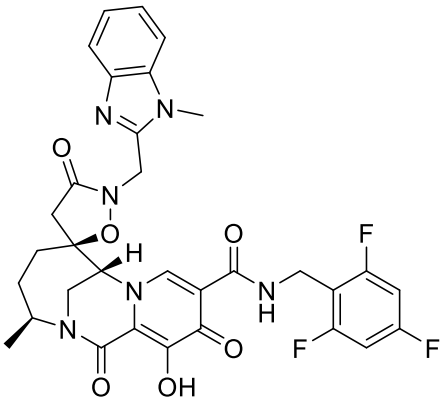
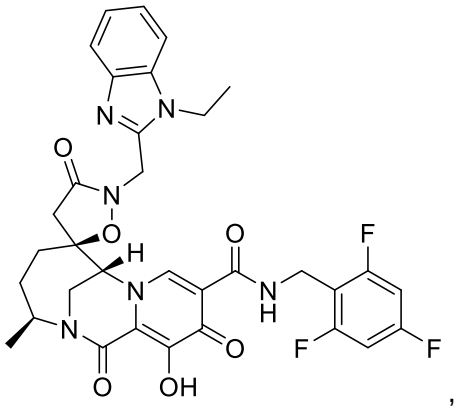
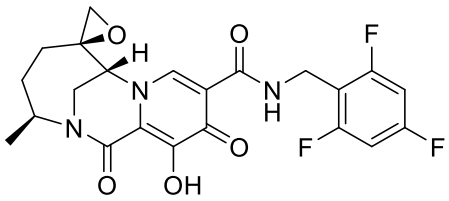
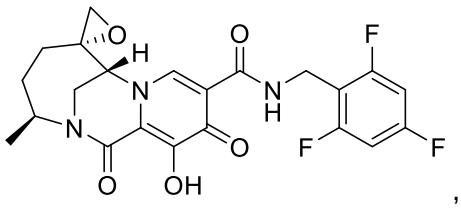
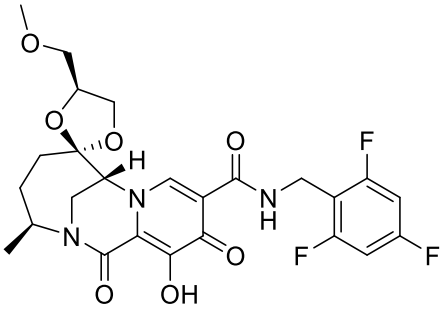
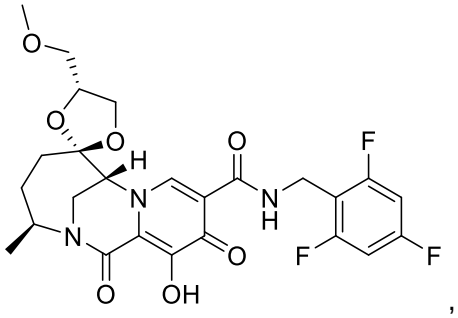

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

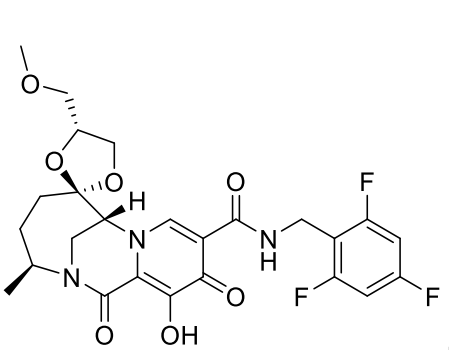
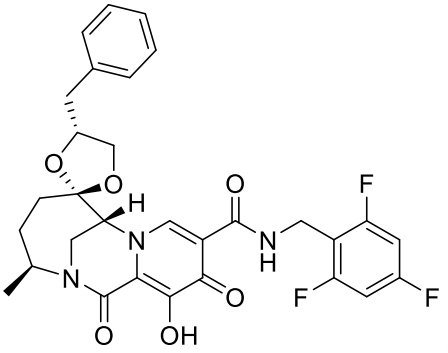
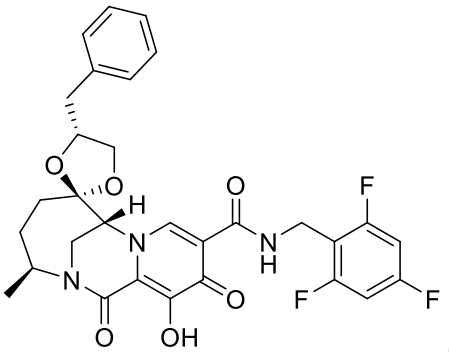
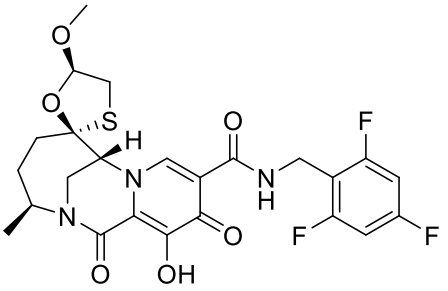
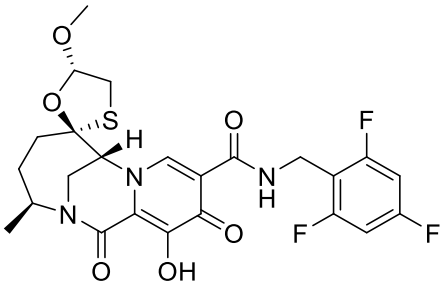
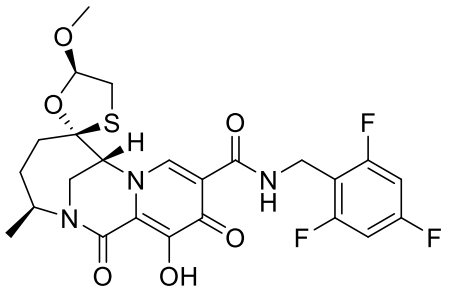
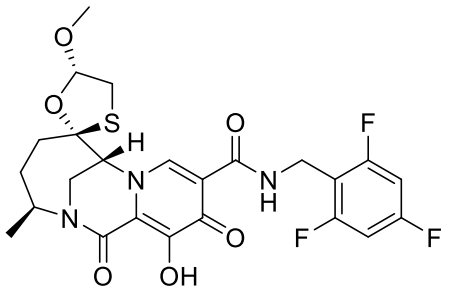

,

y

.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula **I**, **I-A**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, el compuesto es:


,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

, y

.

III. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos proporcionados en la presente descripción se administran, usualmente, en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en la presente descripción también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos proporcionados en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos

farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden ser el único ingrediente activo o uno de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidos inertes, diluyentes, que incluyen una solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera muy conocida en la técnica farmacéutica. Ver, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17.ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3.ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

En un aspecto, se proporcionan en la presente descripción composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **V**, **Va** o **Vb**), o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden uno o más (*p. ej.,* uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además una cantidad terapéuticamente efectiva del uno o más (*p. ej.,* uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante diversos métodos que

incluyen, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, o como un inhalante.

Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, mediante inyección. Las formas en las que las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden incorporarse para su administración mediante inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuate, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

La administración oral puede ser otra vía para la administración de los compuestos proporcionados en la presente descripción. La administración puede ser mediante, por ejemplo, cápsulas o tabletas con recubrimiento entérico. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto proporcionado en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables, el ingrediente activo (tal como un compuesto proporcionado en la presente descripción) se diluye usualmente mediante un excipiente y/o se encierra dentro de tal portador que puede estar en la forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede estar en la forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de

calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa o cualquier combinación de estos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, adicionalmente, agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como benzoatos de metilo y de propilhidroxi; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes; o cualquier combinación de estos.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo (tal como un compuesto proporcionado en la presente descripción) después de la administración al sujeto mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios revestidos con polímeros o formulaciones de matriz polimérica de fármacos. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de los EE. UU. núms. 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para usar en los métodos de la presente descripción emplea dispositivos de suministro transdérmico (“parches”). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos proporcionados en la presente descripción en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica. Ver, p. ej., las patentes de los EE. UU. núms. 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para un suministro continuo, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

Para preparar composiciones sólidas, tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables. Cuando

se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede estar disperso uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosis unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

Las tabletas o píldoras de los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosis que proporciona la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir un componente de dosis interior y uno de dosis exterior, el último en forma de une envoltura por encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interior pase intacto hacia el duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones farmacéuticas para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos o mezclas de estos y polvos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como los descritos anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para obtener un efecto local o sistémico. En otras modalidades, las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede acoplarse a una mascarilla facial tipo tienda o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente, por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una manera adecuada.

IV. Métodos de tratamiento

En una modalidad, se proporcionan métodos para tratar una infección por VIH (*p. ej.,* VIH-1 y/o VIH-2) en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb,** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, los métodos comprenden, además, administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-VIH. En modalidades particulares, el agente o agentes terapéuticos adicionales son inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de la gpl20, inhibidores del CCR5, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH (anticuerpos contra el VIH ampliamente neutralizantes), agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH, o combinaciones de estos. En una modalidad, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, lenacapavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En una modalidad, el agente o agentes terapéuticos adicionales son abacavir, alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, lenacapavir, GS-5894, islatravir, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En ciertas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales son lenacapavir, islatravir. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es lenacapavir. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es islatravir.

En otra modalidad, se proporciona un uso de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va**, o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para tratar una infección por VIH (*p. ej.,* VIH-1 y/o VIH-2) en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la terapia médica.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usarse en el tratamiento de una infección por VIH.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usarse en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usarse en un método para tratar una infección

por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al humano uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usarse en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al humano uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gpl20, inhibidores de CCR5, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de polimerización de la cápside, bNAb contra el VIH, agonistas para TLR7, potenciadores farmacocinéticos, otros fármacos para tratar el VIH o combinaciones de estos. En una modalidad, el uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside del VIH, bNAb contra el VIH, agonistas para TLR7 y combinaciones de estos.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usarse en un método para tratar una infección

por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de alafenamida de tenofovir y emtricitabina.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usarse en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de disoproxilo de tenofovir.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va**, o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va**, o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de alafenamida de tenofovir.

En otra modalidad, se proporciona un método para usar un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb** en la terapia. En particular, se proporciona un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (*p. ej.,* un humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va**, o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para usarse en un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un humano).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va**, o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va**, o **Vb** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la prevención de la infección por VIH.

Por ejemplo, en una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usarse en la profilaxis preexposición (PrEP, por sus siglas en inglés), es decir, antes de que la exposición del individuo al virus VIH para evitar que la infección por VIH se arraigue si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para evitar la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre.

En otra modalidad, se describe el uso de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En otra modalidad, se describe el uso de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como una herramienta de investigación.

En otra modalidad, un artículo de fabricación comprende una composición efectiva para tratar una infección por VIH; y se describe el material de envase que comprende una etiqueta que indica que la composición puede usarse para tratar la infección por VIH. Las composiciones ilustrativas comprenden un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otra modalidad, se describe un método para inhibir la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en condiciones donde se inhibe la replicación del VIH.

En otra modalidad, se describe el uso de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

En otra modalidad, se describe el uso de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para inhibir la replicación del VIH.

V. Administración

Los compuestos de la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**), puede

administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y lo similar. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de ciertos compuestos descritos en la presente descripción es que están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis orales. Un compuesto de la presente descripción puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación efectiva durante un período o duración que se desee, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 12 meses o más. En algunas modalidades, el compuesto se administra en un horario diario o intermitente durante la duración de la vida del individuo.

El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente descripción para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, hora de administración, vía de administración y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito en la presente descripción por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg pueden ser adecuadas. En algunas modalidades, aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg pueden ser adecuados. En otras modalidades, una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg puede ser adecuada. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan dosis entre sujetos de tamaño muy diferente, tal como ocurre cuando se usa el fármaco tanto en humanos niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano, tal como un perro, en una dosis adecuada para un sujeto humano.

La dosis también puede describirse también como una cantidad total de un compuesto descrito en la presente descripción administrado por dosis. La dosificación de un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero farmacéuticamente aceptable de este, puede estar entre aproximadamente 1 mg y 4000 mg, entre aproximadamente 2000 a 4000 mg, entre aproximadamente 1 a 2000 mg, entre aproximadamente 1 a 1000 mg, entre aproximadamente 10 a 500 mg, entre aproximadamente 20 a 500 mg, entre aproximadamente 50 a 300 mg, entre aproximadamente 75 a 200 mg o entre aproximadamente 15 a 150 mg.

La dosis o la frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente descripción puede ajustarse en el transcurso del tratamiento, basada en el criterio del médico que la administra.

Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse a un individuo (*p. ej.,* un ser humano) en una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez al día. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez por semana. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez al mes. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada dos meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada tres meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada cuatro meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada cinco meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada seis meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada siete meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada ocho meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada nueve meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada diez meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada once meses. En algunas modalidades, el compuesto se administra cada año.

Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden administrarse por cualquier vía y medio útil, tal como mediante administración oral o parenteral (p. ej.,

intravenosa). Las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto pueden incluir de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente10 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos proporcionados en la presente descripción incluye de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg por dosis, o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, o de aproximadamente 0,3 □g a aproximadamente 30 mg por dosis o de aproximadamente 30 □g a aproximadamente 300 □g por dosis.

Un compuesto de la presente descripción puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosis del compuesto de la presente descripción (p. ej., de 1 mg a 1000 mg de compuesto). Las cantidades terapéuticamente efectivas pueden incluir de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, tal como de aproximadamente 50 mg por dosis a aproximadamente 500 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 100 mg por dosis a aproximadamente 400 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 150 mg por dosis a aproximadamente 350 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 200 mg por dosis a aproximadamente 300 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 10 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a

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

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción comprenden administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto p en la presente descripción y aumentar la dosis en incrementos hasta lograr la eficacia clínica. Pueden usarse incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis puede aumentarse diariamente, cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.

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

En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 100 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 150 mg/día

administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 200 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 250 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 300 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 350 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 400 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 450 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 500 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 550 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 600 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 650 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 700 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 750 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 800 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 850 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 900 mg/día administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 950 mg/día administrados en una dosis única. En

algunas modalidades, la dosificación diaria total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 1000 mg/día administrados en una dosis única.

Una dosis única puede administrarse por hora, diariamente, semanalmente o mensualmente. Por ejemplo, una dosis única puede administrarse una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 semana, 2, 3 o una vez cada 4 semanas. En ciertas modalidades, una dosis única puede administrarse una vez a la semana. Una dosis única también puede administrarse una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez al día en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra dos veces al día en un método descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 10 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 15 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 20 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 10-15 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 15-20 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 10-20 días. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada mes. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 2 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 3 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 4 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente

descripción se administra una vez cada 5 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 6 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 8 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada 10 meses. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra una vez cada año.

La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente descripción se determinará por las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada seis meses o menos. La administración del compuesto continúa mientras sea necesario para tratar la infección por VIH.

VI. Kits y artículos de fabricación

En un aspecto, en la presente descripción, se proporcionan kits que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción, (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**), o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, profármaco o solvato de este y un envase adecuado. En algunas modalidades, el kit comprende además instrucciones de uso. En algunas modalidades, el kit comprende un compuesto proporcionado en la presente descripción (*p. ej.,* un compuesto de la Fórmula **I**, **I-A**, **I-B**, **I-C**, **I-D**, **I-E**, **I-F**, **II-A**, **II-Aa**, **II-Ab**, **III**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **IVa, IVb, V**, **Va** o **Vb**), o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, profármaco o solvato de este, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, descritas en la presente descripción.

En algunas modalidades, los kits comprenden además uno o más (es decir, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, en la presente descripción se proporcionan artículos de fabricación que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables en un recipiente adecuado. En algunas modalidades, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada o bolsa intravenosa.

VII. Terapia de combinación

En ciertas modalidades, se proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En una modalidad, se proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales.

En una modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad

terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos y/o pueden seleccionarse de clases diferentes de agentes terapéuticos.

Administración de la terapia de combinación contra el VIH

En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción se administra con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. La coadministración de un compuesto descrito en la presente descripción con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales se refiere, generalmente, a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en la presente descripción y uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto descrito en la presente descripción y el uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales estén presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en la presente descripción antes o después de la administración de dosis unitarias de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto descrito en la presente descripción puede administrarse en segundos, minutos u horas después de la administración del uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente descripción se administra primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente descripción en segundos o minutos. En otras modalidades, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente descripción, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En aun otras modalidades, se administra primero una dosis unitaria de uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en la presente descripción.

En ciertas modalidades, se proporciona un kit que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (p. ej., un compuesto de la Fórmula **I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, II- II-A, Aa, II-Ab, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va o Vb**), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor del nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la cápside del VIH o un inhibidor de la polimerización de integrasa del VIH.

Terapia de combinación contra HIV

En las modalidades anteriores, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agente anti-VIH. En algunos casos, el agente terapéutico adicional puede ser inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de la proteína de nucleocápside 7 (NCp7), inhibidores de Tat o Rev del VIH, inhibidores de Tat-TAR-P-TEFb, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores génicos (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (tales como células T del receptor de antígeno quimérico, CAR-T, y receptores de células T diseñados por ingeniería, TCR-T, terapias de células T autólogas, células B diseñadas por ingeniería, células NK), agentes de inversión de la latencia, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “similares a anticuerpos”, inhibidores de la proteína matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de ADN metiltransferasa, inhibidor de ácido graso sintasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización del vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, moduladores de Nef del VIH-1, inhibidores de ligandos del TNF alfa, inhibidores de Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa de Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, antagonistas del

IFN, moduladores de la retrociclina, antagonistas de CD3, inhibidores de CDK-4, inhibidores de CDK-6, inhibidores de CDK-9, inhibidores de citocromo P450 3, moduladores de CXCR4, inhibidores de nonintegrina 1 de captura de ICAM-3 dendríticas, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor complementario H, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores de HPK1 (MAP4K1), estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa de ARN DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores del complejo 1 de mTOR, inhibidores del complejo 2 de mTOR, moduladores de la P-glicoproteína, moduladores de la ARN polimerasa, inhibidores de la proteína TAT, inhibidores de la prolilendopeptidasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH, péptidos anti-VIH, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos para el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas “similares a anticuerpo”, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside,

terapias de base inmunitaria, inhibidores de PI3K, anticuerpos y anticuerpos biespecíficos para el VIH y proteínas terapéuticas “similares al anticuerpo”, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se escogen de los inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de Nef, agentes de inversión de latencia, bNAbs del VIH, agonistas de TLR7, TLR8 y TLR9, vacunas para VIH, citocinas, inhibidores de punto de control inmunitario, ligandos de FLT3, anticuerpos biespecíficos de reclutamiento de células T y células NK, receptores de células T quiméricos dirigidos a antígenos del VIH, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales se escogen de dolutegravir, cabotegravir, islatravir, darunavir, bictegravir, elsulfavirina, rilpivirina y lenacapavir, y combinaciones de estos.

Fármacos de combinación para el VIH

Los ejemplos de los fármacos de combinación incluyen, pero no se limitan a, ATRIPLA® (efavirenz, disoproxilo de tenofovir fumarato, y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y cobicistat; efavirenz, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; tenofovir y lamivudina; alafenamida de tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de

tenofovir y emtricitabina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, y rilpivirina; hemifumarato de alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat, y elvitegravir; análogo de tenofovir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); BIKTARVY® (bictegravir + emtricitabina + alafenamida de tenofovir), DOVATO® (dolutegravir + lamivudina), TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina, y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dololutegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina, y fumarato de disoproxilo de tenofovir; doravirina, lamivudina, y disoproxilo de tenofovir; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir+ emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lamivudina, cabotegravir + rilpivirina, 3-BNC117 + albuvirtida, elpida (elsulfavirina, VM-1500) y VM-1500A, lenacapavir + islatravir (oral, inyectable) e inhibidores de la proteína 7 de la nucleocápside/transcriptasa inversa del VIH-1 de doble diana.

Otros fármacos para el VIH

Los ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen, pero no se limitan a, aspernigrina C, acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprone, Gamimune, metenkefalin, naltrexone, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicafeoilquínico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica de AAV-eCD4-Ig, terapia génica de MazF, BlockAide, derivados de bevirimat, ABBV-382, ABX-464, AG-1105, APH-0812, APH0202, briostatina-1, análogos de briostatina, BIT-225, BRII-732, BRII-

778, CYT-107, CS-TATI-1, oligonucleótidos antisentido modificados con ácido nucleico de fluoro-beta-D-arabinosa (FANA, por sus siglas en inglés), FX-101, griffithsin, GSK-3739937, GSK-3739937 (acción prolongada), HGTV-43, HPH-116, HS-10234, hidroxicloroquina, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, MK-8591 (islatravir), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, péptido 2-CLIPS, HRF-4467, análogos de trombospondina, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, AVI-CO-004, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URMC-099-C, RES-529, Verdinexor, IMC-M113V, IML-106, conjugado fc antiviral (AVC, por sus siglas en inglés), WP-1096, WP-1097, Gammora, ISR-CO48, ISR-48, ISR-49, MK-8527, cannabinoides, ENOB-HV-32, HiviCide-I, T-1144, VIR-576, nipamovir, Covimro y ABBV-1882.

Inhibidores de la proteasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen, pero no se limitan a, amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, ASC-09 + ritonavir, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031 y TMC-310911.

Se describen ejemplos adicionales de inhibidores de la proteasa del VIH, p. ej., en la patente de los EE. UU. núm. 10.294.234, y las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. núms. US2020030327 y US2019210978.

Inhibidores de la proteína Gag del VIH

Los ejemplos de inhibidores de leína Gag del VIH incluyen, pero no se limitan a, HRF-10071.

Inhibidores de la ribonucleasa H del VIH

Los inhibidores de la ribonucleasa H del VIH incluyen, pero no se limitan a, NSC-727447.

Inhibidores de Nef del VIH

Los inhibidores de Nef del VIH incluyen, pero no se limitan a, FP-1.

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinano, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, M1-TFV, M2-TFV, VM-1500A-LAI, PF-3450074, elsulfavirina (infección por VIH, oral de liberación sostenida), doravirina + islatravir (combinación de dosis fija/formulación de tableta oral, infección por VIH-1), elsulfavirina (nanosuspensión inyectable de acción prolongada, infección por VIH) y elsulfavirina (VM-1500).

Los ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen, pero no se limitan a, adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, octadeciloxietil éster de tenofovir (AGX-1009), hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, orotato de disoproxilo de tenofovir, tidoxilo de fozivudina, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, rovafovir etalafenamida (GS-9131), GS-9148, MK-8504, islatravir, MK-8583, VM-2500 y KP-1461.

Los ejemplos adicionales de inhibidores del nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las publicaciones de patente

US2007049754, US2016250215, US2016237062, US2016251347, US2002119443, US2013065856, US2013090473, US2014221356, y WO04096286.

Inhibidores de la integrasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen, pero no se limitan a, elvitegravir, elvitegravir (microcápsulas de liberación prolongada), curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir pegilado, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de diceto quinolin-4-1, inhibidor de la integrasa LEDGF, ledginas, M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbendisulfónico, T169, STP-0404, VM-3500, XVIR-110, y ACC-017.

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico o alostérico del VIH (NCINI) incluyen, pero no se limitan a, CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

Los ejemplos adicionales de inhibidores de la cápside del VIH incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. núms. US20200317689, US20210284642, US2014221356 y US2016016973.

Inhibidor del factor de infectividad viral del VIH

Los ejemplos de inhibidores del factor de infectividad viral del VIH incluyen, pero no se limitan a, los derivados de 2-amino-N-(2-metoxifenil)-6-((4-nitrofenil)tio)benzamida, e irino-L.

Inhibidores de la entrada del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH incluyen, pero no se limitan a, AAR-501, lBT-5001, cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de la gp41, inhibidores de la unión de CD4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la gp160 e inhibidores de CXCR4.

Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen, pero no se limitan a, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, maraviroc (nanoemulsión inyectable de acción prolongada), cenicriviroc, leronlimab (PRO-140), adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680, thioraviroc y vMIP (Haimipu).

Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen, pero no se limitan a, albuvirtida, enfuvirtida, griffithsin (inhibidor de gp41/gp120/gp160), BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, Cl3hmAb, lipuvirtida, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

Los ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen, pero no se limitan a, análogos de ibalizumab y CADA.

Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen, pero no se limitan a, un microbicida anti-VIH, Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BMS818251, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831, VVX-004, y BMS-663068.

Los ejemplos de inhibidores de gp160 incluyen, pero no se limitan a, fangchinolina.

Los ejemplos de inhibidores del CXCR4 incluyen, pero no se limitan a, plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la maduración del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen, pero no se limitan a, BMS-955176, GSK-3640254 y GSK-2838232.

Agentes de inversión de latencia

Los ejemplos de agentes de inversión de latencia incluyen, pero no se limitan a, agonistas del receptor tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés) (que incluyen agonistas del TLR7, *p. ej.*, GS-9620, agonistas del TLR8 y agonistas del TLR9), inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC, por sus siglas en inglés), inhibidores de la proteasoma tales como velcade, activadores de la proteína quinasa C (PKC, por sus siglas en inglés), inhibidores de Smyd2, inhibidores de bromodominio 4 (BRD4) BET (tales como ZL-0580, apabetalona), ionomicina, antagonistas del IAP (inhibidor de las proteínas de la apoptosis, tales como APG-1387, LBW-242), miméticos de SMAC (incluidos TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143), PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoilo, anilida y ácido hidroxámico), NIZ-985, anticuerpos moduladores de IL-15 (incluidas IL-15, proteínas de fusión a IL-15 y agonistas del receptor de IL-15), JQ1, disulfiram, anfotericina B, e inhibidores de la ubiquitina tales como análogos de largazol, APH-0812 y GSK-343. Los ejemplos de activadores de la PKC incluyen, pero no se limitan a, indolactam, prostratina, ingenol B, y DAG-lactonas.

Los ejemplos adicionales de agonistas del TLR7 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de la solicitud de patente de los EE.UU. núm. US2010143301.

Los ejemplos adicionales de agonistas del TLR8 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de la solicitud de patente de los EE.UU. núm. US2017071944.

Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)

En algunas modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un inhibidor de una histona desacetilasa, p. ej., histona desacetilasa 1, histona desacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; ident. del gen: 9734). Los ejemplos de inhibidores de la HDAC incluyen, sin limitarse a, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CT-101, CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat,

ricolinostat, romidepsin, SHP-141, TMB-ADC, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustina, remetinostat y entinostat.

Inhibidores de la cápside

Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos de interrupción de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH tales como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, lenacapavir (GS-6207), GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1-15 series, PF-3450074, inhibidores de la cápside del VIH-1 (infección por VIH-1, Universidad de Shandong) y compuestos descritos en (GSK WO2019/087016).

Los ejemplos adicionales de inhibidores de la cápside incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las publicaciones de solicitud de patente de los EE. UU. núms. US2018051005 y US2016108030.

Inhibidores del citocromo P450 3

Los ejemplos de inhibidores del citocromo P450 3 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la patente de los EE. UU. núm. 7.939.553.

Moduladores de ARN polimerasa

Los ejemplos de moduladores de ARN polimerasa incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de los EE. UU. núm. 10.065.958 y 8.008.264.

Moduladores del punto de regulación inmunitario

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor y/o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario

estimulador. El bloqueo o inhibición de los puntos de regulación inmunitarios inhibidores puede regular positivamente la activación de células T o NK y evitar el escape inmunitario de células infectadas. La activación o estimulación de los puntos de regulación inmunitarios estimulantes puede aumentar el efecto de los inhibidores del punto de regulación inmunitario en terapias infecciosas. En varias modalidades, las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células T (p. ej., revisado en Xu et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110). En varias modalidades, las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario regulan las respuestas de células NK (p. ej., revisado en Davis et al., Semin Immunol. (2017) 31:64–75 y Chiossone et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688).

Los ejemplos de proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario incluyen, sin limitarse a, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), proteína que contiene el dominio transmembrana y de inmunoglobulina 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); ligando 1 del receptor de citotoxicidad 3 de células destructoras naturales (NCR3LG1, B7H6); asociación a LTR de HERV-H 2 (HHLA2, B7H7); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); secuencia A relacionada con el polipéptido del MHC clase I (MICA); secuencia B relacionada con el polipéptido del MHC clase I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1);

muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); que contiene el dominio de inmunoglobulina y mucina de células T 4 (TIMD4; TIM4); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); miembro 1 de la familia de moléculas de activación linfocítica de señalización (SLAMF1, SLAM, CD150); antígeno de linfocitos 9 (LY9, CD229, SLAMF3); miembro 6 de la familia SLAM (SLAMF6, CD352); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7, CD319); proteína de unión a UL16 1 (ULBP1); proteína de unión a UL16 2 (ULBP2); proteína de unión a UL16 3 (ULBP3); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5); transcrito temprano del ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6); proteína de activación de linfocitos 3 (CD223); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a lectina de células destructoras C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor similar a lectina de células destructoras K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); receptor similar a lectina de células destructoras C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); receptor similar a lectina de células destructoras C3 (KLRC3, NKG2E); receptor similar a lectina de células destructoras C4 (KLRC4, NKG2F); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 similar a lectina de células

destructoras (KLRD1); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7); e inhibidores de la quinasa 1 progenitora hematopoyética (HPK1, MAP4K1).

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidores de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario inhibidores de células T ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); inhibidor de activación de células T que contiene el dominio V-set 1 (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociada a linfocitos B y T (BTLA)); que contiene el dominio de inmunoglobulina relacionado con el PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular del virus de la hepatitis A 2 (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y el receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1). En varias modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células T ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador de

células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión celular de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (RVP) (RVP, CD155). *Ver*, *p. ej.*, Xu et al., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110.

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células T. Las proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario inhibidor de células NK ilustrativas incluyen, sin limitarse a, receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células destructoras, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor similar a lectina de células destructoras C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); y receptor D1 similar a lectina de células destructoras (KLRD1, CD94). En diversas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores del punto de regulación inmunitario estimulador de células NK. Las proteínas o receptores de punto de regulación inmunitario estimuladores de células NK ilustrativos incluyen, sin limitarse a, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor similar a lectina de células destructoras K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). Ver, p. ej., Davis et al., Semin Immunol. (2017)

31:64-75; Fang et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54; y Chiossone et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688.

En algunas modalidades, el uno o más inhibidores del punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor proteináceo (p. ej., anticuerpo o fragmento de este, o anticuerpo mimético) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas modalidades, el uno o más inhibidores de punto de regulación inmunitario comprenden un inhibidor de molécula orgánica pequeña de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña de CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas modalidades, el inhibidor de molécula pequeña de CTLA4 comprende BPI-002.

Los ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), y AK-104 (CTLA4/PD-1).

Los ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (tislelizumab), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (toripalimab), JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (camrelizumab), Sym-021, ABBV-181 (budigalimab), PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (dostarlimab), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (sintilimab), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053,

TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (dominio de PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), y INBRX-105 (4-1BB/PDL1).

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con anticuerpos anti-TIGIT, tales como BMS-986207, RG-6058 y AGEN-1307.

Agonistas o activadores del miembro de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF)

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF, por sus siglas en inglés), p. ej., un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ident. de gen del NCBI: 7132), TNFRSF1B (ident. del gen del NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ident. de gen del NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ident. de gen del NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ident. de gen del NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ident. del gen del NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ident. del gen del NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ident. del gen del NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ident. del gen del NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ident. de gen del NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ident. del gen del NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ident. del gen del NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ident. de gen del NCBI: 8792), TNFRSF11B (ident. del gen del NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ident. del gen del NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ident. del gen del NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ident. de gen del NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ident. de gen del NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ident. de gen del NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ident. de gen del NCBI: 8784), TNFRSF19 (ident. del gen del NCBI: 55504),

TNFRSF21 (CD358, DR6, ident. de gen del NCBI: 27242), y TNFRSF25 (DR3, ident. de gen del NCBI: 8718).

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, y WO2018089628.

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) que pueden coadministrarse incluyen sin limitaciones RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127) se coadministra.

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373 y ADG-106.

Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y los descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628. En algunas modalidades, se coadministra un anticuerpo, o fragmento de este, codirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Tales anticuerpos se describen, p. ej., en WO2017096179 y WO2018089628.

Acopladores de células destructoras naturales (NK, por sus siglas en inglés) bi y triespecíficas

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción, se combinan con un activador de células NK biespecífico (BiKE) o un activador de células NK triespecífico (TriKE) (p. ej., que no tienen un Fc) o anticuerpos biespecíficos (p. ej., que no tienen un Fc) contra un receptor de activación de células NK, p. ej., CD16A, receptores de lectina tipo C (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H y NKG2F), receptores de citotoxicidad naturales (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor similar a lectina tipo C de células destructoras

(NKp65, NKp80), receptor de Fc FcγR (que media en la citotoxicidad de células dependiente de anticuerpo), receptores de la familia SLAM (p. ej., 2B4, SLAM6 y SLAM7), receptores similares a inmunoglobulina de células destructoras (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Según corresponda, las moléculas biespecíficas de unión al anti-CD16 pueden o no pueden tener un Fc. Los acopladores de células NK biespecíficas ilustrativos que pueden coadministrarse dirigidos a CD16 y uno o más antígenos asociados al VIH como se describe en la presente descripción. BiKE y TriKE se describen, p. ej., en Felices et al., Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346; Fang et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54. Los ejemplos de activadores de células NK triespecíficos (TRiKE) incluyen, pero no se limitan a, OXS-3550, VIH-TriKE, y CD16-IL-15-B7H3 TriKe.

Inhibidores de indoleamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; ident. de gen del NCBI: 3620). Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, sin limitarse a, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205, shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, y LY-3381916.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

En varias modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un agonista de un receptor tipo toll (TLR), por ejemplo, un agonista de TLR1 (ident. de gen del NCBI: 7096), TLR2 (ident. del gen del NCBI: 7097), TLR3 (ident. del gen del NCBI: 7098), TLR4 (ident. del gen del NCBI: 7099), TLR5 (ident. del gen del NCBI: 7100), TLR6 (ident. del gen del NCBI: 10333), TLR7 (ident. del gen del NCBI: 51284), TLR8 (ident. del gen del NCBI: 51311), TLR9 (ident. del gen del NCBI: 54106), y/o TLR10 (ident. del gen NCBI: 81793). Los agonistas de TLR7 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitarse a, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (vesatolimod), análogos de vesatolimod, LHC-165, TMX-101

(imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, y los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) y US20130251673 (Novira Therapeutics). Los agonistas de TLR7/TLR8 incluyen, sin limitación, NKTR-262, telratolimod y BDB-001. Los agonistas de TLR8 incluyen, sin limitarse a, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos descritos en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Los agonistas del TLR9 incluyen, sin limitarse a, AST-008, cobitolimod, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, tilsotolimod y PUL-042. Los ejemplos del agonista de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1. Los agonistas de TLR4 incluyen, pero no se limitan a, G-100 y GSK-1795091.

Inhibidores o antagonistas de CDK

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un inhibidor o antagonista de CDK. En algunas modalidades, el inhibidor o antagonista de CDK se selecciona del grupo que consiste en VS2-370.

Agonistas de STING, moduladores RIG-I y NOD2

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un estimulador de genes interferón (STING). En algunas modalidades, el agonista o activador del receptor STING se selecciona del grupo que consiste en ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, agonista de STING (VIH latente), ácido 5,6-dimetilxanten-4-acético (DMXAA), GAMP cíclico (cGAMP) y di-AMP cíclico. En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un modulador de RIG-I, tal como RGT-100, o modulador de NOD2, tal como SB-9200 e IR-103.

Inhibidores de LAG-3 y TIM-3

En ciertas modalidades, los agentes como se describen en la presente descripción se combinan con un anticuerpo anti- TIM-3, tales como TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390.

En ciertas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno descritos en la presente descripción se combinan con un anticuerpo anti LAG-3 (activación de linfocitos), tal como relatimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385.

Agonistas de interleucina

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un agonista de interleucina, tal como agonistas de IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12; los

ejemplos de agonistas de IL-2, tales como proleucina (aldesleucina, IL-2); BC-IL (Cel-Sci), IL-2 pegilado (p. ej., NKTR-214); variantes modificadas de IL-2 (p. ej., THOR-707), bomegaldesleucina, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, Neo-2/15; ejemplos de agonistas de IL-15, tal como ALT-803, NKTR-255, y hetIL-15, proteína de fusión de Fc/de interleucina-15, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, Synthorin IL-15 (IL-15 pegilado), P-22339, y una proteína de fusión de IL-15 -PD-1 N-809; los ejemplos de IL-7 incluyen, sin limitarse a, CYT-107.

Los ejemplos de terapias basadas en inmunidad adicionales que pueden combinarse con un agente de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma; agonistas de FLT3 tales como CDX-301, GS-3583, gepon, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, y RPI-MN.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Los ejemplos de inhibidores de la PI3K incluyen, pero no se limitan a, idelalisib, alpelisib, buparlisib, orotato de CAI, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sodio, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, y ZSTK-474.

Antagonistas de alfa-4/beta-7

Los ejemplos de antagonistas de la integrina alfa-4/beta-7 incluyen, pero no se limitan a, PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metilo y vedolizumab.

Inhibidores de HPK1

Los ejemplos de inhibidores de HPK1 incluyen, pero no se limitan a, ZYF-0272 y ZYF-0057.

Anticuerpos dirigidos contra el VIH

Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas “similares a anticuerpo” incluyen, pero no se limitan a, DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab, bNAb (anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH-1), TMB-360, TMB-370, y aquellos dirigidos a la gp120 o gp41 del VIH, moléculas de reclutamiento de anticuerpos dirigidas al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos antivirus C del GB, anticuerpo monoclonal biespecífico para gp-120, anti-gp120/CD4, anticuerpos biespecíficos para CCR5, anticuerpos de dominio único anti-Nef, anticuerpos anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAb recombinantes humanos (PGT-121), PGT121.414.LS, ibalizumab, ibalizumab (segunda generación), Immuglo, MB-66, anticuerpo monoclonal humano de clon 3 dirigido a KLIC (infección por VIH), GS-9721, BG-HIV, VRC-HIVMAB091-00-AB.

Pueden usarse diversos bNAb. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la patente de los EE. UU. núm. 8673307, 9.493.549, 9.783.594, 10.239.935, US2018371086, US2020223907, WO2014/063059, WO2012/158948, WO2015/117008, y PCT/US2015/41272, y WO2017/096221, que incluyen anticuerpos 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195. 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10- 847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, y 10-1074GM. Los ejemplos adicionales incluyen aquellos descritos en Klein et al. *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid et al., *Science*, 333: 1633-1637 (2011), Scheid et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res*., 42 (emisión de base de datos):Dl 133-9 (2014),

Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(l):225-44 (2013), tal como 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (todos los cuales se unen al MPER de gp41); PG9, PG16, CH01-04 (todos los cuales se unen al V1 V2-glicano), 2G12 (que se une al glicano de dominio exterior); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176 y 8ANC131 (todos los cuales se unen al sitio de unión de CD4).

Se describen otros anticuerpos ampliamente neutralizantes que pueden usarse como un segundo agente terapéutico en una terapia de combinación, p. ej., en las patentes de los EE. UU. núms. 8.673.307; 9.493.549; 9.783.594; y WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO 2014/063059; WO 2014/089152, WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO 2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640, que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Los ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los descritos en Sajadi et al., Cell. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi et al., J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64; Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci USA, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid et al., Science, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, Nucleic Acids Res., 42 (emisión de base de datos):Dl 133-9 (2014), Mascola et al., Immunol Rev., 254(l):225-44 (2013), tal como 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 10-1074, y LN01 (todos los cuales se unen al MPER de gp41).

Los ejemplos de anticuerpos adicionales incluyen, pero no se limitan a, bavituximab, UB-421, BF520.1, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, CAP256V2LS, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, Cl3hmAb, GS-9722 (elipovimab), DH411-2, BG18, GS-9721, GS-9723, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010

(ipilimumab), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010 (ipilimumab), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7,VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E y VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35O22, ACS202, VRC34 y VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 y LN01.

Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos y triespecíficos contra el VIH incluyen, sin limitarse a, MGD014, B12BiTe, BiIA-SG, TMB-biespecífico, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 10E8v4/PGT121-VRC01.

Los ejemplos de bNAb suministrados in vivo incluyen, sin limitarse a, AAV8-VRC07; ARNm que codifica el anticuerpo anti-VIH VRC01; y células B diseñadas genéticamente que codifican 3BNC117 (Hartweger et al., *J. Exp. Med*. 2019, 1301).

Potenciadores farmacocinéticos

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen, pero no se limitan a, cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738

(Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el VIH

Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen, pero no se limitan a, vacunas de péptidos, vacunas de proteínas de la subunidad recombinante, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de ADN MAG contra el VIH, vacunas de péptidos derivados de CD4, combinaciones de vacunas, vacunas de vector adenoviral (un vector adenoviral tal como Ad5, Ad26 o Ad35), adenovirus de simio (chimpancé, gorila, rhesus, es decir, rhAd), vacunas de vector de virus adenoasociado, vacunas adenovirales de chimpancé (p. ej., ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), vacunas basadas en coxsackievirus, vacunas basadas en virus entéricos, vacunas de adenovirus de gorila, vacuna basada en vector lentiviral, vacunas de arenavirus (tales como LCMV, Pichinde), vacuna basada en arenavirus bisegmentado o trisegmentado, vacuna contra el VIH-1 basada en trímeros, vacuna basada en el virus del sarampión, vacuna basada en el vector de flavivirus, vacuna basada en el vector del virus del mosaico del tabaco, vacuna basada en el virus de la varicela zóster, vacunas basadas en el virus de la parainfluenza humana 3 (PIV3), vacuna basada en poxvirus (virus vaccinia Ankara modificado (MVA, por sus siglas en inglés), cepas NYVAC derivada de orthopoxvirus y ALVAC (virus de la viruela del canario) derivada de avipoxvirus; vacuna basada en el virus fowlpox, vacunas basadas en rhabdovirus, tales como VSV y marabavirus; vacuna basada en CMV humano recombinante (rhCMV), vacunas basadas en alfavirus, tales como virus del bosque semliki, virus de encefalitis equina venezolana y virus sindbis; (ver Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, **2017**,

DOI: 10.1128/CVI. 00298-16); vacunas terapéuticas basadas en el ARNm formulado con LNP; vacunas de ARN autorreplicantes/de ARN autoamplificantes formuladas con LNP.

Los ejemplos de vacunas incluyen: vacuna de AAVLP contra el VIH, Ae-298p, vacuna anti-CD40.Env-gp140, Ad4-EnvC150, vacuna con adyuvante BG505 SOSIP.664 gp140, vacuna con adyuvante BG505 SOSIP.GT1.1 gp140, vacuna ChAdOx1.tHIVconsv1, vacuna triplex CMV-MVA, ChAdOx1.HTI, vacuna contra el VIH Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, ALVAC VIH (vCP1521), AIDSVAX B/E (gp120), vacuna monomérica contra la gp120 del VIH-1 subtipo C, vacuna de la subunidad de liposomas MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN multiclado 5 (rAd5), vacuna de rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, vacuna VIH-TriMix-mRNA, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), ChAdV63.HIVconsv, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, SeV-EnvF, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, vacuna contra el VIH basada en epítopos inductores N123-VRC-34.01, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, ENOB-HV-12, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, vacuna de vectores de ADN y Sev que expresa SCaVII, rcAD26.MOS1.HIV-Env, vacuna Ad26.Mod contra el VIH, vacuna mosaico Ad26.Mod.HIV + MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001 y vacunas de partículas similares a virus tales como la vacuna pseudovirion, CombiVICHvac, vacuna de fusión LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env del VIH, vacuna anti-TAT VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas (tales como DermaVir), vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptidos híbridos de epítopo i-key/MHC de clase

II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, vacuna gag del VIH del vector del HCMV deficiente en pp71, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH RNActive, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipeptídica variante gp120, vacuna de rAd5 gag-pol env A/B/C, ADN.HTI y MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; vacuna basada en eOD-GT8 60mer, PD-201401, vacuna de ADN con env (A, B, C, A/E)/gag (C), vacuna con la proteína gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, vacuna contra el VIH-1 de EnvSeq-1 Envs (con adyuvante GLA-SE), vacuna de ADN plasmídico de sensibilización y refuerzo para p24 de gag del VIH, vacuna anti-CD4 estimulante de anticuerpos VRC-01 neutralizante iglb12 contra el VIH-1, vacunas basadas en vectores de arenavirus (VaxWave, TheraT), régimen de vacunas contra el VIH-1 MVA-BN, vacunas profilácticas basadas en ARNm, VPI-211, vacuna multimérica gp120 del VIH (centro de cáncer Fred Hutchinson), TBL-1203HI, CH505 TF chTrimer, vacuna CD40.HIVRI.Env, Drep-HIV-PT-1, mRNA-1644 y mRNA-1574.

Terapia combinada de control de la natalidad (anticonceptivo)

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un control de la natalidad o régimen anticonceptivo. Los agentes terapéuticos usados para control de la natalidad (anticonceptivo) que pueden combinarse con un agente de esta descripción incluyen, sin limitarse a, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilo estradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgromin, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal, y cualquier combinación de estos.

En una modalidad particular, un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de disoproxilo de

tenofovir y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (alafenamida de tenofovir y emtricitabina); ODEFSEY® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (alafenamida de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); BIKTARVY ® (bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide), adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; alafenamida de tenofovir y elvitegravir; alafenamida de tenofovir + elvitegravir (formulación rectal, infección por VIH); disoproxilo de tenofovir; fumarato de disoproxilo de tenofovir; alafenamida de tenofovir; hemifumarato de alafenamida de tenofovir; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir pegilado; raltegravir y lamivudina; lamivudina+lopinavir+ritonavir+abacavir; maraviroc; tenofovir + emtricitabina + maraviroc, enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; efavirenz, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir; fosfacida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

En algunas modalidades, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En

otra modalidad específica, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una modalidad adicional, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa, un inhibidor de no nucleósido de transcriptasa inversa, y un potenciador farmacocinético. En ciertas modalidades, un agente descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra modalidad, un agente descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH.

En otra modalidad, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un primer agente terapéutico adicional elegido de dolutegravir, cabotegravir, islatravir, darunavir, bictegravir, elsulfavirina, rilpivirina, y lenacapavir y un segundo agente terapéutico adicional elegido de emtricitabina y lamivudina.

En algunas modalidades, un agente descrito en la presente descripción, o una composición farmacéutica de este, se combina con un primer agente terapéutico adicional (un anticonceptivo) seleccionado del grupo que consiste en acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromin, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, ormeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal y cualquier combinación de estos.

Terapia génica y terapia celular

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un régimen de terapia celular o génica. La terapia génica y terapia celular incluyen, sin limitarse a, la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para destruir directamente las células infectadas; la infusión de células inmunitarias diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunitario del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el propio sistema inmunitario del paciente para destruir las células infectadas, o encontrar y destruir las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar más aún la capacidad de respuesta inmunitaria endógena contra la infección. Los ejemplos de terapia celular incluyen, sin limitarse a, terapia basada en células LB-1903, ENOB-HV-01, ENOB-HV-21, ENOB-HV-31, GOVX-B01, HSPC que sobreexpresan ALDH1 (LV-800, infección por el VIH), AGT103-T y SupT1. Los ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen, sin limitarse a, AGS-004. Los agentes de edición de genes CCR5 incluyen, sin limitarse a, SB-728T, SB-728-HSPC. Los inhibidores de genes de CCR5 incluyen, sin limitarse a, Cal-1 y células progenitoras hematopoyéticas positivas para CD34 autólogas transducidas con señuelo del vector de lentivirus ARNhc de CCR5/TRIM5alfa/TAR (infección por VIH/linfoma relacionado con el VIH). En algunas modalidades, las células T CD4 positivas que expresan C34-CCR5/C34-CXCR4 se coadministran con una o más moléculas que se unen a un antígeno multiespecífico. En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se coadministran con terapia con células T autólogas transducidas con AGT-103 o terapia génica con AAV-eCD4-Ig.

Editores de genes

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con un editor de genes, *p. ej.*, un editor de genes dirigido a VIH. En diversas modalidades, el sistema de edición del genoma puede seleccionarse del grupo que consiste en: un complejo CRISPR/Cas9, un complejo de nucleasa con dedos de zinc, un complejo

TALEN, un complejo de endonucleasas autodirigidas, y un complejo de meganucleasa. Un sistema ilustrativo de CRISPR/Cas9 dirigido a VIH incluye, sin limitarse a, EBT-101.

Terapia con células CAR-T

En algunas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción pueden coadministrarse con una población de células efectoras inmunitarias diseñadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno de VIH. El antígeno del VIH incluye una proteína de envoltura del VIH o una porción de esta, gp120 o una porción de esta, un sitio de unión a CD4 en gp120, el sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, la V2 de gp120, la región proximal a la membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas modalidades, la célula T es una célula T CD4+, una célula T CD8+ o una combinación de estas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas. Los ejemplos de CAR-T contra el VIH incluyen A-1801, A-1902, CAR-T convertible, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, duoCAR-T anti-VIH, terapia con células CAR-T anti-CD4, células T ZFN CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5, terapia dual de células CART-T anti-CD4 (células T CAR+C34-CXCR4 CD4), anticuerpo anti-CD4 MicAbody + terapia de células T CAR anti-MicAbody (iNKG2D CAR, infección por VIH), terapia CAR-T GP-120, células madre hematopoyéticas autólogas modificadas genéticamente para expresar un CAR CD4 y el péptido C46.

Terapia con células TCR-T

En ciertas modalidades, los agentes descritos en la presente descripción se combinan con células TCR-T. Las células TCR-T se diseñan genéticamente para dirigirse a péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas con virus, por ejemplo, ImmTAV.

Terapia con células B

En ciertas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno descritos en la presente descripción se combinan con una población de células B diseñadas genéticamente para expresar anticuerpos ampliamente neutralizantes, tales como 3BNC117 (Hartweger et al., J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett et al., *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 17 de mayo de 2019.

Un compuesto como se describe en la presente descripción (p. ej., cualquier compuesto de la Fórmula **I**) puede combinarse con uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de la Fórmula **I** (p. ej., de 1 mg a 500 mg del compuesto).

En una modalidad, se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En una modalidad, el agente o agentes terapéuticos adicionales del kit es un agente anti-VIH seleccionado de inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósido o no nucleótido de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido o nucleótido del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa del VIH, inhibidores de integrasa de sitio no catalítico del VIH (o alostérico), inhibidores de entrada del VIH, inhibidores de maduración del VIH, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de gen, editores de gen (tales como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasa sintética, TALEN), terapias celulares (tal como terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, CAR-T, y con receptores de células T de modificadas genéticamente, TCR-T, terapia de células T autólogas), compuestos dirigidos a la cápside del VIH, agentes de reversión de la latencia, bNAb del VIH, terapias basadas en inmunidad, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos del VIH, anticuerpos contra el VIH ampliamente neutralizantes, anticuerpos biespecíficos y proteína terapéutica “tipo

anticuerpo", proteínas terapéuticas, inhibidores de la proteína de la matriz del VIH p17, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, inhibidores de isomerasa de disulfuro de proteína, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidor de metiltransferasa del ADN, modulador del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH, inhibidores de la proteína TAT, moduladores del Nef del VIH, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto-3 (MLK-3), inhibidores de empalme del VIH, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrina, inhibidores de nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de ICAM-3 dendrítica que capta la no integrina 1, inhibidores de proteína GAG del VIH, inhibidores de proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de ubiquitina ligasa, inhibidores de desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de ARN helicasa dependiente de ATP DDX3X, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y de NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra VIH, y vacunas contra VIH, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el agente o agentes terapéuticos adicionales del kit se seleccionan de fármacos de combinación para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada (fusión) del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias basadas en la inmunidad, inhibidores de PI3K, anticuerpos para el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpo", y combinaciones de estos.

En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor del nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una modalidad adicional, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa y un potenciador farmacocinético. En ciertas modalidades, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al menos un inhibidor nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra modalidad, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor del nucleósido o nucleótido del VIH de transcriptasa inversa y un inhibidor de la cápside del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un inhibidor de nucleósido del VIH de transcriptasa inversa y un inhibidor de la cápside del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la cápside del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno, dos, tres o cuatro bNAb del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente, o una

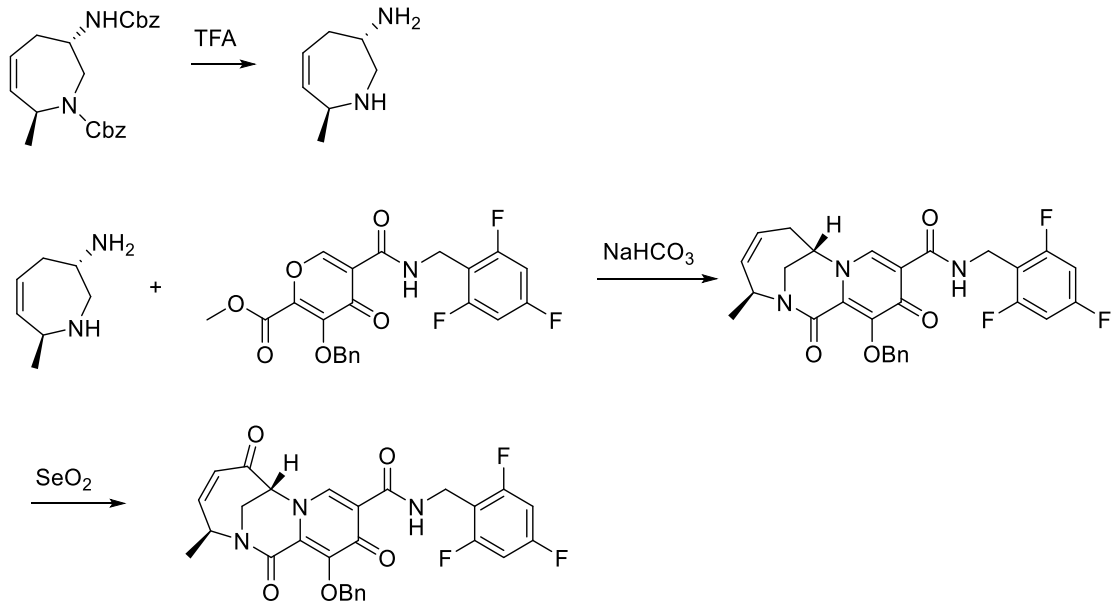
sal farmacéuticamente aceptable de este, uno, dos, tres o cuatro bNAb del VIH y un inhibidor de la cápside del VIH. En una modalidad específica, el kit incluye un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, uno, dos, tres o cuatro bNAb del VIH, un inhibidor de la cápside del VIH, y un inhibidor de nucleósido del VIH de transcriptasa inversa.

Terapia de acción prolongada contra el VIH

Los ejemplos de los fármacos que se están desarrollando como regímenes de acción prolongada incluyen, pero no se limitan a, cabotegravir, rilpivirina, cualquier integrasa LA, VM-1500 LAI, maraviroc (LAI), implante de tenofovir, implante de islatravir, doravirina, raltegravir y dolutegravir de acción prolongada.

VII. Ejemplos

Intermedio A: (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11- trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2- a][1,4]diazonina-10-carboxamida:



Etapa 1: Síntesis de (3S,7S)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina:

Se añadió ácido trifluoacético (20 ml) a (3S,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato de bencilo (6,2 g, 15,7 mmol) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Síntesis de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

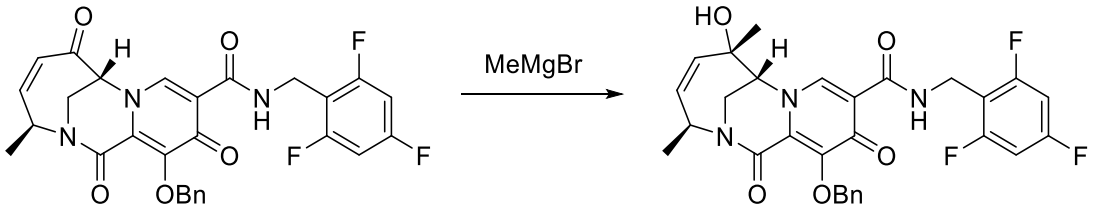
Se añadieron metanol (300 ml) y agua (30 ml) a 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (6,75 g, 15,7 mmol) y (3S,7S)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina (el bruto de la reacción de la etapa anterior). Se añadió, a temperatura ambiente, $NaHCO_3$ (13,2 g, 157 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se calentó hasta 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, después se añadió acetato de etilo, se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se concentró y se purificó a través de cromatografía en sílice (eluyendo con MeOH/DCM al 0-10 %) para dar (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 524,11 [M+H]+.

Etapa 3: Síntesis de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

Se añadió dióxido de selenio (17,4 g, 157 mmol) a (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (producto de la etapa anterior, 15,7 mmol) en dioxano (160 ml). Después, la reacción se calentó hasta 105 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido se filtró. El filtrado se extrajo usando acetato de etilo y una

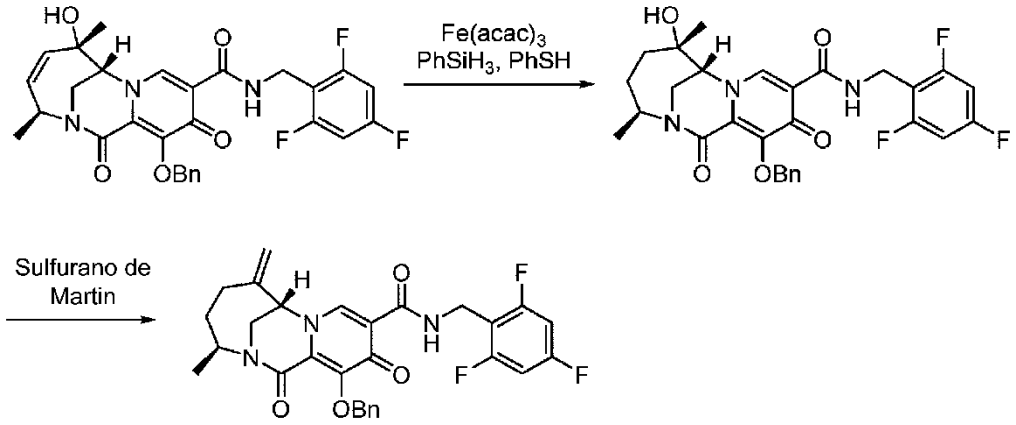
solución de cloruro de amonio saturada. La capa orgánica se concentró y se purificó a través de cromatografía de sílice (elución con acetato de etilo/hexano al 40-100 %) para dar (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 538,095 [M+H]+.

Intermedio B: (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:



Se disolvió (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (132 mg, 0,246 mmol) en THF anhidro (3,0 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta -20 °C. A esta mezcla fría agitada se añadió una solución de éter 3,0 M de bromuro de metil magnesio (0,41 ml, 1,23 mmol). Después de agitar durante 20 minutos, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %). MS (m/z) 553,95 [M+H]+.

Intermedio C: (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metilen-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:



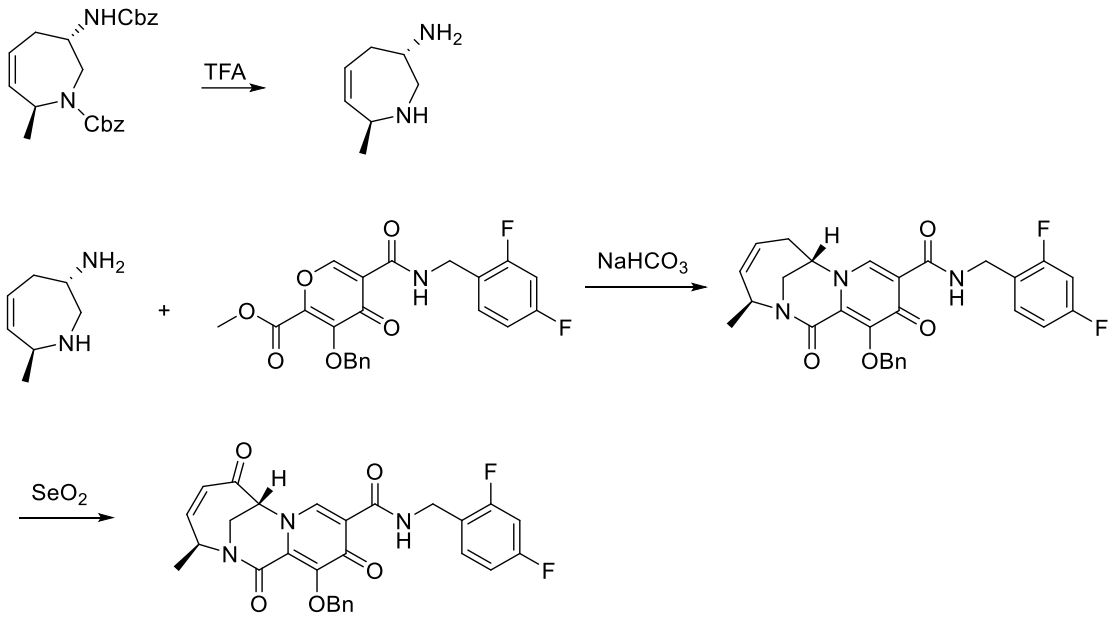
Etapa 1: Síntesis de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

Se cargó un matraz de fondo redondo con (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) -1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (3,15 g, 5,69 mmol), seguido de $Fe(acac)_3$ (1,01 g, 2,85 mmol), EtOH (60 ml), $PhSiH_3$ (2,90 ml, 22,8 mmol) y PhSH (5,69 ml, 2,85 mmol, 0,5 M en iPrOH). La suspensión resultante se agitó a ta durante 48 h. Después, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 20-100 % en hexanos) y, después, una segunda vez por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo de 5 % al 100 % en agua regulada con 10 mM de formiato de amonio, pH = 3,8). Las fracciones correspondientes se combinaron, se extrajeron con diclorometano y se concentraron *in vacuo* para proporcionar (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 556,4 [M+H]+.

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

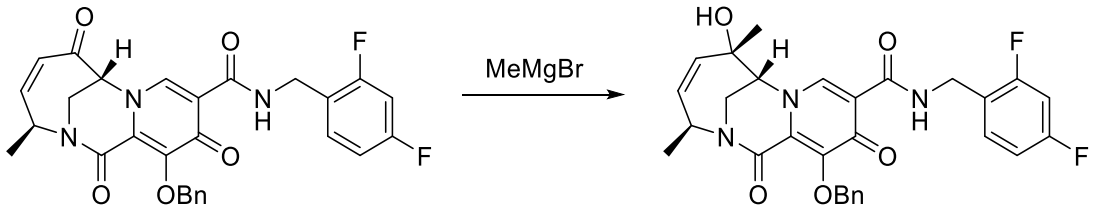
Un matraz de fondo redondo se cargó con (3S,6S,7R)-12-(benciloxi) -6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (3,20 g, 5,76 mmol) seguido por diclorometano (90 ml). A esta suspensión se le añadió sulfurano de Martin en dos porciones (8,91 g, 13,2 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La solución resultante después se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo en agua regulada con 10 mM de formiato de amonio, pH = 3,8). Las fracciones correspondientes se combinaron y liofilizaron para producir (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metilen-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 538,4 [M+H]+.

Intermedio D: (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:



Este intermedio se preparó de manera similar a (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio A), excepto que se usó 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en la 2.° etapa. MS (m/z) 520,200 [M+H]+.

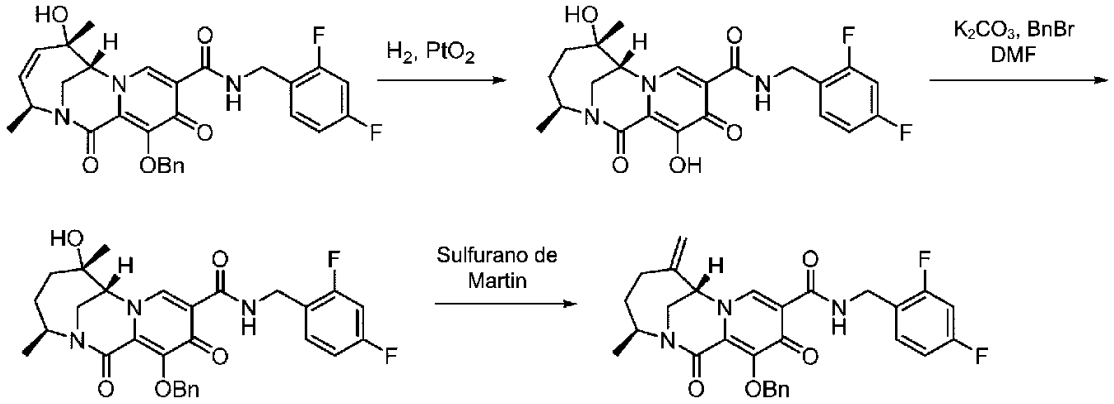
Intermedio E: (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:



Este intermedio se preparó de manera similar a (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio B), excepto que se usó (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-

(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio D). MS (m/z) 536,4 [M+H]+.

Intermedio F: (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:



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

A una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil) -6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4] diazonina-10-carboxamida (5,90 g, 11,0 mmol, 1 equiv.) en metanol (500 ml) y CH_2Cl_2 (170 ml) se añadió óxido de platino(IV) (0,72 g, 3,17 mmol, 0,29 equiv.). El matraz se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno (3x), después, se desgasificó y se volvió a llenar con gas hidrógeno (3x). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de MeOH/CH_2Cl_2) y las fracciones que contenían producto se agruparon y se concentraron. El residuo se trituró con MeOH y se secó en un horno de vacío para proporcionar (3S,6S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6,12-dihidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 448,26 [M+H]+.

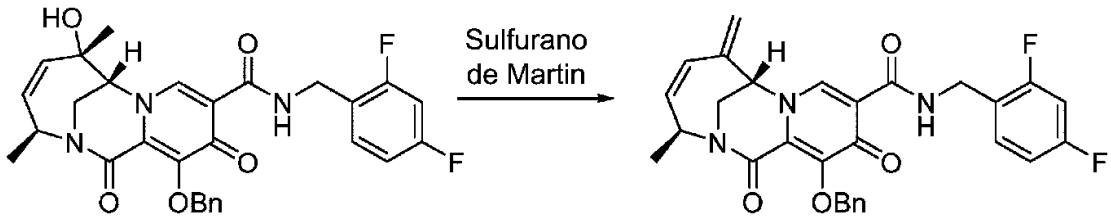
Etapa 2: Síntesis de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una suspensión de (3S,6S,7R)-N-(2,4-difluorobencil)-6,12-dihidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (1,202 g, 2,69 mmol, 1 equiv.) y carbonato de potasio (2,225 g, 16,1 mmol, 6 equiv.) en DMF (27 ml) se añadió bromuro de bencilo (0,957 ml, 8,06 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-3,6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 538,11 [M+H]+.

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

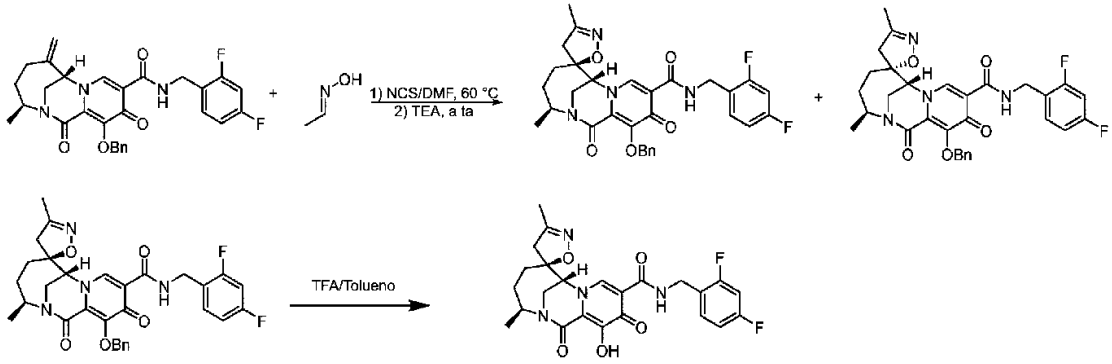
A una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (1,258 g, 2,34 mmol, 1 equiv.) en tolueno (15 ml) se le añadió sulfurano de Martin (3,933 g, 5,85 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener (3S,7S)-12-(benzyloxy)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 520,12 [M+H]+.

Intermedio G: (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:



A una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,525 g, 0,98 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió sulfurano de Martin (1,98 g, 2,94 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 518,23 [M+H]+.

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



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-

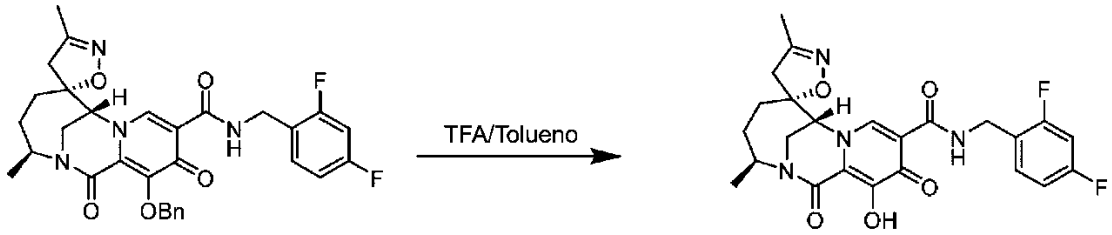
dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de acetaldehído oxima (666 mg, 11,3 mmol) en DMF (50 ml) se añadió N-clorosuccinimida (1,51 g, 11,3 mmol) a ta, después se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta ta, (1S,10S)-6-benciloxi-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-metil-13-metileno-5,8-dioxo-2,9-diazatriciclo [7.4.1.02,7]tetradeca-3,6-dieno-4-carboxamida (Intermedio F) (1,58 g, 3,04 mmol) y trietilamina (1,539 g, 15,2 mmol) se añadieron a ta. Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 %) para obtener dos isómeros separables. MS (*m/z*) 577,135 [M+H]+ (mayor); 577,115 [M+H]+ (menor).

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

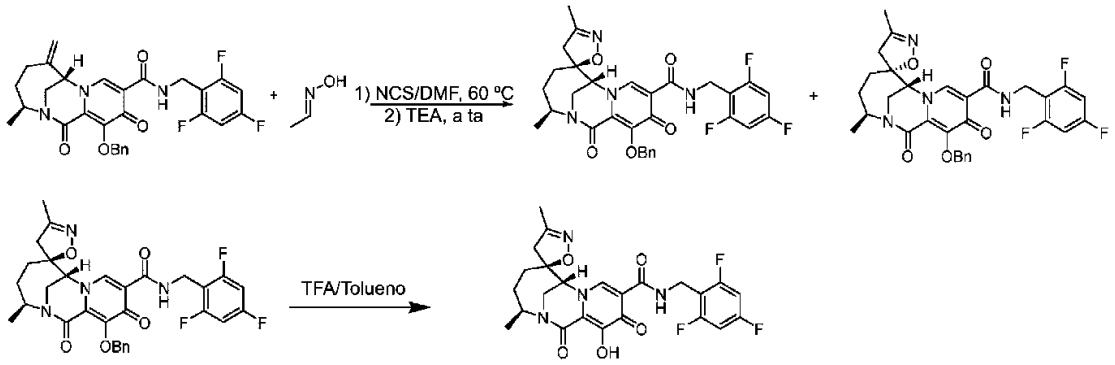
A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3.3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (64,7 mg, 0,112 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 487,12 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,67 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,04 – 1,88 (m, 3H), 1,56 (dd, J = 14,3, 11,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

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



A una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (396 mg, 0,687 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, en tolueno (5 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 487,103 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,53 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,38 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,74 (m, 2H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,77 (dd, J = 15,2, 3,0 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,32 – 2,12 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,83 (dd, J = 15,3, 7,4 Hz, 1H), 1,75 – 1,58 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



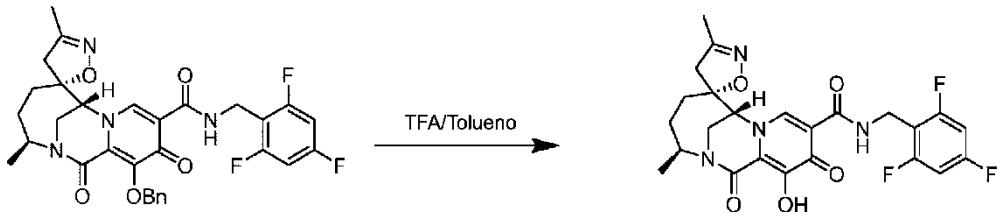
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3.3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de acetaldehído oxima (160 mg, 2,71 mmol) en DMF (5 ml) se añadió N-clorosuccinimida (90,5 mg, 0,68 mmol) a ta, después se calentó a 60 ºC durante 1 h. Después de enfriarse a ta, (3S,7S)-12- (benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio C) (119 mg, 0,221 mmol) y trietilamina (112 mg, 1,1 mmol) se añadió a ta. Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 0-100 % EtOAc/hexano) para obtener dos isómeros separables. MS (m/z) 595,06 [M+H]+ (mayor); 595,09 [M+H]+ (menor).

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3.3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (72,3 mg, 0,122 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 505,129 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,51 – 10,41 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,71 (ddd, J = 17,6, 11,2, 5,9 Hz, 3H), 4,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 14,9, 1,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,13 – 1,89 (m, 6H), 1,57 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

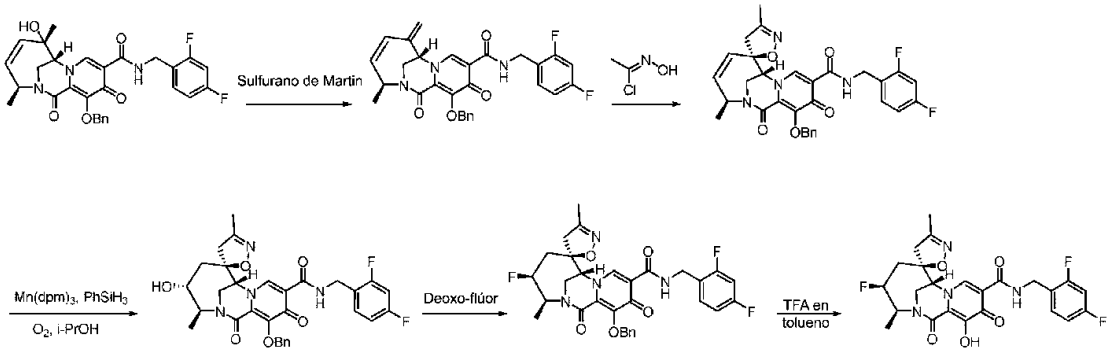
Ejemplo 4: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



A una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (10,8 mg, 0,018 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 en tolueno (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 505,142 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,78 – 6,59 (m, 2H), 4,86 – 4,56 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 15,2, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,82 (dd, J = 15,3, 7,4 Hz, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

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



Etapa 1: Preparación de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

En la suspensión de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil) -6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio E) (0,525 g, 0,98 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió sulfurano de Martin (1,98 g, 2,94 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y

salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 518,23 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a] [1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,335 g, 0,647 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió cloruro de (1Z)-N-hidroxiacetimidoilo (0,303 g, 3,24 mmol) seguido de trietilamina (0,655 g, 6,47 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H2O, 5 % de LiCl (ac.) y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 575,58 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A la solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil) -3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,2 g, 0,353 mmol) en i-PrOH (3 ml) y DCM (2 ml) se le añadió fenilsilano (0,11 g, 1,06 mmol), seguido por tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato)manganeso(III) (0,011 g, 0,0018 mmol). Después, la reacción se agitó en una atmósfera O_2 (g) durante 24 h. La reacción se inactivó añadiendo tiosulfato de sodio al 10 % y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O, salmuera y se secó con $MgSO_4$. Después de eliminar el solvente al

vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 593,05 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N- (2,4-difluorobencil)-4'-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a] [1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

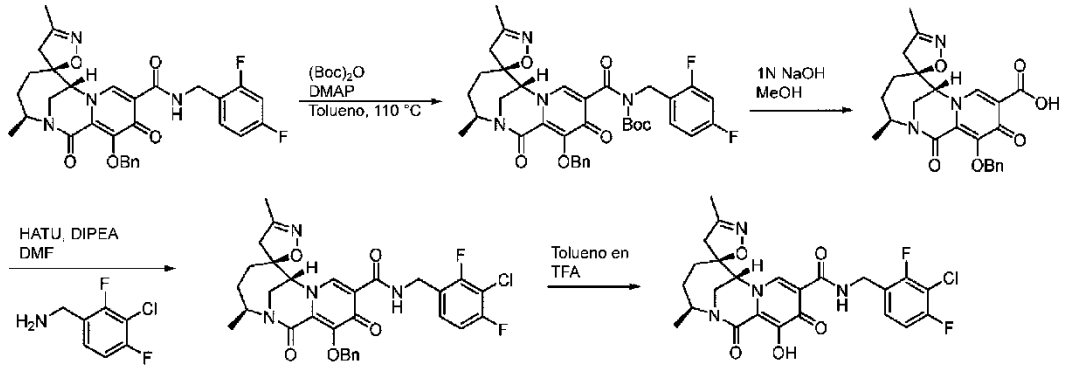
A una solución de (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (60 mg, 0,101 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución de deoxofluor en tolueno (50 %, 0,375 ml, 1,01 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y la reacción se inactivó mediante la adición de una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con hexano/EtOAc al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 595,04 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3'S,4'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-fluoro-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10'-carboxamida (11 mg, 0,0185 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100 % en agua para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 505,40 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,6, 8,2, 6,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,57 (m, 2H), 5,03 (dt, J = 46,9, 5,7 Hz, 1H), 4,93 – 4,78 (m, 1H), 4,76 –

4,52 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 17,1, 2,7 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 – 1,82 (m, 1H), 1,48 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 3H).

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



Etapa 1: Preparación de terc-butilo ((3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4-difluorobencil)carbamato:

En la solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (631 mg, 1,11 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, en tolueno (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,45 g, 6,64 mmol) y DMAP (608 mg, 4,98 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 110 ^{o}C durante 4 h. Después de que la reacción se enfriara a ta, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó en $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 30-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 676,924 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico:

En la solución de terc-butilo ((3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4-difluorobencil)carbamato (590 mg, 0,872 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una solución 1N de NaOH (3 ml) a ta Después de 1 h a ta, la reacción se inactivó añadiendo una solución 1N de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título crudo que se usó sin purificación. MS (m/z) 452,127 $[M+H]^+$.

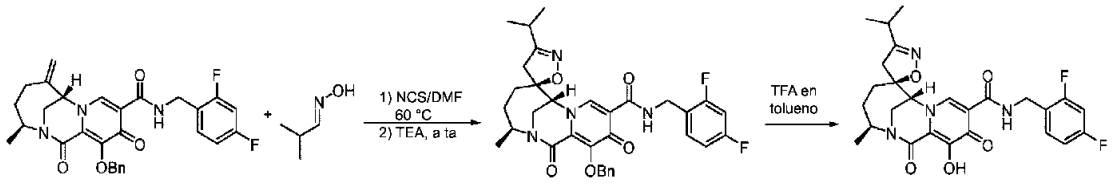
Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de ácido (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico (65 mg, 0,144 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina (30,7 mg, 0,173 mmol), HATU (98,5 mg, 0,259 mmol) y DEA (149 mg, 1,15 mmol) a ta Después de 1 h a ta, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 50-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 611,075 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (88 mg, 0,144 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 521,181 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,59 – 10,49 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 6,96 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,72 (ddd, J = 19,4, 7,9, 4,5 Hz, 3H), 4,15 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,15 – 1,92 (m, 6H), 1,56 (dd, J = 14,2, 11,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

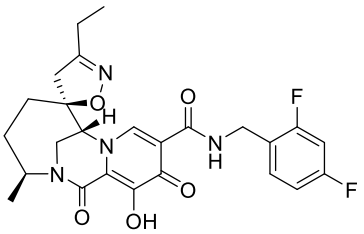
Ejemplo 7: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-isopropil-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-isopropil-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó oxima de isobutiraldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 515,152 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-

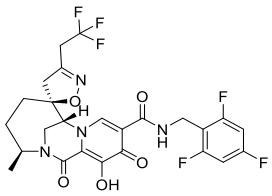
d) δ 10,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83 (q, J = 9,7, 9,1 Hz, 2H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,67 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,77 (dd, J = 15,2, 3,0 Hz, 1H), 3,49 – 3,42 (m, 1H), 3,01 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 2H), 2,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 1,86 – 1,81 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

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



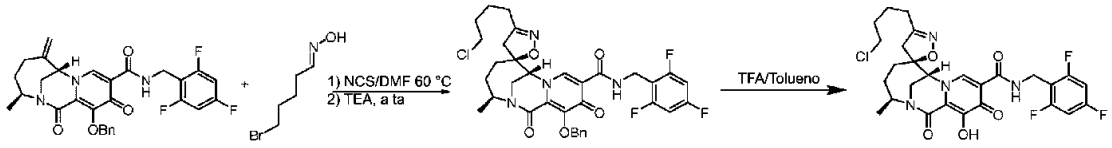
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó oxima de propanal en lugar de oxima de acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 501,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,74 – 4,53 (m, 5H), 3,76 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 1,97 – 1,50 (m, 7H), 1,45 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

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



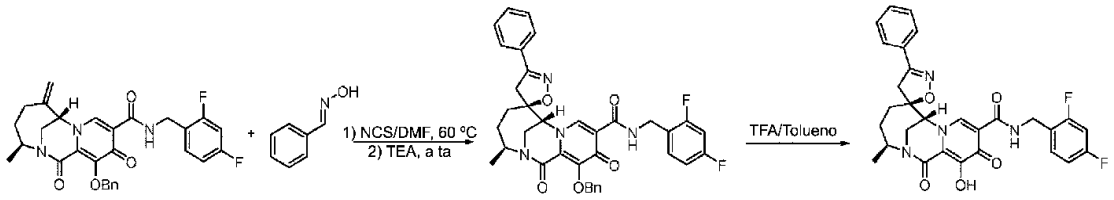
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 3, excepto que se usó 3,3,3-oxima de trifluoropropanal en lugar de oxima de acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 573,09 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,55 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,76 – 6,64 (m, 2H), 4,83 – 4,68 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 14,6, 5,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 3,47 – 3,17 (m, 2H), 3,11 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,15 – 1,90 (m, 3H), 1,63 – 1,50 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 10: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(4-clorobutil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



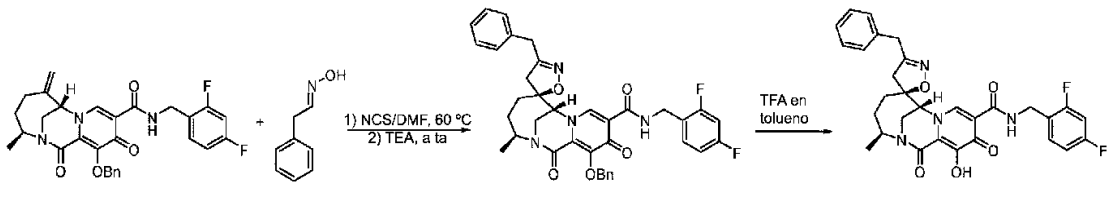
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 3, excepto que se usó 5-oxima de bromopentanal en lugar de oxima de acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 581,223 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,35 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,77 – 6,62 (m, 2H), 4,70 (td, J = 12,4, 10,4, 5,9 Hz, 3H), 4,08 (s, 1H), 3,85 (dd, J = 14,9, 1,8 Hz, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,61 (td, J = 6,3, 2,4 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 1,99 (dd, J = 15,9, 9,1 Hz, 2H), 1,95 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

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



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó oxima de benzaldehído en lugar de oxima de acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 549,127 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,44 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,52 – 7,39 (m, 3H), 7,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 4,80 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 12,1, 5,9 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,20 – 1,96 (m, 3H), 1,64 (dd, J = 14,7, 11,5 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

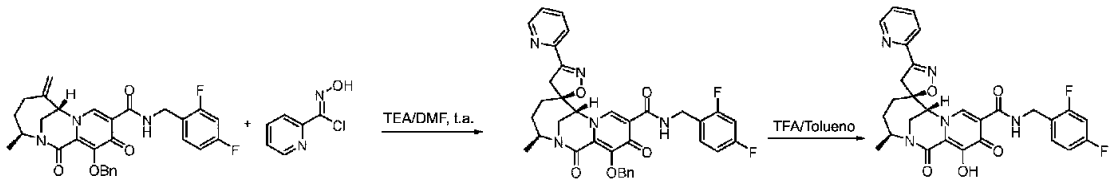
Ejemplo 12: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-bencil-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó 2-oxima de fenilacetaldehído en lugar de oxima de acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 563,165

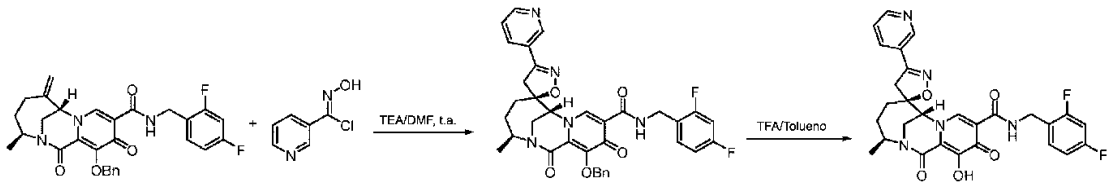
$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 2H), 6,95 – 6,75 (m, 2H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,18 (s, 1H), 3,93 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 2H), 1,80 (dd, J = 15,6, 6,4 Hz, 1H), 1,48 – 1,35 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

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



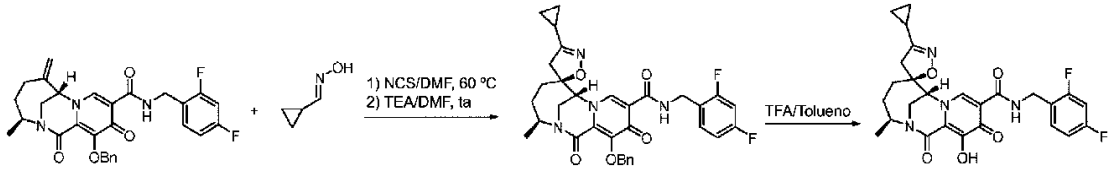
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó cloruro de N-hidroxipicolinimidoilo en lugar de cloruro de N-hidroxiacetimidoilo en la Etapa 1. MS (m/z) 550,177 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,74 (m, 2H), 4,89 – 4,75 (m, 1H), 4,67 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,80 (dd, J = 15,3, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 3H), 1,95 (dd, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 15,1, 11,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 14: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(piridin-3-il)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó cloruro de N-hidroxinicotinimidoilo en lugar de cloruro de N-hidroxiacetimidoilo en la Etapa 1. MS (m/z) 550,191 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,95 – 8,90 (m, 1H), 8,77 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 4,70 – 4,60 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,93 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,70 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

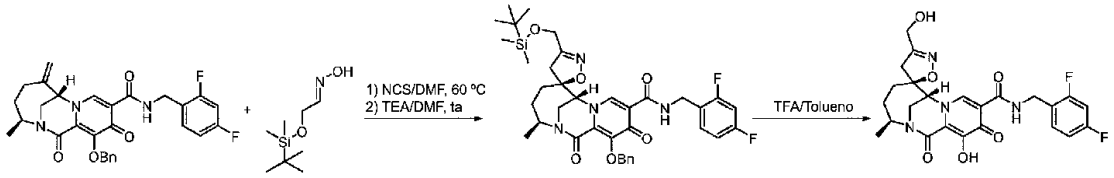
Ejemplo 15: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-ciclopropil-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó oxima de ciclopropancarbaldehído en lugar de oxima de acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 513,16 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,39

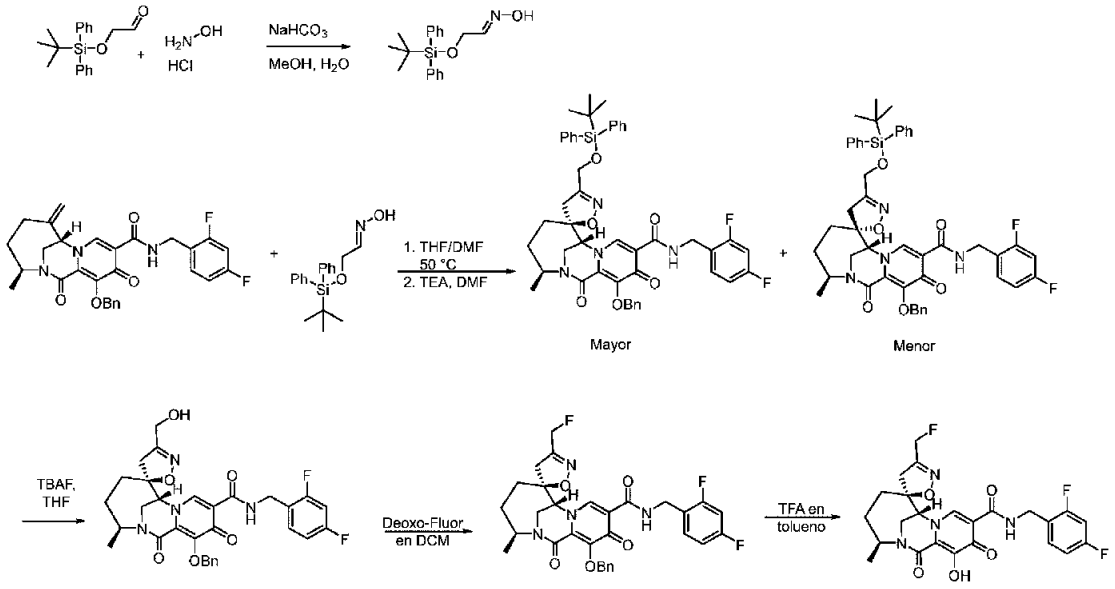
(d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (q, J = 10,0, 9,6 Hz, 2H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,67 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,77 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 15,0, 7,2 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 0,88 – 0,77 (m, 2H).

Ejemplo 16: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxima de acetaldehído en lugar de oxima de acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 503,154 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 1H), 6,91 – 6,71 (m, 2H), 4,73 (dd, J = 14,8, 6,5 Hz, 2H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 4,37 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,67 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 3H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 17: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil) -12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (E)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)oxima de acetaldehído:

A la solución de 2-[terc-butilo(difenil)silil]oxiacetaldehído (1 g, 3,35 mmol) en MeOH (15 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,28 g, 4,02 mmol) seguido de bicarbonato de sodio (0,245 g, 4,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 314,05 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Los compuestos del título se prepararon de manera similar al Ejemplo 1, excepto que se usó (E)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)oxima de acetaldehído en lugar de oxima de acetaldehído. (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-

[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se obtuvo como el estereoisómero mayor y (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se obtuvo como el estereoisómero menor. MS (m/z) 831,12 [M+H]+ (mayor); 831,13 [M+H]+ (menor).

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A la solución de(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (160 mg, 0,193 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (1 N) (0,578 ml, 0,578 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ (sat.) y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 593,07 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

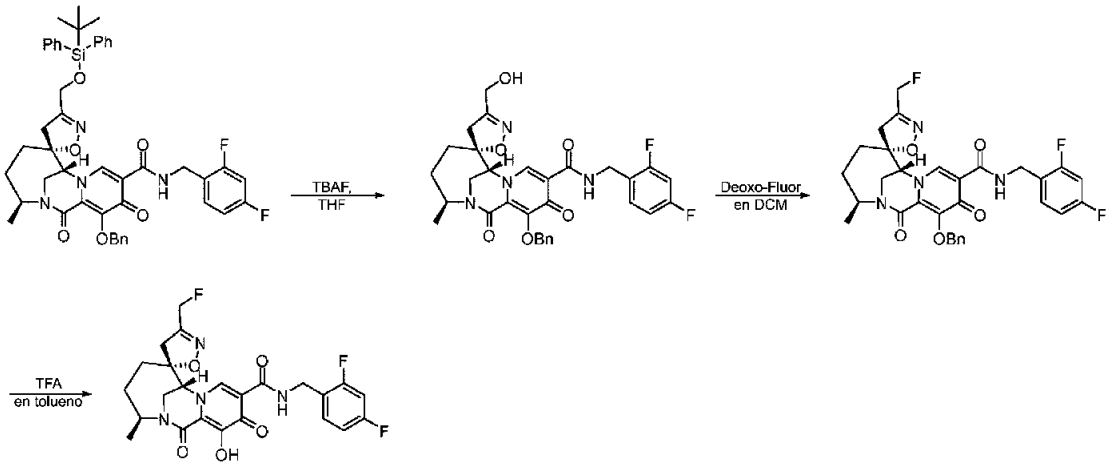
El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 5, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-

espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 595,09 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil) -12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

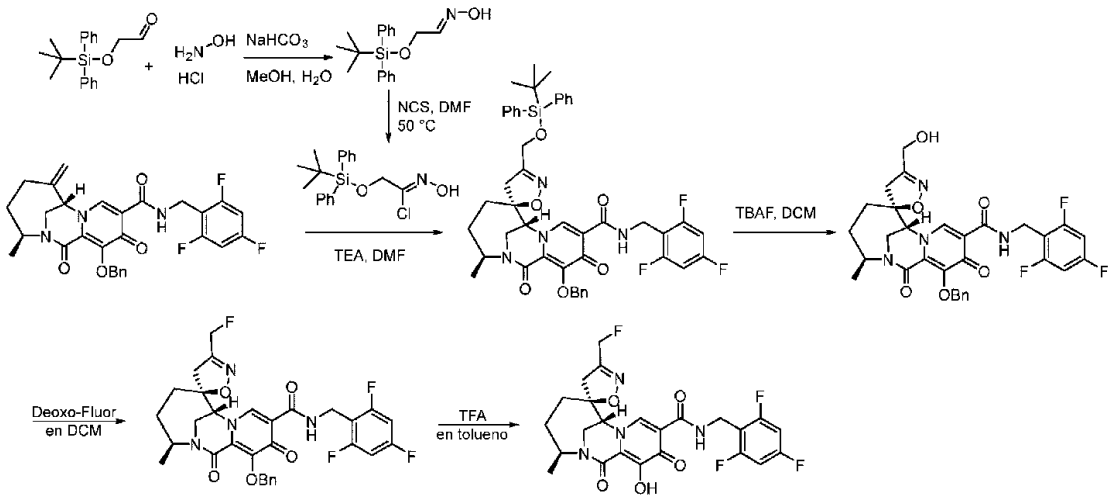
El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 505,18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,38 (td, *J* = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,83 – 4,58 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,87 (dd, *J* = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 3,13 (dd, *J* = 18,0, 2,1 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 17,9, 2,4 Hz, 1H), 2,14 – 1,97 (m, 3H), 1,68 – 1,57 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 18: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil) -12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



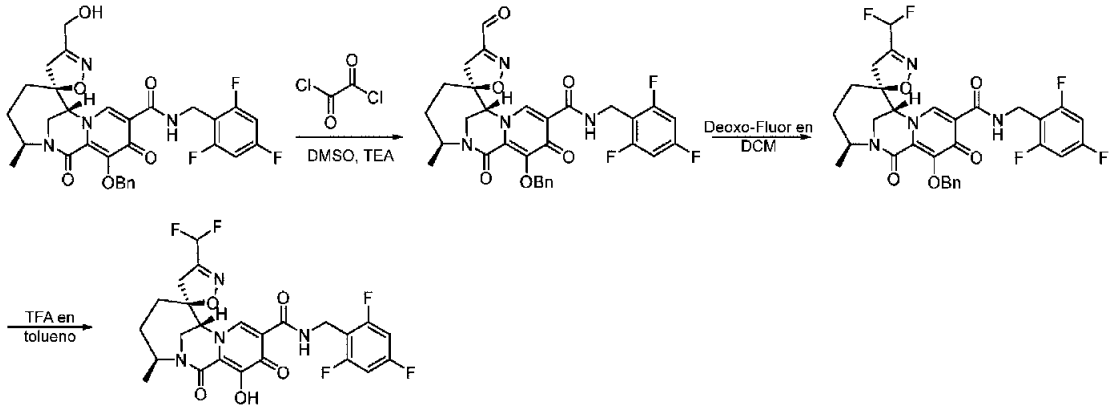
El compuesto del título se preparó de manera similar a (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en el Ejemplo 17, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en la Etapa 3. MS (m/z) 505,18 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,38 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,79 (dt, J = 10,6, 6,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,79 (dd, J = 15,3, 3,1 Hz, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,17 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 14,7, 7,0 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,46 – 1,25 (m, 4H).

Ejemplo 19: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(fluorometil)-12'-hidroxi--3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar a (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en Ejemplo 17, excepto que se usó (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-hexahidro[1,2-a][1,4]hexahidro-10-hexahidro (Intermedio C) en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-hexahidro[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio F) en la Etapa 2. MS (m/z) 523,21 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,81 – 6,57 (m, 2H), 5,16 (d, J = 46,5 Hz, 2H), 4,76 (dt, J = 12,0, 7,4 Hz, 2H), 4,63 (dd, J = 14,5, 5,5 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 (dd, J = 15,0, 1,9 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 3,23 – 3,05 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 17,8, 2,3 Hz, 1H), 2,09 – 1,89 (m, 3H), 1,72 – 1,51 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 20: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(difluorometil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-formil-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una mezcla de DMSO (0,215 ml, 3,03 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,118 ml, 1,39 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos, después se añadió gota a gota (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (370 mg, 0,606 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 19 en DCM (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió trietilamina (0,426 ml, 3,03 mmol) a la mezcla de reacción y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió EtOAc para diluir la mezcla de reacción, seguido por H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO4 y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 609,09 [M+H]+.

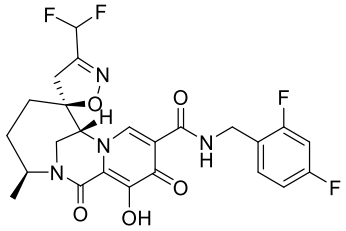
Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(difluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 5, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-formil-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 631,13 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(difluorometil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

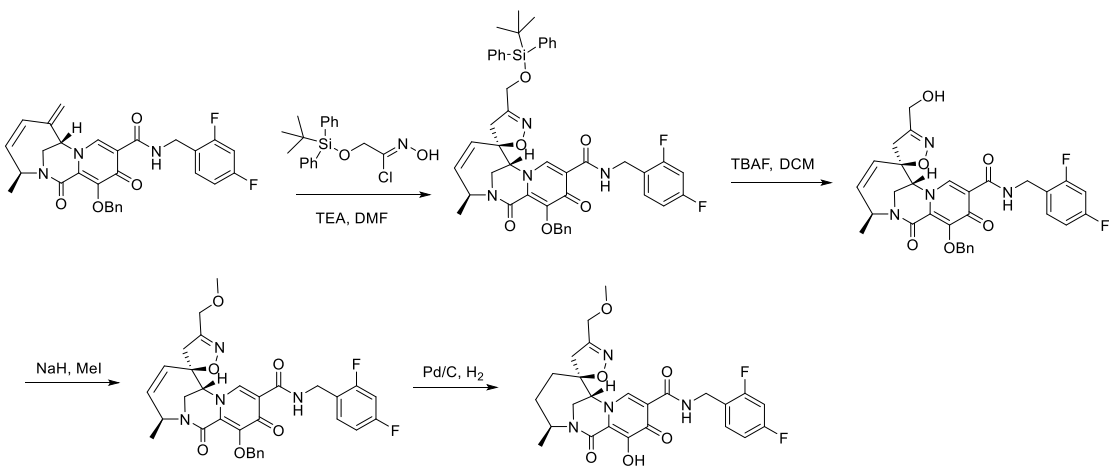
El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 5 del Ejemplo 5, excepto que usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(difluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 541,21 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,55 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 6,68 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,57 - 6,30 (m, 1H), 4,89 – 4,73 (m, 3H), 4,50 (dd, J = 14,7, 4,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 15,0, 2,5 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,02 (dq, J = 20,9, 8,3, 6,4 Hz, 3H), 1,62 (dd, J = 13,9, 11,0 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 21: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(difluorometil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6’-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 20, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en la Etapa 1. MS (m/z) 523,10 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,36 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 2H), 6,61– 6,34 (m, 1H), 4,83 – 4,60 (m, 3H), 4,50 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 15,0, 1,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 15,0, 2,5 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,16 – 1,96 (m, 3H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 22: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-(metoximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El compuesto del título se preparó de manera similar a las Etapas 1-2 del Ejemplo 17, excepto que se usó (3S,7S)-12-(benciloxi)-N- (2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio G) en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio F). MS (m/z) 829,12 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 17, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 591,13 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(metoximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

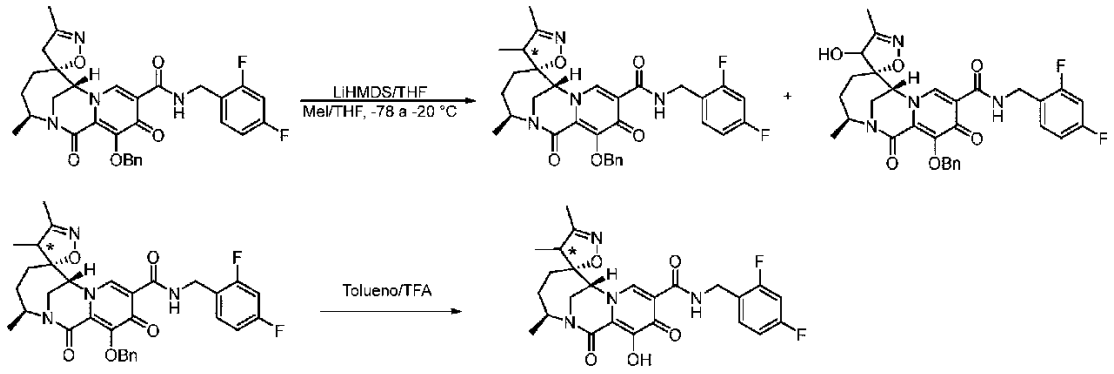
A la solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-

a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (41 mg, 0,0694 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite mineral) (5,4 mg, 0,14 mmol) seguido por MeI (0,004 ml, 0,0694 mmol) a 0 ℃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 605,09 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-(metoximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una mezcla de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(metoximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (27 mg, 0,045 mmol) y 10 % de Pd/C (3,8 mg) en EtOH (2 ml) se agitó a ta bajo 1 atm de H_2 (g). Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN al 5-100 % en agua, TFA al 0,1 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 517,19 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (q, J = 8,2, 7,6 Hz, 1H), 6,84 (q, J = 8,1, 7,6 Hz, 2H), 4,80 – 4,59 (m, 2H), 4,25 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 14,8, 2,7 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,03 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,12 – 1,95 (m, 3H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 23: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3',4-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



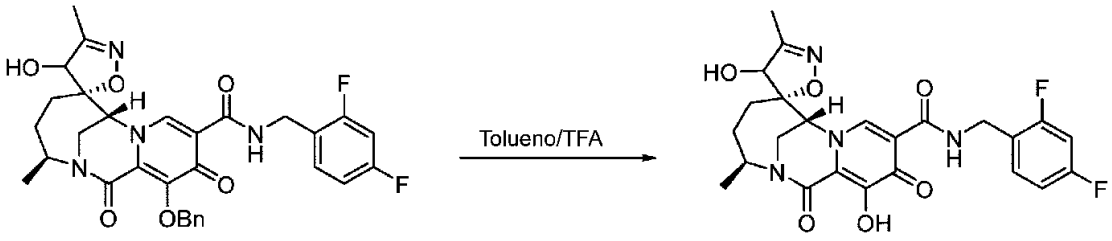
Etapa 1: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (43 mg, 0,075 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, en THF (10 ml) se le añadió solución 1 M de LiHMDS en THF (0,373 ml) a -78 ºC. Después de 30 min, se le añadió una solución de MeI en THF (12,7 mg en 2 ml) a -78 ºC, después se calentó hasta -20 ºC. Después de 2 h, la reacción se inactivó añadiendo sodio sat. una solución sat. de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH/EtOAc al 0-5 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 591,138 [M+H]+ y MS (m/z) 593,189 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (14 mg, 0,024 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió TFA (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 501,282 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 1H), 6,84 (q, J = 9,6, 9,0 Hz, 2H), 4,65 (t, J = 5,5 Hz, 3H), 4,10 (s, 1H), 3,76 (dd, J = 15,3, 3,1 Hz, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 2,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 15,6, 7,9 Hz, 1H), 1,58 (dd, J = 15,6, 11,6 Hz, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

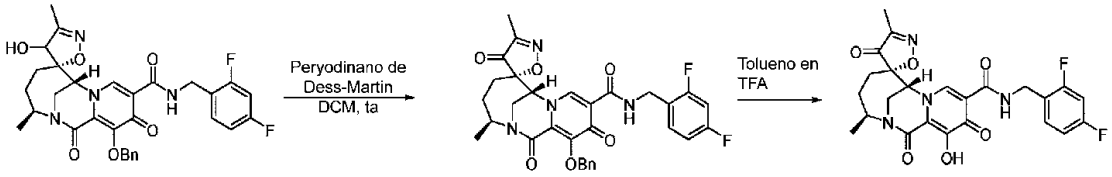
Ejemplo 24: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4,12'-dihidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (14 mg, 0,024 mmol),

preparada de acuerdo con el Ejemplo 23, en tolueno (1 ml) se le añadió TFA (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 503,265 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,91 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,62 (td, J = 13,3, 11,4, 5,8 Hz, 2H), 3,70 – 3,51 (m, 2H), 2,10 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 25: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',4,11'-trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',4,11'-trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

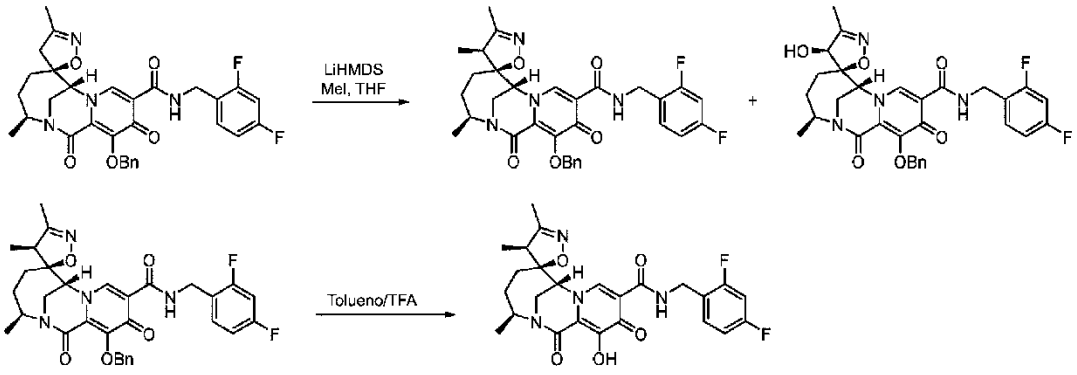
En la solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (9 mg, 0,0152 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 23, en DCM (3 ml) se le añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (periodinano de Dess-Martin) (10 mg, 0,023 mmol) a ta La reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$ y Na_2ASO_3. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 50-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 590,906 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',4,11'-trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

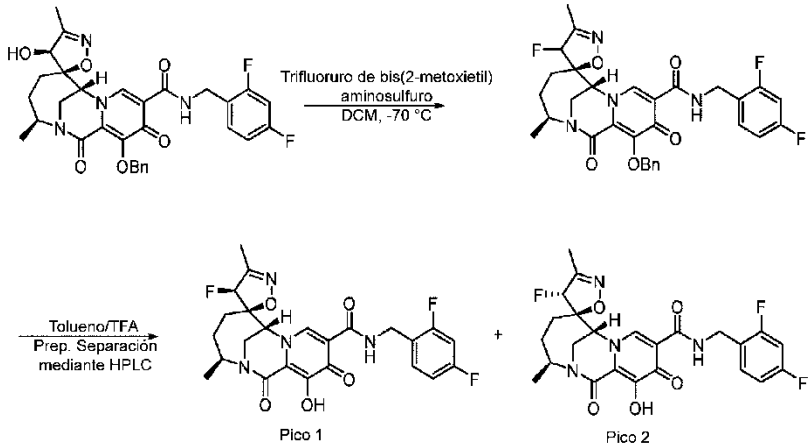
A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3.3'-dimetil-1',4,11'-trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (8,97 mg, 0,0152 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió TFA (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 500,995 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,38 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (q, J = 9,1, 8,6 Hz, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 15,3, 2,8 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 3H), 1,66 – 1,59 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 26: Preparación de (3'S,4S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3',4-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,4S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 23, excepto que se usó (3'S,4S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en la Etapa 2. MS (m/z) 501,193 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 4,69 (dt, J = 14,6, 6,8 Hz, 3H), 4,18 (s, 1H), 3,85 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,76 – 3,61 (m, 1H), 3,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,12 – 1,87 (m, 6H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (dd, J = 14,5, 11,1 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 27: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (pico 1) y (3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (pico 2):



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de 3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (82 mg, 0,138 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 26, en DCM (4 ml) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (153 mg, 0,692 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 %) para dar el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (m/z) 595,046

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'- [2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

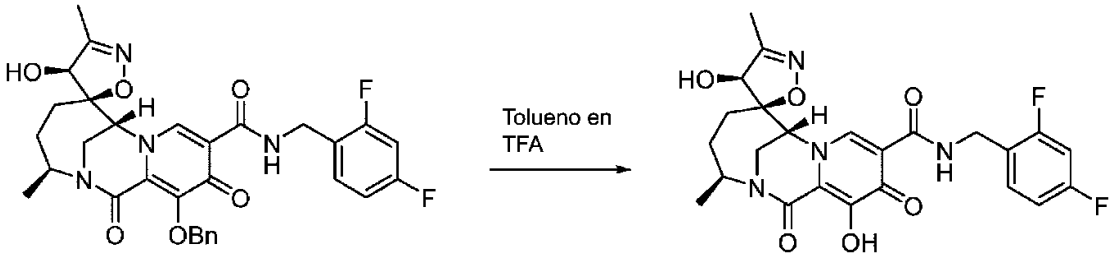
A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-3,3-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (25,1 mg, 0,0422 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó y se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para obtener los compuestos del título.

Pico 1: MS (m/z) 505,173 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,33 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 6,83 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 5,03 (d, J = 53,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,54 (m, 3H), 3,81 (dd, J = 4,2, 2,3 Hz,

2H), 2,18 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 3H), 1,54 (dd, J = 15,8, 6,2 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Pico 2: MS (m/z) 505,154 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,50 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,38 (q, J = 8,4, 8,0 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 5,34 (d, J = 53,8 Hz, 1H), 4,85 – 4,59 (m, 3H), 3,93 (dd, J = 14,9, 1,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,75 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 2,19 – 2,15 (m, 1H), 2,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,53 – 1,44 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

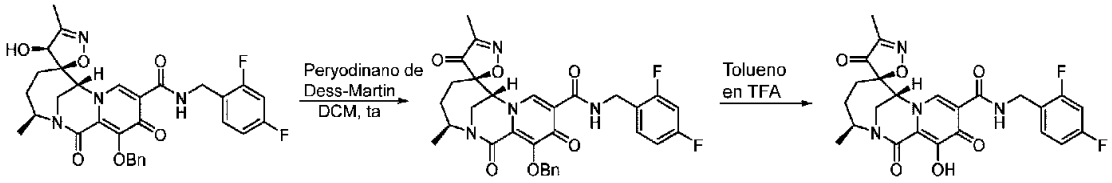
Ejemplo 28: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4,12'-dihidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 24, excepto que se usó (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4] diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 26, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 503,299 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,60 (s, 1H), 9,95 – 9,84 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,40 (q, J = 8,3, 7,8 Hz, 1H), 6,86 (dt, J = 10,2, 6,9 Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,86 (td, J = 14,8, 7,2 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 14,9, 3,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,84 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 14,6,

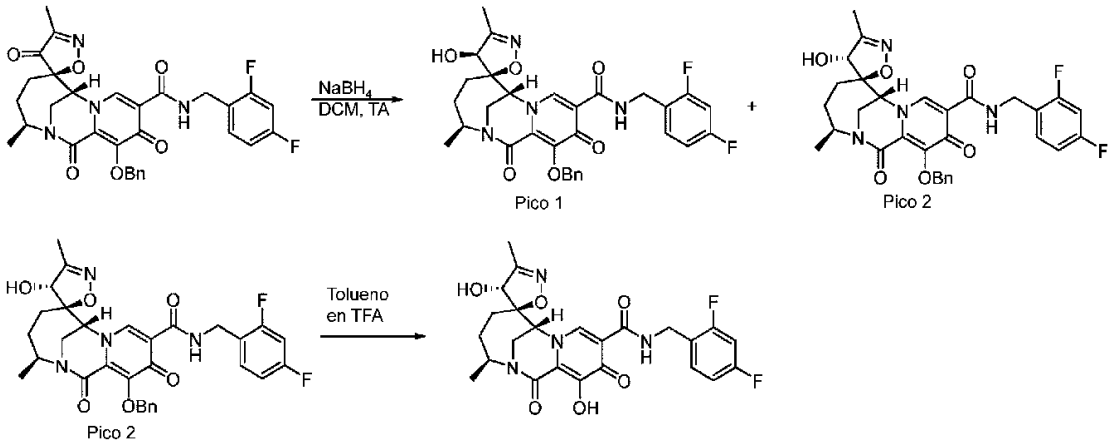
2,7 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 16,4, 6,3 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (q, J = 7,5 Hz, 1H).

Ejemplo 29: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',4,11'-trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 25, excepto que se usó (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4] diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 26, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 500,97 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 6,84 (q, J = 9,4, 8,7 Hz, 2H), 4,81 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 15,4, 6,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 15,4, 5,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 – 3,78 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 2H), 1,63 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 30: Preparación de (3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4,12'-dihidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



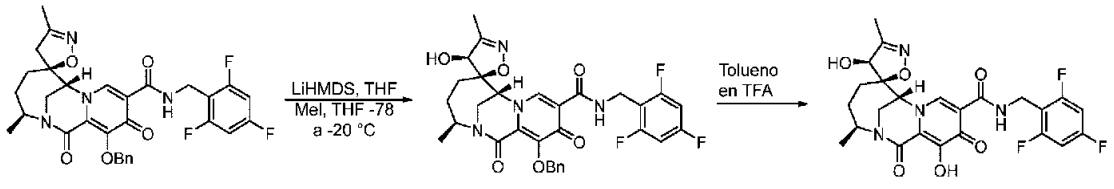
Etapa 1: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (pico 1) y (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (pico 2):

En la solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',4,11'-trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (25 mg, 0,0423 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 29, en DCM (3 ml) se le añadió borohidruro de sodio (2,4 mg, 0,064 mmol) a ta Una vez completada, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 20-100 %) para obtener el compuesto del título como pico 1 y pico 2. MS (m/z) 593,101 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4R,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4,12'-dihidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 24, excepto que se usó (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (pico 2 de la Etapa 1) en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 503,231 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,16 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 2H), 4,91 – 4,82 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,71 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 2,11 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,64 – 1,56 (m, 1H), 1,45 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,31 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 3H).

Ejemplo 31: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-4,12'-dihidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

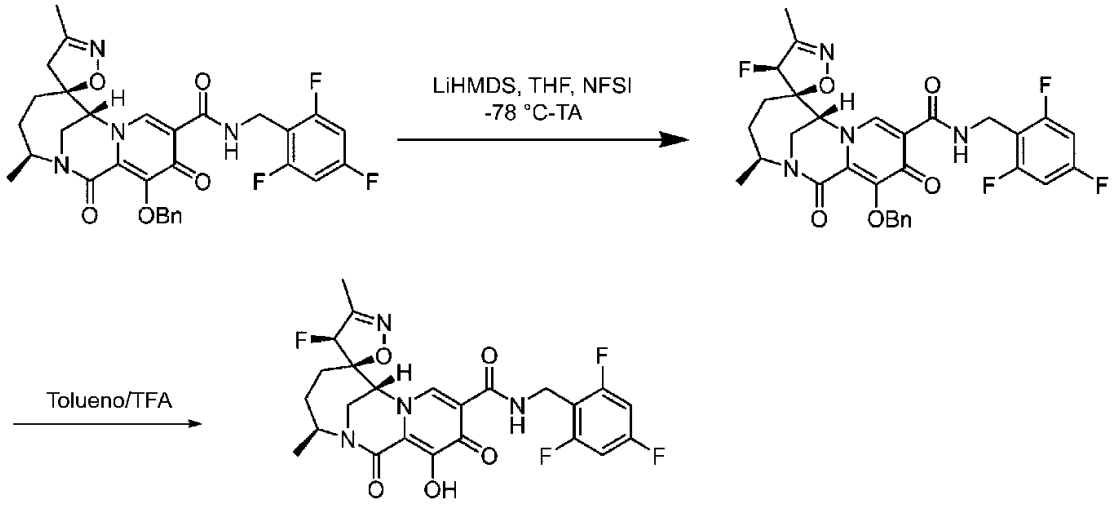
En la solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (204 mg, 0,343 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, en THF (10 ml) se le añadió una solución 1 N de LiHMDS en THF (1,2 ml, 1,2 mmol) a -40 ºC bajo aire. Después de 30 min, se añadió una solución de MeI en THF (73 mg, 0,515 mmol) a -40 ºC, se calentó hasta -20 ºC durante 2 h. La reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 10-80 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 611,058 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-4,12'-dihidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (75 mg, 0,123 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó y se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 521,234 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,60 (s, 1H), 10,11 – 9,97 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,69 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,01 (dd, J = 14,5, 8,1 Hz, 1H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 14,6, 3,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 14,8, 2,7 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 16,4, 6,3 Hz,

1H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 16,5, 11,2 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 32: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-4-fluoro-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

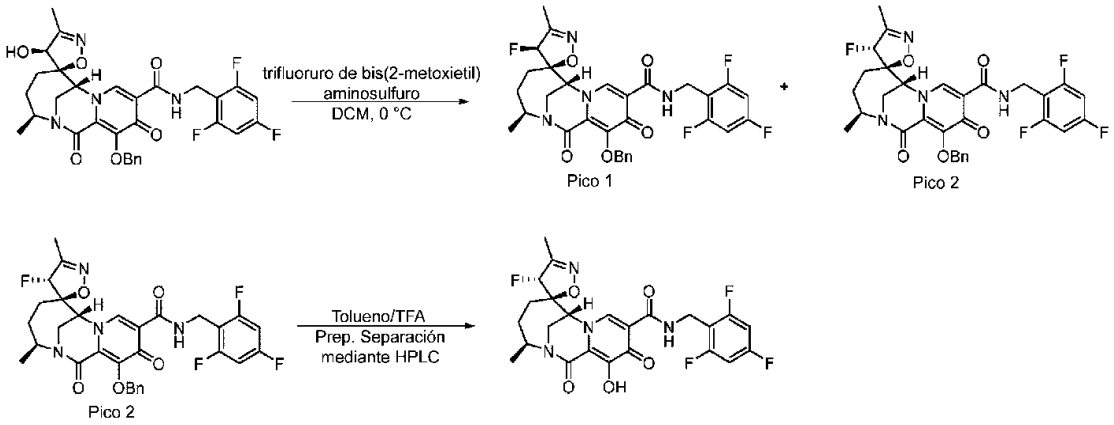
En la solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluoro-6-metilbencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (35 mg, 0,059 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 y N-(bencensulfonil)-N-fluoro-bencenosulfonamida (22,5 mg, 0,072 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución 1 M de LiHMDS en THF (0,15 ml) a -78 ºC. Después de 30 minutos, la reacción se dejó calentar a ta Después, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 0-80 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 613,029 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-4-fluoro-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

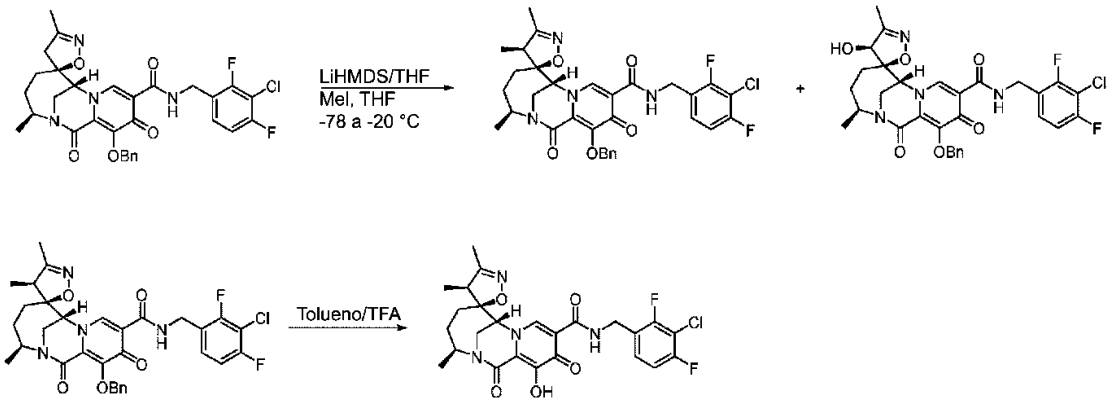
A una solución de (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (99 mg, 0,162 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 523,181 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,70 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,38 (d, *J* = 53,9 Hz, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 2H), 4,63 (dd, *J* = 14,6, 5,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,92 (dd, *J* = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 2,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 2H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,45 (dd, *J* = 15,2, 11,7 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 33: Preparación de (3'S,4R,5R,7'R)-4-fluoro-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



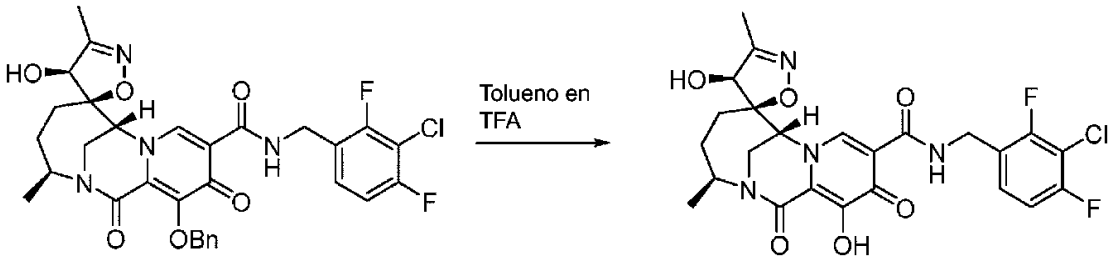
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 27, excepto que se usó (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 31, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 523,135 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,30 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 5,04 (d, *J* = 53,7 Hz, 1H), 4,88 – 4,78 (m, 1H), 4,78 – 4,70 (m, 1H), 4,63 (q, *J* = 9,0, 7,3 Hz, 2H), 3,80 (dd, *J* = 4,6, 2,3 Hz, 2H), 2,18 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 2,13 – 1,92 (m, 3H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 34: Preparación de (3'S,4S,5S,7'R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



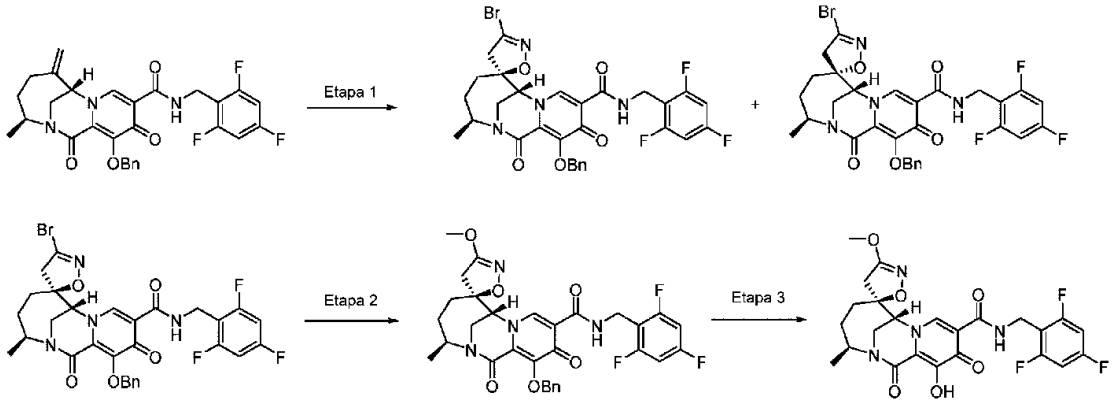
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 23, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 6, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 535,208 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 6,96 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,86 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 35: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4,12'-dihidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 24, excepto que se usó (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 34, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 537,085 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,00 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 6,97 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,85 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,94 – 3,87 (m, 1H), 3,67 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 16,2, 5,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,64 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 36: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (500 mg, 0,93 mmol) (Intermedio C) en EtOAc (6,4 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (642 mg, 4,65 mmol) seguido por oxima de dibromometanona (189 mg, 0,93 mmol). Se añadió DMF gota a gota hasta que la mezcla se volvió transparente. La reacción se agitó durante la noche antes de diluirla con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal. El primer pico eluido fue (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C30H26BrF3N4O5, teórico: 658,1, encontrado: 659,06.

El segundo pico eluido fue (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-

[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida: LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C30H26BrF3N4O5, teórico: 658,1, encontrado: 659,019.

Etapa 2: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

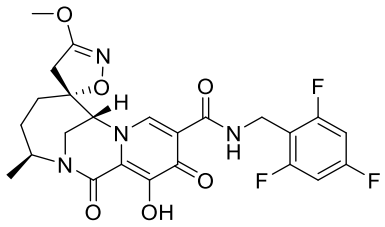
A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (380 mg, 0,577 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió carbonato de potasio (478 mg, 3,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 54 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH~6 con HCl 1N. Se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H29F3N4O6, teórico: 610,2, encontrado: 611,148. 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 5,33 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,83 – 4,63 (m, 3H), 4,55 (dd, J = 14,7, 5,6 Hz, 1H), 3,72 – 3,58 (m, 2H), 3,39 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 1,99 – 1,95 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,61 – 1,50 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 3: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,0328 mmol) se trató con una mezcla de TFA (2 ml) y tolueno (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+

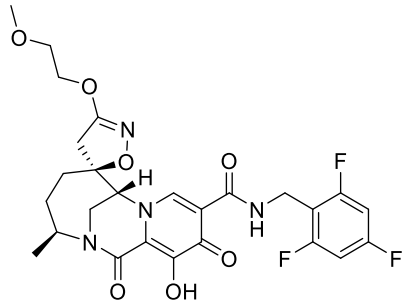
para C24H23F3N4O6, teórico: 520,16, encontrado: 521,244. 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,40 – 10,31 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 4,69 – 4,56 (m, 3H), 4,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 2,84 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 3H), 1,59 – 1,45 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 37: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



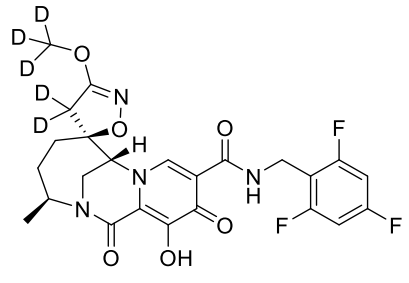
(3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó siguiendo el mismo método del Ejemplo 36, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en la Etapa 2. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H23F3N4O6, teórico: 520,16, encontrado: 521,207. 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 4,60 (dt, J = 20,7, 5,8 Hz, 3H), 4,47 – 4,40 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 15,5, 1,7 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,13 (dt, J = 14,6, 7,6 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 13,7, 7,5 Hz, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 38: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-(2-metoxietoxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



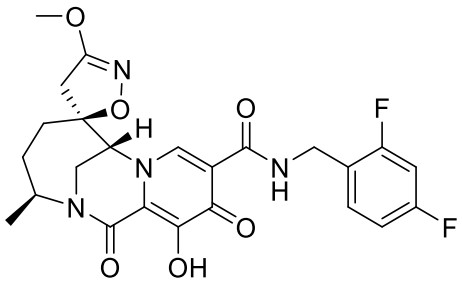
(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-(2-metoxietoxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó siguiendo el mismo método que el Ejemplo 36, excepto que se usó 2-metoxietanol en lugar de metanol en la Etapa 2. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C26H27F3N4O7, teórico: 564,18, encontrado: 565,289. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 4,20 (q, J = 3,7 Hz, 2H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 3,61 (dd, J = 5,2, 3,7 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,97 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,94 – 1,74 (m, 3H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 39: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-(metoxi-d_3)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-4,4-d_2-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-(metoxi-d_3)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-4,4-d_2-10'-carboxamida se sintetizó siguiendo el mismo método que el Ejemplo 36, excepto que se usó CD_3OD en lugar de metanol en la Etapa 2. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H18D5F3N4O6, teórico: 525,48, encontrado: 526,32. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 3H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 3H), 1,35 (ddd, J = 15,5, 8,1, 4,9 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

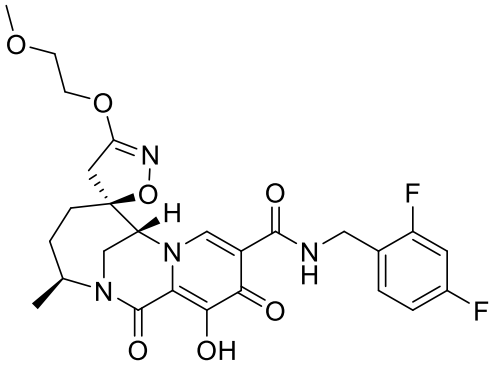
Ejemplo 40: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó siguiendo el mismo método que el Ejemplo 36, excepto que se usó (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio F) en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida

(Intermedio C) en la Etapa 1. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H24F2N4O6, teórico: 502,17, encontrado: 503,326. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 10,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 7,07 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,60 – 4,50 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 – 3,67 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,70 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,95 – 1,75 (m, 3H), 1,41 – 1,31 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

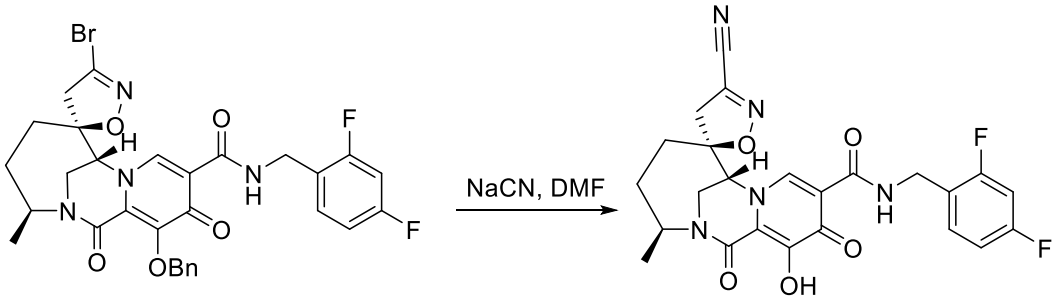
Ejemplo 41: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3- (2-metoxietoxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3- (2-metoxietoxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó siguiendo el mismo método que el Ejemplo 36, excepto que se usó (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio F) en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio C) en la Etapa 1 y 2-metoxietanol en lugar de metanol en la Etapa 2. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C26H28F2N4O7, teórico: 546,19, encontrado: 547,570. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,72 – 8,64 (m, 1H), 7,46 (q,

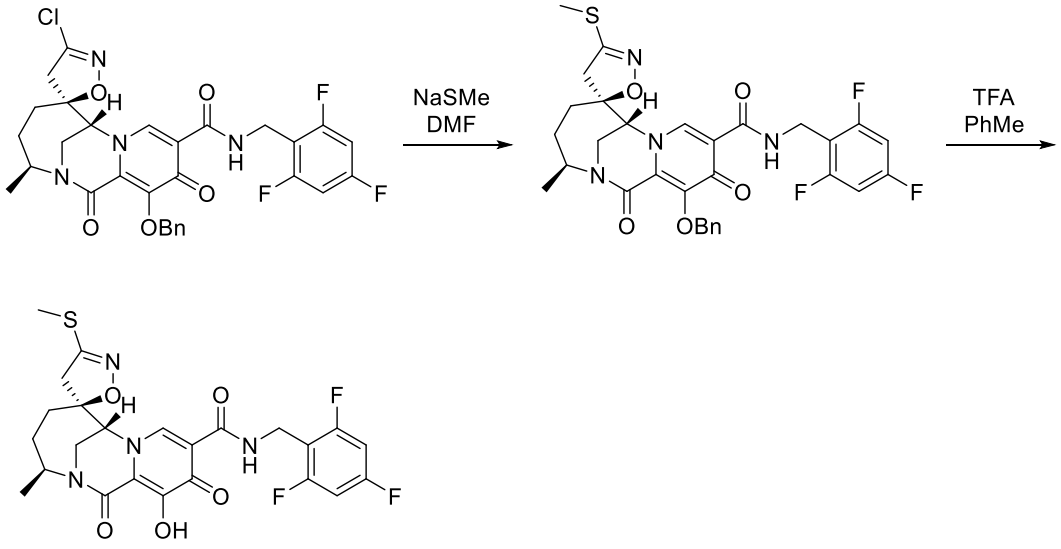
J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 – 6,91 (m, 2H), 4,76 – 4,62 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 3,83 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,07 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,10 – 1,92 (m, 3H), 1,55 (dd, J = 15,5, 11,2 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 42: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-ciano-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'--carboxamida:



A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N- (2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (30 mg, 0,0468 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 40, en DMF (2 ml) se le añadió NaCN (9,36 mg, 0,187 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl (5 %), H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó a través de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título: MS (m/z) 497,16 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,78 – 8,58 (m, 1H), 7,54 – 7,28 (m, 1H), 7,07 – 6,82 (m, 2H), 4,62 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 3,73 – 3,53 (m, 2H), 2,99 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,05 – 1,81 (m, 3H), 1,64 (dd, J = 13,2, 9,6 Hz, 1H), 1,29 (dd, J = 8,8, 3,9 Hz, 3H).

Ejemplo 43: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(metiltio)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



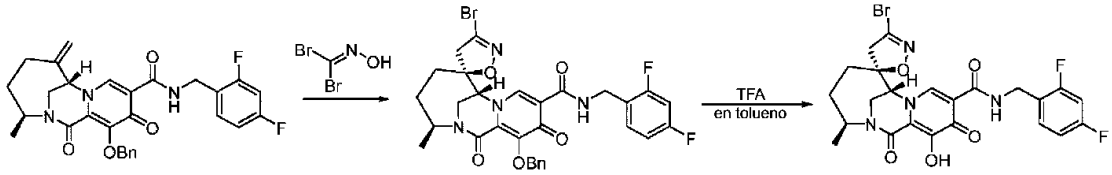
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-3-(metiltio)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-cloro-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,028 g, 0,046 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 53, en DMF (1 ml) se le añadió metanotiometano sódico (0,006 g, 0,082 mmol, 1,8 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1N, salmuera y LiCl al 5 %. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 627,05 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(metiltio)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-3-(metiltio)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,022 g, 0,035 mmol) se disolvió en 1:1 TFA/tolueno (2 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua al 5-100 % con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado. MS (m/z): 537,11 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,91 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 3H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 3,02 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,87 – 1,74 (m, 3H), 1,40 – 1,29 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 44: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

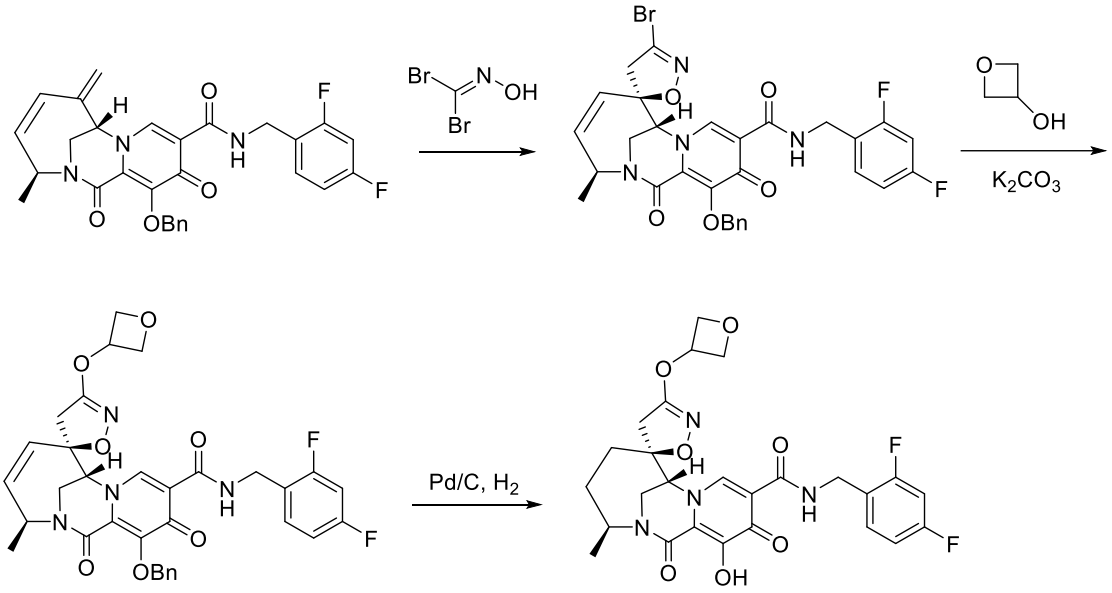
A una solución de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio F) (0,55 g, 1,06 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió 1,1-dibromoformaldoxima (0,644 g,

3,18 mmol, 3 equiv.) y bicarbonato de sodio (0,646 g, 10,6 mmol, 10 equiv.). La suspensión se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 641,95 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-cloro-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 5 del Ejemplo 5, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,4'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 551,69 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 4,83 – 4,66 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 15,2, 5,8 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 15,0, 1,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,04 (dddd, J = 12,8, 9,9, 6,3, 4,3 Hz, 3H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 45: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A la solución de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,55 g, 1,06 mmol) (Intermedio G) en EtOAc (2 ml) se le añadió oxima de dibromometanona (0,647 g, 3,09 mmol) después seguida por $NaHCO_3$ (0,65 g, 10,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 640,05 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3'- metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

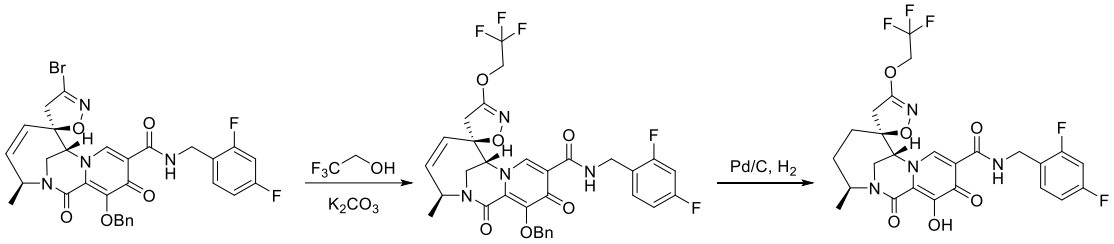
(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N-(2,4-difluorobencil)-3'- metil-3-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (45 mg, 0,0702 mmol) se disolvió en oxetan-3-ol (1 ml) y se añadió K_2CO_3

(97 mg, 0,702 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O, seguido por salmuera. Después de secar la fase orgánica con $MgSO_4$ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 633,09 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

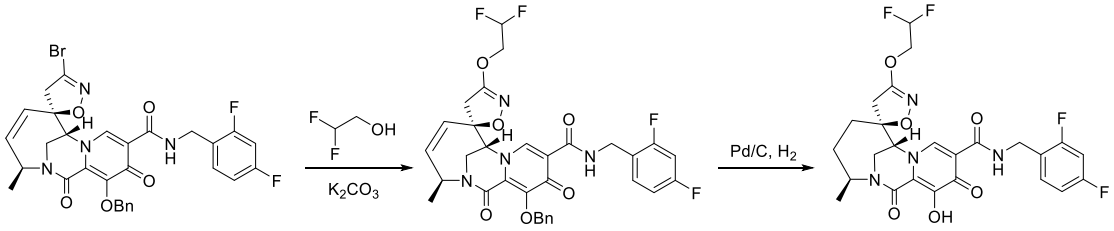
A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-3-(oxetan-3-iloxi)-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,0283 g, 0,045 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió Pd/C (10 % en peso) (3,75 mg). Después, la mezcla de reacción se evacuó y se volvió a llenar 3 veces con H_2. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera H_2 durante 2 h. El Pd/C se filtró a través de celite y se enjuagó con DCM. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 545,27 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,52 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 5,40 (p, J = 5,6 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,80 – 4,64 (m, 5H), 4,25 (s, 1H), 3,82 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,14 – 1,91 (m, 3H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 46: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 45, excepto que se usó 2,2,2-trifluoroetan-1-ol en lugar de oxetan-3-ol en la Etapa 2. MS (m/z) 571,24 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,52 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 4,83 – 4,42 (m, 5H), 4,37 (s, 1H), 3,84 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,15 – 1,92 (m, 3H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

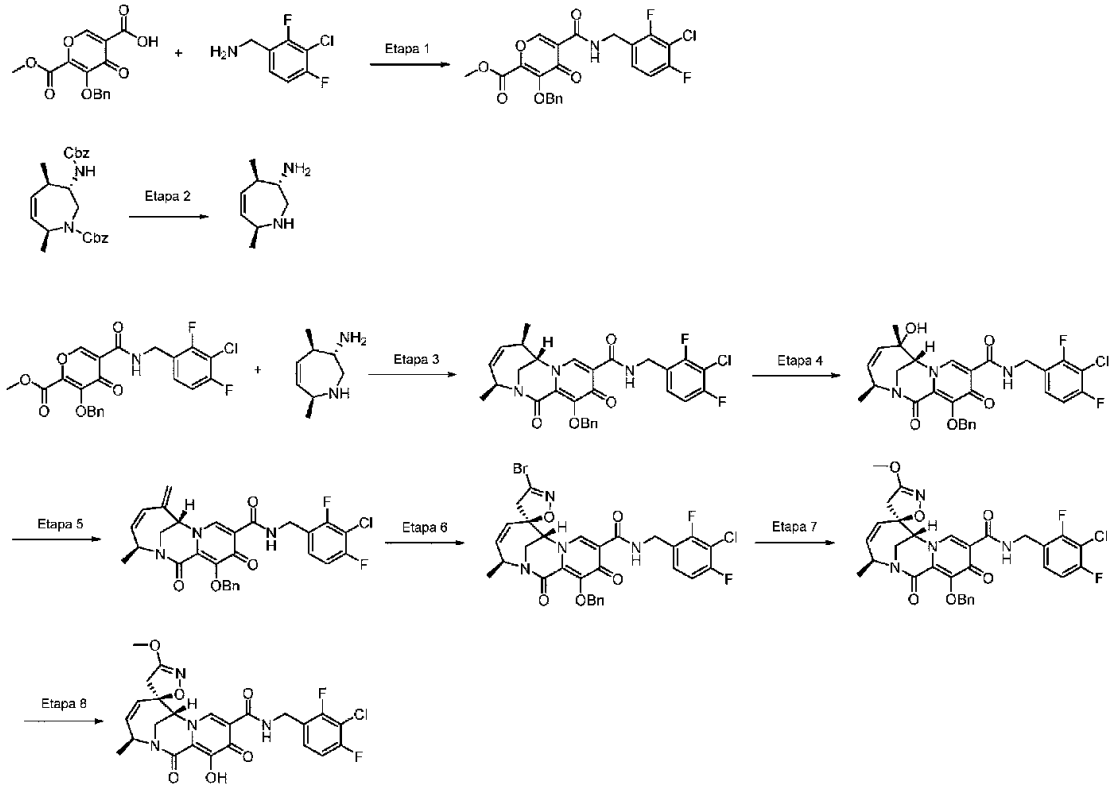
Ejemplo 47: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(2,2-difluoroetoxi)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 45, excepto que se usó 2,2-difluoroetan-1-ol en lugar de oxetan-3-ol en la Etapa 2. MS (m/z) 553,14 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,08 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 17,1 Hz,

1H), 2,66 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,07 (t, J = 16,7 Hz, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 48: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Síntesis de 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo:

5-(benciloxi)-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-4H-piran-3-ácido carboxílico (10 g, 32,9 mmol) se disolvió en DCM (200 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió cloruro de oxalilo (7,926 g, 62,4 mmol) seguido por DMF (2,40 g, 32,9 mmol) gota a gota con agitación vigorosa. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una mezcla de (3-cloro-2,4-difluoro-fenil)metanamina (8,75 g, 49,3 mmol) y trietilamina (14,97 g, 147,8 mmol) en DCM (150 ml)

a la mezcla fría. La mezcla recién formada se agitó durante 1,5 h. La reacción se vertió después en HCl 1N (200 ml) y se diluyó adicionalmente con DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N (2x200 ml), salmuera (2x200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,53 – 7,27 (m, 7H), 5,16 (s, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de (3S,4R,7S)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina:

Se trató bencil (3S,4R,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato (5 g, 12,2 mmol), preparado de acuerdo con WO2020197991, con TFA (50 ml) a 100 ºC durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se coevaporó con EtOAc (4x) y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Síntesis de (3S,6R,7S)-12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una mezcla de (3S,4R,7S)-4,7-dimetil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-3-amina (1,711 g, 12,2 mmol) en MeOH (120 ml) se le añadió metil 3-(benciloxi)-5-((3-cloro-2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato (5,376 g, 11,6 mmol). A la mezcla resultante se añadió agua (20 ml) y bicarbonato de sodio (10,248 g, 122 mmol). La mezcla recién formada se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C29H26ClF2N3O4, teórico: 553,16, encontrado: 554,002.

Etapa 4: Síntesis de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil) -6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

(3S,6R,7S)-12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil) -3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (1,5 g, 2,71 mmol) se disolvió en dioxano (60 ml) y se trató con dióxido de selenio (1,19 g, 10,8 mmol) a 100 ºC durante 30 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H+ para C29H26ClF2N3O5, teórico: 569,15, encontrado: 570,055.

Etapa 5: Síntesis de (3S,7S)-12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-3,6-dimetil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a[1,4]diazonina-10-carboxamida (610 mg, 1,07 mmol) en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió agente deshidratante de sulfurano de Martin (1,079 g, 1,61 mmol). Después de 1 hora, la reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C29H24ClF2N3O4, teórico: 551,14, encontrado: 552,08.

Etapa 6: Síntesis de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N- (3-cloro-2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 36, excepto que se usó (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3-metil-6-metileno-1,11-

dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida en lugar de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C30H24BrClF2N4O5, teórico: 672,06, encontrado: 672,766.

Etapa 7: Síntesis de (3'S,5R,7R)-12'-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

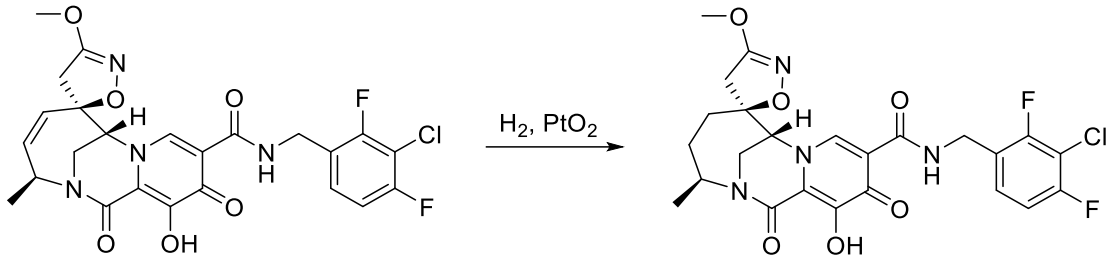
El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 36, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H27ClF2N4O6, teórico: 624,16, encontrado: 624,943.

Etapa 8: Síntesis de (3'S,5R,7'R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La mezcla de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (71,0 mg, 0,114 mmol) y cloruro de litio (48,2 mg, 1,14 mmol) en DMF (5,0 ml) se calentó a 100 ºC durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H21ClF2N4O6, teórico: 534,11, encontrado: 535,125. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 7,40 (td,

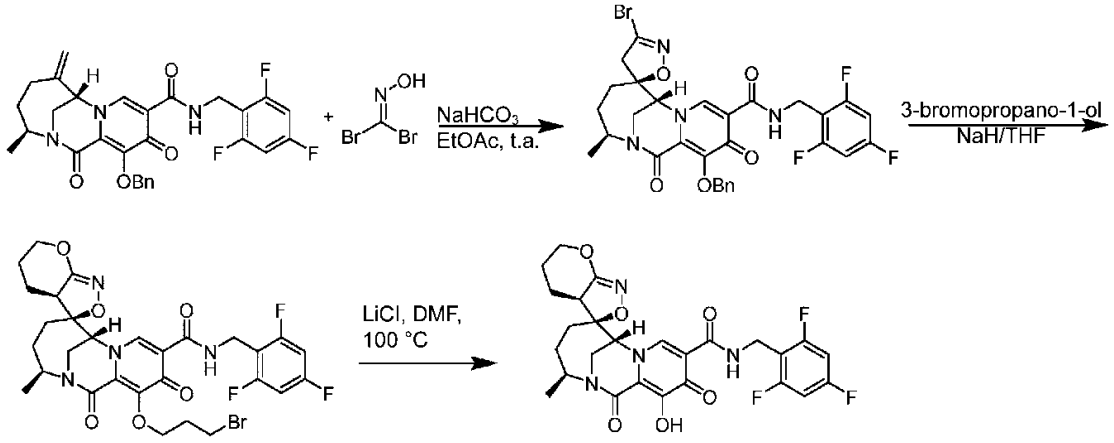
J = 8,3, 6,0 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 5,91 (dd, J = 12,1, 2,4 Hz, 1H), 5,59 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 5,39 (dt, J = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,19 (dd, J = 14,6, 2,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 14,6, 1,7 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 49: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro-[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5R,7'R)-N-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil1-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro-[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (16 mg, 0,0299 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 48, se disolvió en EtOH (20,0 ml) y se trató con PtO_2 (1,6 mg). La mezcla de reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno tres veces, se desgasificó y se lavó con hidrógeno tres veces y después se hidrogenó bajo un globo de hidrógeno durante 10 minutos. La reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno, se diluyó con DCM (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el compuesto del título. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H23ClF2N4O6, teórico: 536,13, encontrado: 537,094. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,01 (s, 1H), 10,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,6, 7,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,66 – 4,48 (m, J = 7,4, 6,7 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 2,93 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,96 – 1,74 (m, 3H), 1,41 – 1,24 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 50: Preparación de (3S,3aR,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-octahidro-3'H,7'H-espiro[pirano[2,3-c]isoxazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (456 mg, 0,848 mmol) (Intermedio C) en EtOAc (5 ml), se añadió oxima de dibromometanona (0,516 g, 2,54 mmol) y bicarbonato de sodio (0,518 g, 8,48 mmol) a ta Después de la noche, la reacción se inactivó añadiendo salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 0-80 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 660,978 [M+H]+.

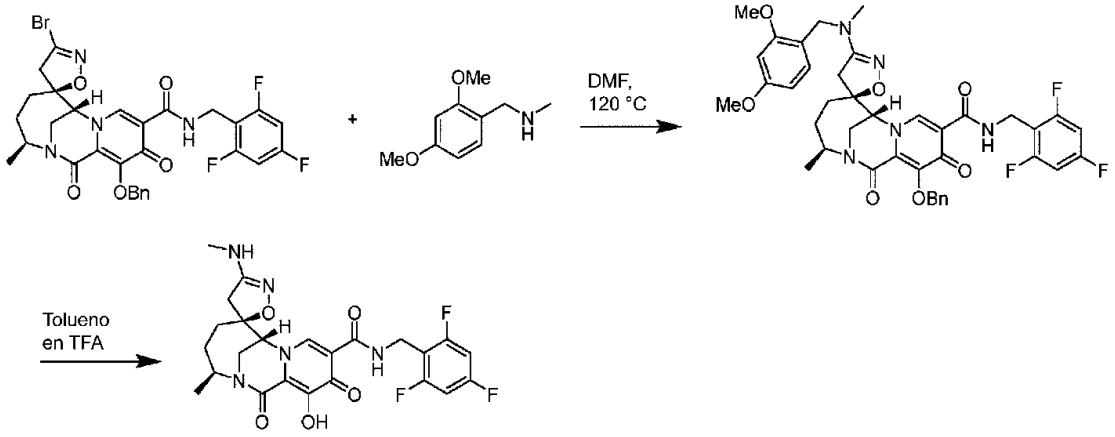
Etapa 2: Síntesis de (3S,3aR,3'S,7'R)-12'-(3-bromopropoxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-octahidro-3'H,7'H-espiro[pirano[2,3-c]isoxazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la suspensión de NaH (32,8 mg, 0,82 mmol) en THF (2 ml), 3-bromopropan-1-ol (203 mg, 1,46 mmol) se añadió a ta Después de 30 min, se añadió una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (103 mg, 0,17 mmol) en THF (2 ml). Después de 1 h, la reacción se inactivó añadiendo una solución sat. de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 0-80 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 667,14 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3S,3aR,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-octahidro-3'H,7'H-espiro[pirano[2,3-c]isoxazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de (3S,3aR,3'S,7'R)-12'-(3-bromopropoxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',3a,4,4',5,5',6,11'-octahidro-3'H,7'H-espiro[pirano[2,3-c]isoxazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (23,2 mg, 0,0347 mmol) en DMF (2 ml), se añadió LiCl (14,7 mg, 0,347 mmol) a ta Después de calentar la mezcla de reacción a 100 ºC durante 2 h, la mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 547,131 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,69 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,09 – 5,94 (m, 1H), 5,47 – 5,25 (m, 3H), 4,78 – 4,64 (m, 3H), 4,24 (s, 1H), 3,84 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 1H), 2,99 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 3H), 1,64 – 1,47 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 51: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(metilamino)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



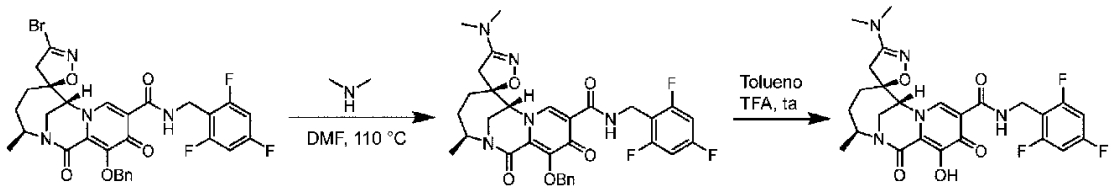
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-((2,4-dimetoxibencil)(metil)amino)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (40 mg, 0,0607 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 50, en DMF (2 ml), se añadió 1-(2,4-dimetoxifenil)-N-metilmetanamina (33 mg, 0,182 mmol). Después de calentar la reacción a 120 ºC durante 2 h, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 0-80 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 759,946 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(metilamino)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-((2,4-dimetoxibencil) (metil)amino)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (24 mg, 0,0316 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 520,215 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,39 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,64 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,39 – 1,28 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 52: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(dimetilamino)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



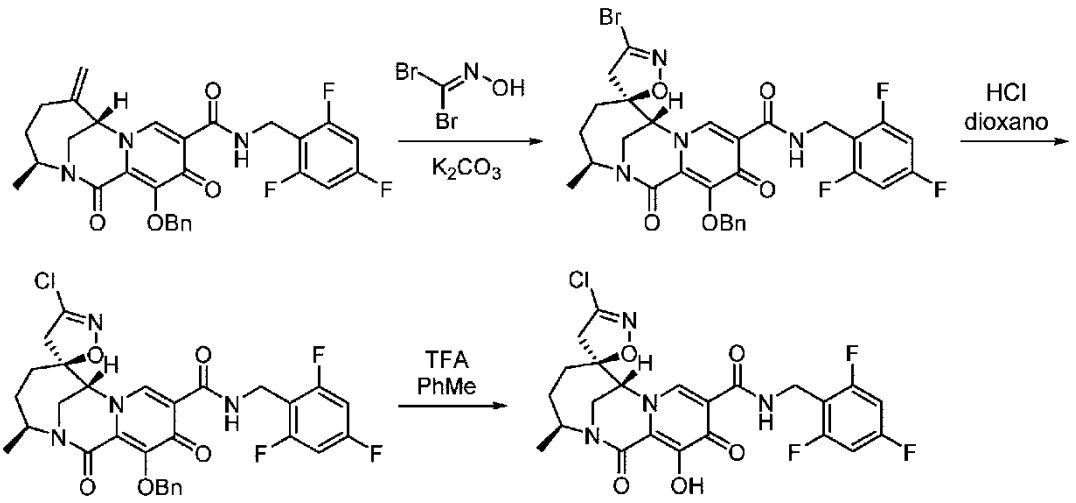
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(dimetilamino)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (40 mg, 0,0607 mmol) preparada de acuerdo con el Ejemplo 50, en DMF (2 ml), se le añadió N-metilmetanamina (8,2 mg, 0,182 mmol). Después de calentar la reacción a 110 ºC durante 2 h, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc/hexano al 0-80 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 624,212 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(dimetilamino)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(dimetilamino)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-b][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (34 mg, 0,0545 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua para dar el compuesto del título. MS (m/z) 534,232[M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,80 – 6,60 (m, 2H), 4,85 – 4,55 (m, 3H), 4,27 (s, 1H), 3,88 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 14,9, 2,8 Hz, 1H), 2,94 (s, 6H), 2,90 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,12 – 1,94 (m, 3H), 1,71 – 1,54 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 53: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-cloro-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (1,07 g, 1,99 mmol) (Intermedio C) en EtOAc (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,831 g, 5,97 mmol, 3 equiv.) y dibromoformaldoxima (0,808 g, 3,98 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 6 h con alta agitación. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 659,06 [M+H]+.

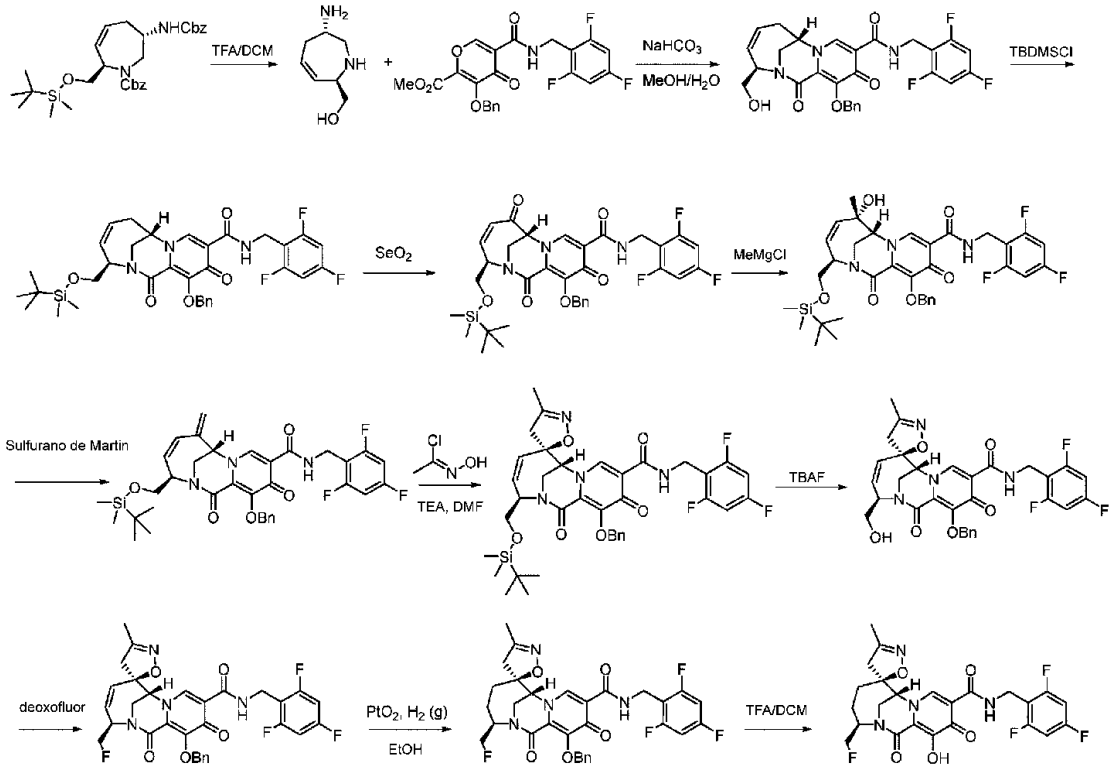
Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-cloro-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,060 g, 0,091 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (1 ml, 0,364 mmol, 4,0 equiv.) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para producir el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 614,95 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-cloro-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-cloro-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,028 g, 0,046 mmol) se disolvió en 1:1 TFA/tolueno (2 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de MeCN/agua con TFA al 0,1 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 525,09 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 4,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 13,9, 6,3 Hz, 3H), 3,79 (dd, J = 15,3, 2,6 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 17,6, 5,5 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 17,7, 7,9 Hz, 1H), 1,96 – 1,73 (m, 3H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 54: Preparación de (3'R,5S,7'R)-3'-(fluorometil)-12'-hidroxi-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de ((2R,6S)-6-amino-2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-2-il)metanol:

La mezcla de reacción de bencil (3S,7R)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato (1,6 g, 3,05 mmol), preparada de acuerdo con WO2020197991, en TFA (17 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. Después, la reacción se enfrió a ta y la mezcla se concentró, se coevaporó con tolueno y el residuo se secó a alto vacío. El residuo seco se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (m/z) 142,93 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de sal de ácido trifluoroacético ((2R,6S)-6-amino-2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-2-il)metanol (1100 mg, 2,7 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (1 ml) se añadió bicarbonato de sodio (1,75 g, 20,8 mmol) y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (1,14 g, 2,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la

noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró, se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se eluyó con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 540,10 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3R,7S)-12-(benziloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

Una mezcla de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a] [1,4]diazonina-10-carboxamida (1000 mg, 1,85 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (349 mg, 2,32 mmol) e imidazol (379 mg, 5,56 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 10 % y agua. Las fracciones acuosas se extrajeron con EtOAc y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano, se concentró y se secó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 653,70 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3R,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (830 mg, 1,27 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió dióxido de selenio (423 mg, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. A la mezcla se le añadió dióxido de selenio adicional (200 mg, 1,8 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de

celite, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 667,96 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3R,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de MeMgCl (3M en THF, 0,45 ml, 1,35 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C, se le añadió (3R,7R)-12-(benciloxi)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a] [1,4]diazonina-10-carboxamida (150 mg, 0,25 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La reacción se inactivó añadiendo NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 684,09 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de (3R,7S)-12-(benziloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

La mezcla de reacción de (3R,6S,7R)-12-(benziloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (200 mg, 0,292 mmol) y sulfurano de Martin (393 mg, 0,585 mmol) en tolueno (9 ml) se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 666,57 [M+H]+.

Etapa 7: Preparación de (3'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de oxima de acetaldehído (46 mg, 0,78 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (104 mg, 0,78 mol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se transfirió a un matraz cargado con (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metileno-1,11-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a] [1,4]diazonina-10-carboxamida (135 mg, 0,203 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (103 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se lavó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano de 0 % a 100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 723,13 [M+H]+.

Etapa 8: Preparación de (3'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(hidroximetil)-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (165 mg, 0,228 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (0,314 ml, 0,314 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH_4Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 609,09 [M+H]+.

Etapa 9: Preparación de (3'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(fluorometil)-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(hidroximetil)-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (25 mg, 0,041 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió [bis(2-metoxilo)amino]trifluoruro de azufre (50 % en peso de solución en tolueno, 55 mg, 0,123 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 611,05 [M+H]+.

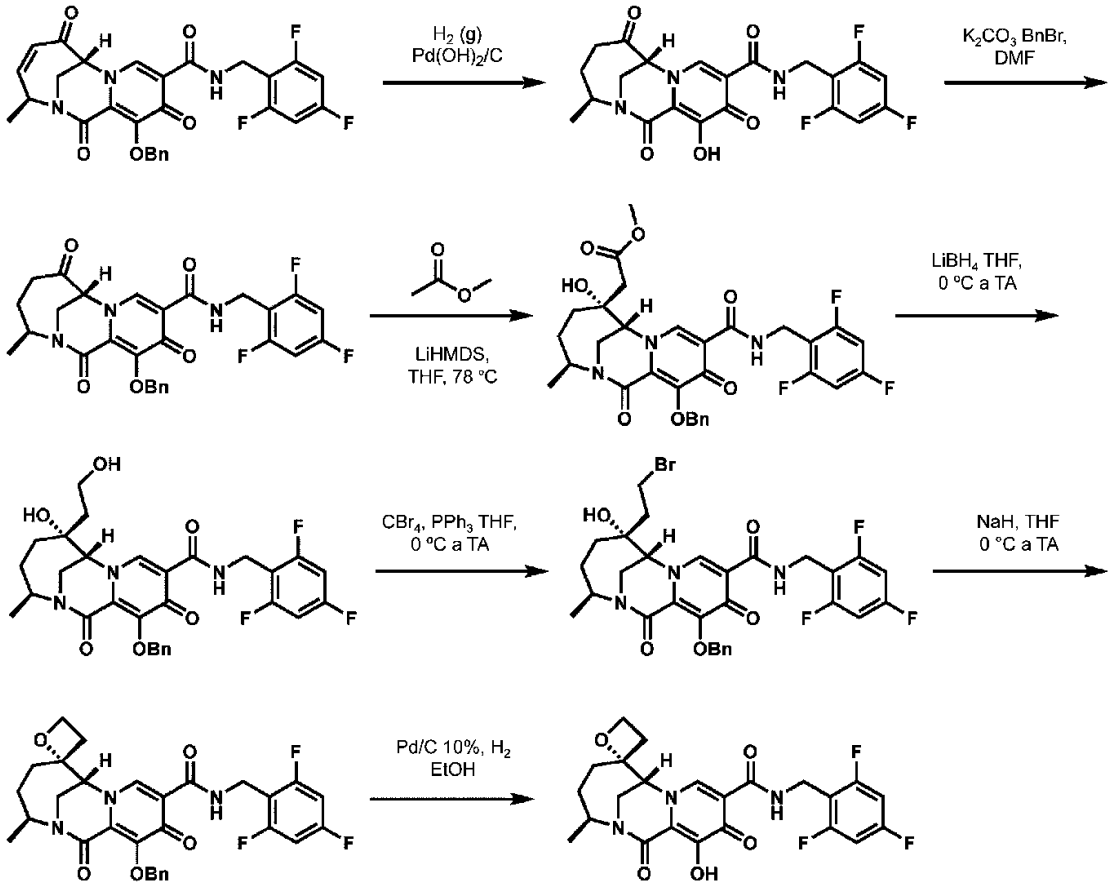
Etapa 10: Preparación de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(fluorometil)-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(fluorometil)-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,033 mmol) en EtOH (2 ml) y EtOAc (0,5 ml) se le añadió PtO_2 (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo un globo de H_2 durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 613,11 [M+H]+.

Etapa 11: Preparación de (3'R,5S,7'R)-3'-(fluorometil)-12'-hidroxi-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La solución de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(fluorometil)-3-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (10 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo en agua al 5-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 523,15 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,49 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,84 – 4,60 (m, 4H), 4,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,97 (q, J = 15,3 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,25 (q, J = 12,2 Hz, 1H), 2,04 (s, 4H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,61 (dd, J = 15,6, 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 55: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxitano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

A una suspensión de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio A) (5,00 g, 9,30 mmol) en EtOH (300 ml) se le añadió 20 % $Pd(OH)_2/C$ (1,960 g, 2,79 mmol, 0,3 equiv.). La mezcla de reacción se evacuó, se volvió a llenar con gas hidrógeno (3x) y se roció con H_2 (g) durante 5 min. El matraz se selló bajo una atmósfera de globo de hidrógeno y se dejó agitar a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10 % MeOH/DCM) y se concentró para producir el compuesto del título: MS (*m*/*z*) 496,25 [M+EtOH+H]+.

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

Se disolvió (3S,7R)-12-hidroxi-3-metil-1,6,11-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (3,30 g, 7,34 mmol) en DMF (64 ml) y carbonato de potasio (1,53 g, 11,0 mmol, 1,5 equiv.) y se añadió bromuro de bencilo (1,05 ml, 8,81 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de LiCl al 5 % (2x). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (*m*/*z*) 540,06 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetatode metilo:

Una solución de LiHMDS (1 M en THF, 2,5 equiv, 0,35 mmol, 0,35 ml) en THF (0,4 ml) se enfrió hasta -78 °C en un vial de secado en horno bajo argón. Se añadió gota a gota acetato de metilo (2,5 equiv, 0,35 mmol, 0,028 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, momento en el que se añadió gota a gota una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,14 mmol, 75 mg) en THF (1 ml). Después de agitar durante 4 horas a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo en EtOAx (3x), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título como un único diastereómero. MS (*m*/*z*) 614,16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,57 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 6,70 – 6,61 (m, 2H),

5,50 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 4,64 (qd, J = 14,5, 5,5 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 15,4, 2,9 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,69 (q, J = 15,5 Hz, 2H), 2,02 (dt, J = 14,8, 7,0 Hz, 1H), 1,69 (dd, J = 15,6, 7,3 Hz, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

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

Una solución de metil de acetato 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il) (0,054 mmol, 33 mg) en THF se enfrió a 0 °C en bajo argón, después se trató gota a gota con una solución de $LiBH_4$ (2M en THF, 1,5 equiv, 40 ul) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo en EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-30 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título, que se transportó a la Etapa 3 sin purificación adicional. MS (*m/z*) 586,11 [M+H]+.

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

Una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(2-hidroxietil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,031 mmol, 18 mg) y tetrabromuro de carbono (1,5 equiv, 0,046 mmol, 15,3 mg) en THF (0,1 ml) se enfrió a 0 °C y después, se trató con una solución de trifenilfosfina (1,5 equiv, 0,046 mmol, 11,4 mg) en THF (0,1 ml), se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante ~48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con

EtOAc y se lavó con salmuera, después se extrajo adicionalmente en EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (*m*/*z*) 648,02 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxitano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

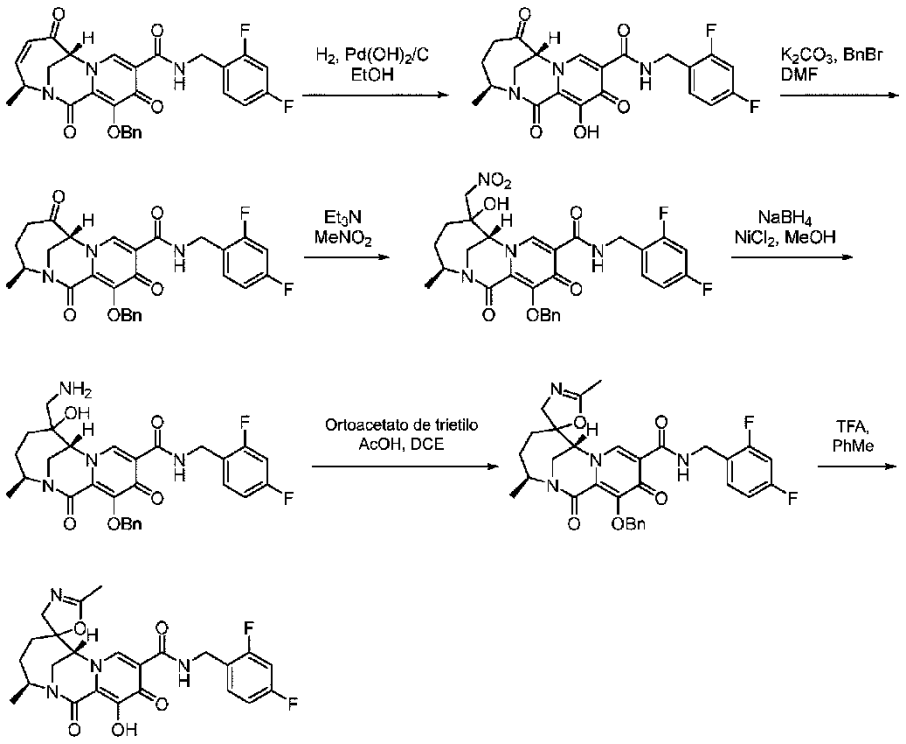
Una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-(2-bromoetil)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) -1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,012 mmol, 7,6 mg) en THF (0,4 ml) se enfrió a 0 °C bajo argón y después, se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,5 equiv, 0,018 mmol, 6,7 mg). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 horas, después se inactivó con salmuera y se extrajo en EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título que se transportó sin purificación adicional. MS (*m*/*z*) 568,09 [M+H]+.

Etapa 7: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxitano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se evacuó una solución de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxetano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,012 mmol, 6,7 mg) en EtOH (0,5 ml) y se llenó nuevamente con argón (ciclos 5x), después se trató con Pd/C al 10 % (4 mg) y adicionalmente se evacuó con argón (ciclos 5x) seguido de hidrógeno (ciclos 5x). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora, después se filtró a través de celite, se lavó con exceso de MeOH/DCM y se concentró. El

residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa en MeCN/agua al 10-100 % (natural) y se liofilizó para obtener el producto del título. MS (*m*/*z*) 478,21 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d3) δ 10,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 2H), 4,62 – 4,43 (m, 4H), 3,61 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,61 – 2,41 (m, 2H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,41 – 1,23 (m, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 56: Preparación de (3'S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[oxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

A una suspensión de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (Intermedio D) (1,00 g, 1,92 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$/C (0,405 g, 0,577 mmol, 0,3 equiv.)

al 20 %. La mezcla de reacción se evacuó, se volvió a llenar con gas hidrógeno (3x) y se roció con H_2 (g) durante 5 min. El matraz se selló bajo una atmósfera de globo de hidrógeno y se dejó agitar a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener el compuesto del título, que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional. MS (m/z): 478,20 [M+EtOH+H]+.

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

(3S,7R)-N-(2,4-difluorobencil) -12-hidroxi-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,83 g, 1,92 mmol) se disolvió en DMF (17 ml) y se añadió carbonato de potasio (0,402 g, 2,89 mmol, 1,5 equiv.) y bromuro de bencilo (0,275 ml, 2,31 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de LiCl al 5 % (2x). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera., se secó sobre Na2SO4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para proporcionar el producto del título: MS (m/z): 522,05 [M+H]+.

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

A una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,387 g, 0,717 mmol) en nitrometano (7,7 ml) se le añadió Et_3N (0,30 ml, 2,15 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche y se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna

(EtOAc/hexanos al 0-100 %) para producir el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (m/z): 583,07 [M+H]+.

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

A una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-3-metil-6-(nitrometil)-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,025 g, 0,043 mmol) en MeOH (1 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de níquel(II) (0,0057 g, 0,044 mmol, 1,03 equiv.) y borohidruro de sodio (0,015 g, 0,397 mmol, 9,26 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró para eliminar el MeOH. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2ASO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 553,20 [M+H]+.

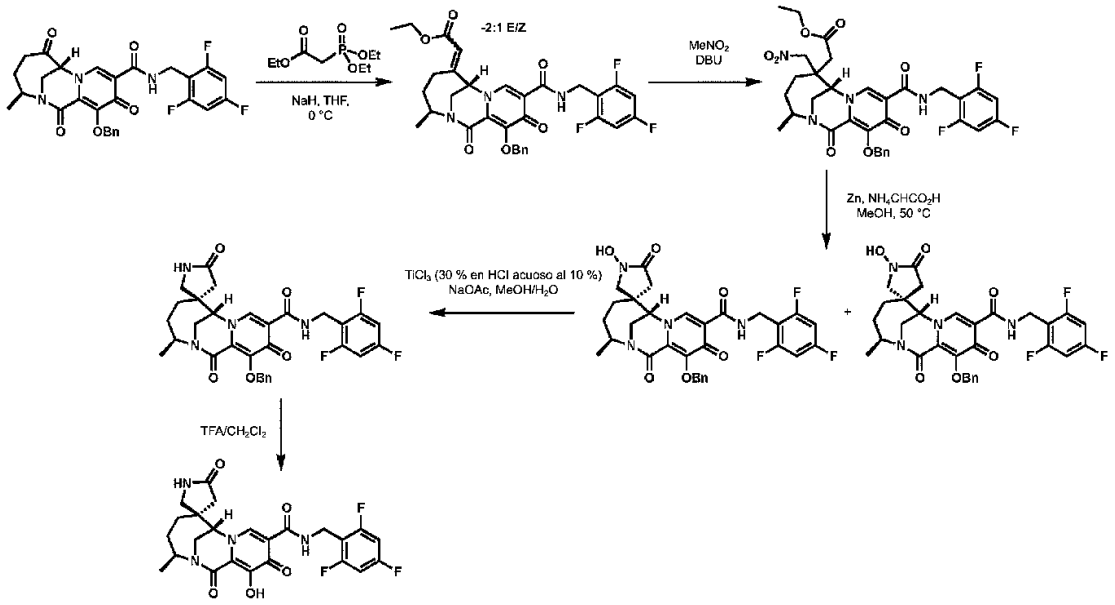
Etapa 5: Preparación de (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3S,7R)-6-(aminometil)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,0237 g, 0,043 mmmol) en DCE (1 ml) se le añadió ortoacetato de trietilo (0,012 ml, 0,064 mmol, 1,5 equiv.) y 1 gota de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró para producir el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 577,15 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de (3'S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[oxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a] [1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[oxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,025 g, 0,043 mmol) se disolvió en 1:1 TFA/tolueno (2 ml). La solución se agitó durante 2 h a ta, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa RP (MeCN/agua al 5-100 % con TFA al 0,1 %). Las fracciones combinadas se liofilizaron para producir el compuesto del título. MS (m/z): 487,18 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,41 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,9, 7,4 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 16,3, 6,7 Hz, 4H), 3,84 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,89 – 1,72 (m, 3H), 1,40 (dd, J = 15,5, 11,7 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 57: Preparación de (3R,3'S,7'S)-12'-hidroxi-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidinilo-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (E/Z)-2-((3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6(7H)-ilideno)acetato de etilo:

Una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 2 equiv, 0,927 mmol, 35,5 mg) en THF (1,5 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo argón y después se trató con fosfonoacetato de trietilo (2,2 equiv, 1,0 mmol, 200 ul). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil) -1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,463 mmol, 250 mg), preparada de acuerdo con el Ejemplo 55, en THF (3 ml). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se inactivó con salmuera y se extrajo en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía de gel de sílice en EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título como una mezcla de isómeros (~2:1 E/Z). MS (*m*/*z*) 610,08 (mayor), 610,07 (menor) [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de 2-((3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-(nitrometil)-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetato de etilo:

Una solución de 2-((3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6(7H)-ilideno)acetato de etilo (0,238 mmol, 145 mg) en nitrometano (75 equiv, 17,8 mmol, 0,955 ml) se trató con DBU (1,5 equiv, 0,357 mmol, 0,053 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla en bruto se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. MS (m/z) 671,13 (mayor), 671,12 (menor) [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3R,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-1-hidroxi-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidina-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3S,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-1-hidroxi-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidina-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de 2-((3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-(nitrometil)-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil) -1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetato de etilo (0,097 mmol, 65 mg) en MeOH (1 ml) se trató con zinc (4 equiv, 0,39 mmol, 25 mg) y formiato de amonio (6 equiv, 0,58 mmol, 37 mg) y después se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con MeOH/DCM al 0-30 % para obtener el compuesto del título como un diastereómero separado. MS (*m*/*z*) 611,14 (mayor), 611,12 (menor) [M+H]+.

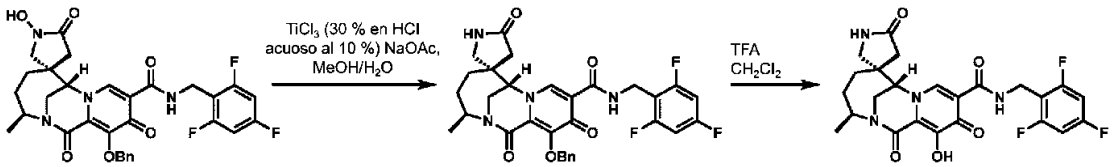
Etapa 4: Preparación de (3R,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidina-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3R,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-1-hidroxi-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,059 mmol, 36 mg) en MeOH (0,65 ml) se trató con acetato de sodio (12 equiv, 0,71 mmol, 58 mg), agua (0,35 ml) y $TiCl_3$ (solución al 30 % en HCl acuoso al 10 %, 0,15 ml). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se extrajo en EtOAc (3x), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM al 0-10 %) para obtener el compuesto del título. MS (*m*/*z*) 595,17 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3R,3'S,7'S)-12'-hidroxi-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidinilo-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3R,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,055 mmol, 33 mg) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa en MeCN/agua al 10-100 % con TFA al 0,1 % y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (*m*/*z*) 505,18 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,71 – 6,61 (m, 2H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,63 – 4,58 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 15,2, 2,9 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 3,04 (q, J = 11,4 Hz, 2H), 2,52 – 2,37 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 13,9, 7,6 Hz, 1H), 1,58 – 1,42 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 58: Preparación de (3S,3'S,7'S)-12'-hidroxi-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidinilo-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3S,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidinilo-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

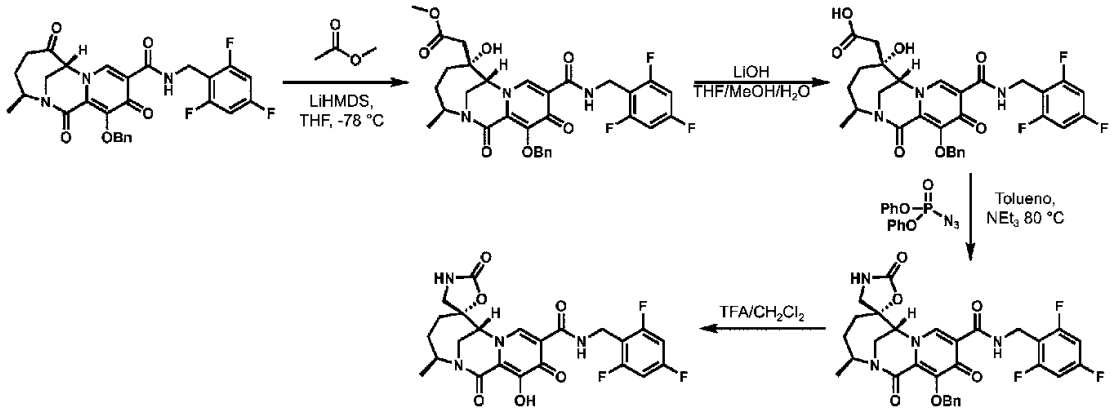
Una solución de (3S,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-1-hidroxi-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-

a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,012 mmol, 7,4 mg), preparada de acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo 57, en MeOH (0,25 ml) se trató con acetato de sodio (12 equiv, 0,145 mmol, 12 mg), agua (0,15 ml) y $TiCl_3$ (solución al 30 % en HCl acuoso al 10 %, 30 ul). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se extrajo en EtOAc (3x), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM al 0-10 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 595,26 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3S,3'S,7'S)-12'-hidroxi-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidinilo-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3S,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,014 mmol, 8,2 mg) en DCM (0,2 ml) se trató con TFA (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa en MeCN/agua al 10-100 % con TFA al 0,1 % y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (*m*/*z*) 505,31 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,72 (dt, J = 11,9, 6,5 Hz, 1H), 4,68 – 4,53 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,82 (dd, J = 15,0, 2,4 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 3H), 1,79 (dd, J = 15,4, 7,2 Hz, 1H), 1,62 – 1,39 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 59: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidona-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetatode metilo:

Una solución de LiHMDS (1 M en THF, 2,5 equiv, 0,35 mmol, 0,35 ml) en THF (0,4 ml) se enfrió hasta -78 °C en un vial de secado en horno bajo argón. Se añadió gota a gota acetato de metilo (2,5 equiv, 0,35 mmol, 0,028 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, en cuyo momento se añadió gota a gota una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,14 mmol, 75 mg), preparada de acuerdo con el Ejemplo 55, en THF (1 ml). Después de agitar durante 4 horas a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo en EtOAx (3x), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (*m/z*) 614,16 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,57 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 6,70 – 6,61 (m, 2H), 5,50 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 4,64 (qd, J = 14,5, 5,5 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 15,4, 2,9 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,69 (q, J = 15,5 Hz, 2H), 2,02 (dt, J = 14,8, 7,0 Hz, 1H), 1,69 (dd, J = 15,6, 7,3 Hz, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acético:

Una solución de 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetato de metilo (0,077 mmol, 47 mg) en 3/2/1 THF/MeOH/agua se trató con monohidrato de hidróxido de litio (4 equiv, 0,31 mmol, 12,9 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (*m*/*z*) 600,17 [M+H]+.

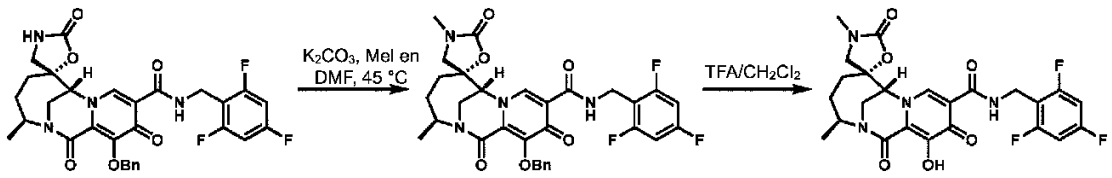
Etapa 3: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidona-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de ácido 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acético (0,038 mmol, 23 mg) en tolueno (0,4 ml) se trató con trietilamina (1,1 equiv, 0,042 mmol, 6 ul) y azida de difenilfosforilo (1,05 equiv, 0,04 mmol, 9 ul) y después se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de gel de sílice con EtOAc/hexanos al 0-100 % seguido de MeOH/EtOAc al 0-40 % para proporcionar el producto del título. MS (*m*/*z*) 597,17 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidona-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,025 mmol, 15 mg) en DCM (0,25 ml) se trató con TFA (0,25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa en MeCN/agua al 10-100 % con TFA al 0,1 % y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (*m/z*) 507,28 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d3) δ 10,33 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,66 – 4,53 (m, 3H), 4,47 (s, 1H), 3,71 (dd, J = 15,6, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 15,6, 1,7 Hz, 1H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 2,02 (dt, J = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 14,8, 12,1 Hz, 1H), 1,41 (dt, J = 15,4, 11,3 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 60: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

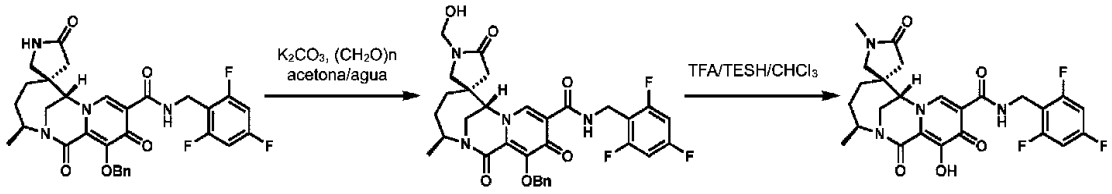
Una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-

a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,017 mmol, 10 mg), preparada de acuerdo con el Ejemplo 59, en DMF (0,4 ml) se trató con carbonato de potasio (2 equiv, 0,034 mmol, 5 mg) y yoduro de metilo (1,5 equiv, 0,025 mmol, 1,6 ul), se selló y se calentó a 45 °C durante la noche. Se añadió una porción adicional de carbonato de potasio (2 equiv, 0,034 mmol, 5 mg) y yoduro de metilo (5 equiv, 0,084 mmol, 5,2 ul) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con LiCl acuoso al 10 % y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (*m*/*z*) 611,09 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro [oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,025 mmol, 15 mg) en DCM (0,25 ml) se trató con TFA (0,25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa en MeCN/agua al 10-100 % con TFA al 0,1 % y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (*m*/*z*) 521,20 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,44 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,66 – 4,50 (m, 3H), 3,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,61 – 3,38 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,44 – 1,32 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 61: Preparación de (3R,3'S,7'S)-12'-hidroxi-1,3'-dimetil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3R,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-1-(hidroximetil)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

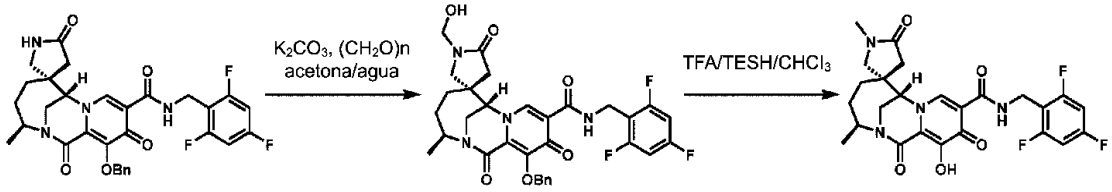
Una solución de (3R,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,035 mmol, 21 mg), preparada de acuerdo con el Ejemplo 57, en 9/1 acetona/agua (0,2 ml) se trató con carbonato de potasio (2 equiv, 0,071 mmol, 9,8 mg) y paraformaldehído (16 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, la mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título, que se transportó a la Etapa 2 sin purificación adicional. MS (*m*/*z*) 625,16 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3R,3'S,7'S)-12'-hidroxi-1,3'-dimetil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El residuo crudo de la Etapa 1 que contiene (3R,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-1-(hidroximetil)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,035 mmol, 21,9 mg) se trató con $CHCl_3$ (0,6 ml), trietilsilano (0,12 ml) y TFA (0,21 ml) y, después, se agitó a

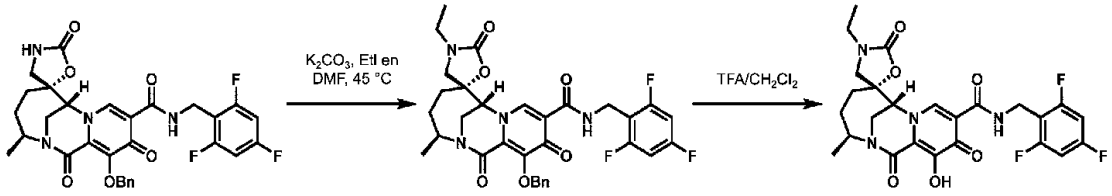
temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, después se purificó mediante HPLC preparativa en MeCN/agua al 10-100 % con TFA al 0,1 % y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (*m/z*) 519,25 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,81 – 4,53 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,77 (dd, J = 14,9, 2,9 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,59 – 2,41 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,69 (dd, J = 14,0, 7,5 Hz, 1H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 62: Preparación de (3S,3'S,7'S)-12'-hidroxi-1,3'-dimetil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 61, excepto que se usó (3S,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 58, en lugar de (3R,3'S,7'S)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (*m/z*) 519,28 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,42 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 6,74 – 6,58 (m, 2H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,68 – 4,55 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,81 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,30 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,02 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,72 (dd, J = 14,9, 7,1 Hz, 1H), 1,64 – 1,40 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 63: Preparación de (3'S,5R,7'R)-3'-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



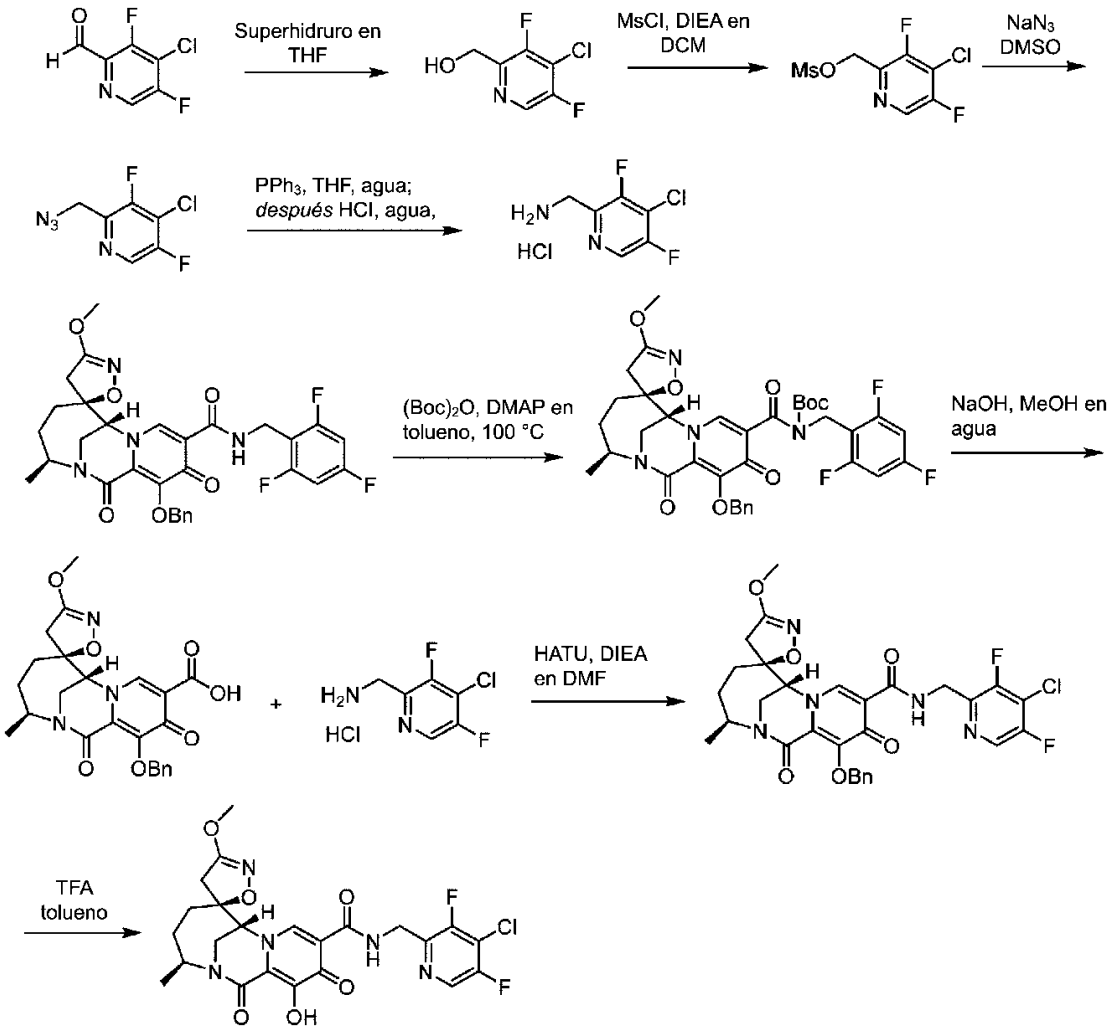
Etapa 1: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-etil-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,025 mmol, 15 mg), preparada de acuerdo con el Ejemplo 59, en DMF (0,6 ml) se trató con carbonato de potasio (2 equiv, 0,05 mmol, 7 mg) e yodoetano (2 equiv, 0,05 mmol, 4 ul), se selló y se calentó a 45 °C durante una noche. Se añadió una porción adicional de carbonato de potasio (2 equiv, 0,05 mmol, 7 mg) e yodoetano (8 equiv, 0,2 mmol, 16 ul) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 45 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con LiCl acuoso al 10 % y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título, que se transportó a continuación sin purificación adicional. MS (*m/z*) 625,20 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5R,7'R)-3'-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-etil-3'-metil-1',2,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxazolidin-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,025 mmol, 15,7 mg) en DCM (0,25 ml) se trató con TFA (0,25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa en MeCN/agua al 10-100 % con TFA al 0,1 % y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (*m*/*z*) 535,26 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,60 (s, 3H), 3,85 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,21 (m, 5H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 15,4, 7,0 Hz, 1H), 1,74 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 1,40 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 64: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-((4-cloro-3.5-difluorobencil-2-il)metil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro-[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metanol:

Se disolvió 4-cloro-3,5-difluoropicolinaldehído (0,99 g, 5,58 mmol) en THF anhidro (15 ml) bajo atmósfera de argón. La solución se enfrió hasta -60 °C. Se añadió gota a gota una solución de superhidruro 1 M en THF (6,63 ml, 6,63 mmol). La reacción se dejó calentar hasta -10 °C durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc y después se trató con NH_4Cl saturado (ac.) (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para obtener el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 179,9 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de metanosulfonato de (4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metilo:

Se disolvió 4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metanol (1,0 g, 5,57 mmol) en DCM (35 ml) a ta. La solución se enfrió a -50 a -60 °C. Se añadió gota a gota DIEA (1,45 ml, 8,35 mmol, 1,5 equiv.). Se añadió gota a gota MsCl (0,56 ml, 7,24 mmol, 1,3 equiv). La mezcla de reacción se calentó a -15 °C con agitación durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se trató con NH_4Cl saturado (ac.) (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 257,9 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de 2-(azidometil)-4-cloro-3,5-difluoropiridina:

Se disolvió metanosulfonato de (4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metilo (1,4 g, 5,5 mmol) en DMSO (5 ml) a ta. Se añadió NaN_3 (0,469 g, 7,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta por 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se trató con NH4Cl saturado (ac.) (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para obtener el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 204,8 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de (4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina:

Se mezclaron 2-(azidometil)-4-cloro-3,5-difluoropiridina (1,1 g, 5,5 mmol) y PPh3 (2,19 g, 8,36 mmol) con THF (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó con agitación a 50 °C durante 17 h. La mezcla de reacción resultante se dividió entre EtOAc (20 ml) y HCl (1N) (10 ml). La capa acuosa se separó y liofilizó para producir clorhidrato de (4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina. MS (m/z): 178,9 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de terc-butilo ((3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4,6-trifluorobencil)carbamato:

Se disolvió (3'S,5S,7'S)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (310 mg, 0,508 mmol), preparado de acuerdo con el Ejemplo 36, en tolueno (3 ml) a ta. Se añadieron Boc2O (0,586 g, 2,69 mmol) y DMAP (248 mg, 2,03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 90-95 ºC durante 3 H. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Hex al 0-100 %) para obtener terc-butilo ((3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4,6-trifluorobencil)carbamato. MS (m/z): 710,9 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de ácido (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxílico;

Se mezcló terc-butilo ((3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4,6-trifluorobencil)carbamato (390 mg, 0,549 mmol) con MeOH (10 ml) a ta. Se añadió gota a gota 1 N NaOH (ac.) (0,853 ml, 0,853 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Después, se añadió agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción resultante se dividió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml.). La capa acuosa se acidificó después a pH=3 con HCl 1N y se añadió EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-

espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico. MS (m/z): 468,2 [M+H]+.

Etapa 7: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi) -N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

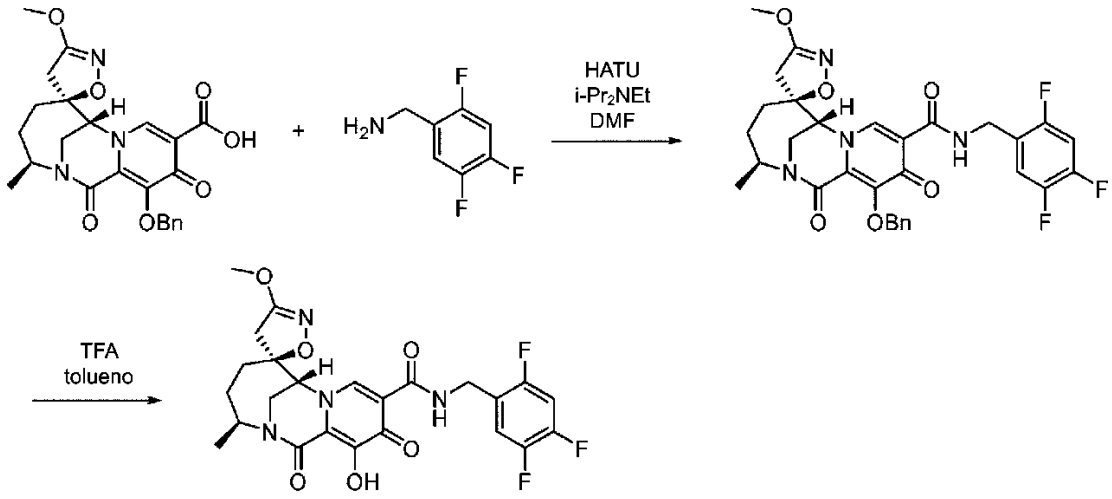
Se disolvió (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico (26 mg, 0,0556 mmol) en DMF (2 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,0386 ml, 0,22 mmol) y HATU (32 mg, 0,0843 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se añadió clorhidrato de (4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (18 mg, 0,0834 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se trató con NH_4Cl (ac.) saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Hex al 0-100 %) para proporcionar (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 628,0 [M+H]+.

Etapa 8: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-((4-cloro-3.5-difluorobencil-2-il)metil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro-[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se disolvió (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (24 mg, 0,0382 mmol) en tolueno (1 ml) a ta. Se añadió TFA (0,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC

preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua al 0-100 % que contenía TFA al 0,1 %) para proporcionar (3'S,5S,7'R)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil--1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 538,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,78 (dt, J = 5,5, 1,8 Hz, 2H), 4,70 – 4,56 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,89 – 3,69 (m, 2H), 2,85 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 2H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 65: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se disolvió (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-

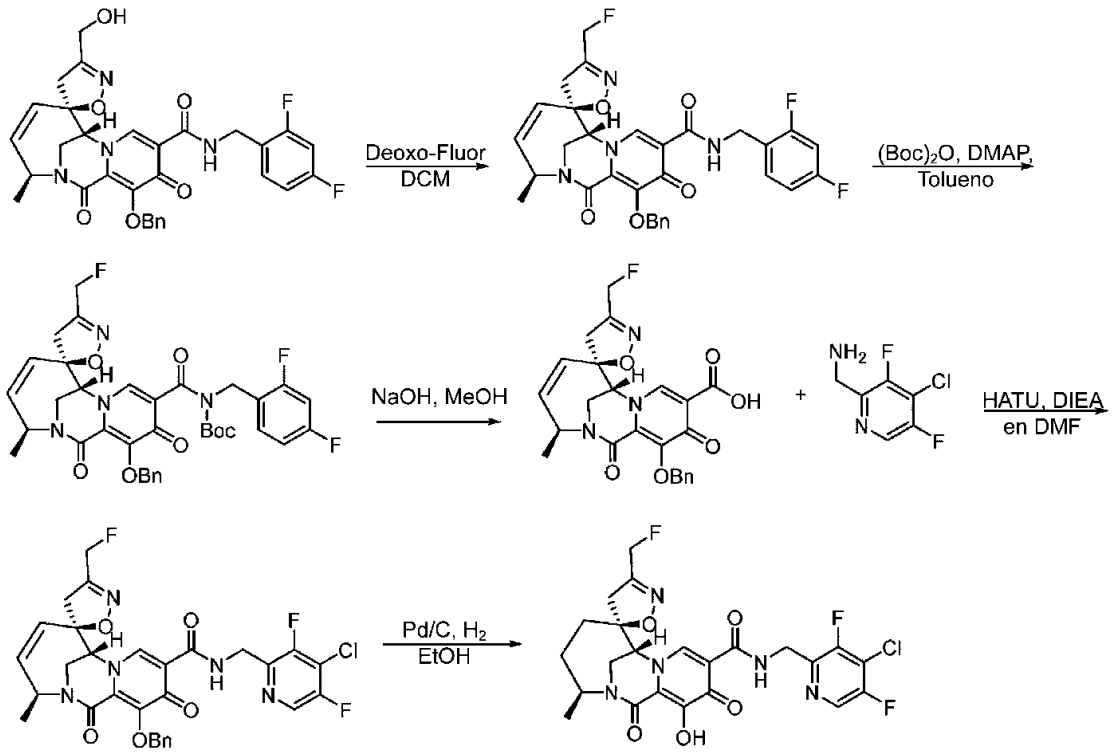
ácido carboxílico (0,025 g, 0,054 mmol), preparado de acuerdo con la Etapa 6 del Ejemplo 64, en DMF (2 ml). Se añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,214 mmol, 4 equiv.) y HATU (0,030 g, 0,080 mmol, 1,5 equiv.) a ta y se agitó durante 1 h. Se añadió (2,4,5-trifluorofenil)metanamina (0,013 g, 0,080 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hex al 0-100 % para proporcionar (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1.4 diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 611,03 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,038 g, 0,061 mmol) se disolvió en 1:1 TFA/tolueno (2 ml) y se agitó a ta. Después de 2 h, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua al 5-100 % con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para obtener (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 521,16 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,56 (ddd, J = 10,9, 9,7, 6,7 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 11,0, 9,0, 6,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 – 3,66 (m, 2H), 2,93 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 16,9 Hz,

1H), 1,90 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,43 – 1,28 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 66: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)- 3-(fluorometil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 5, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-

dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 22, en lugar de (3'S,4'R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 593,33 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de terc-butilo ((3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4-difluorobencil)carbamato:

A la solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (90 mg, 0,152 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió $(Boc)_2O$ (199 mg, 0,915 mmol) y seguido de la adición de DMAP (83,5 mg, 0,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 ℃ durante 4 h. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 693,19 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico:

A una solución de terc-butilo ((3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4-difluorobencil)carbamato (50 mg, 0,057 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió NaOH (1N, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH=6 por HCl (1N), después se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se usó directamente en la siguiente etapa. MS (m/z) 468,07 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina] -10'-carboxamida:

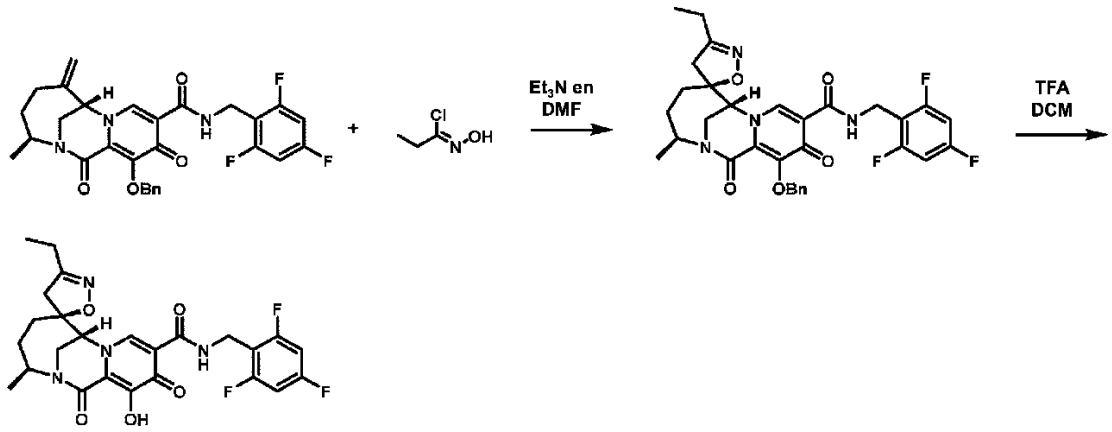
A la solución de ácido (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico (30 mg, 0,064 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (44 mg, 0,116 mmol) y (4-cloro-3,5-difluoro-2-piridil)metanamina (20,6 mg, 0,116 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 64, seguido de la adición de DIEA (66 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl (5 % acuoso), H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y el solvente se eliminó al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 628,00 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)- 3-(fluorometil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A la solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',11'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (42 mg, 0,067 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió Pd/C (10 % húmedo) (5 mg, 0,067 mmol). La mezcla resultante se purgó con H_2 tres veces y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar Pd/C y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 540,09 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,87 (s,

2H), 4,78 (dt, J = 10,4, 6,5 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,89 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,11 – 1,98 (m, 3H), 1,69 – 1,58 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 67: (3'S,5S,7'R)-3-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



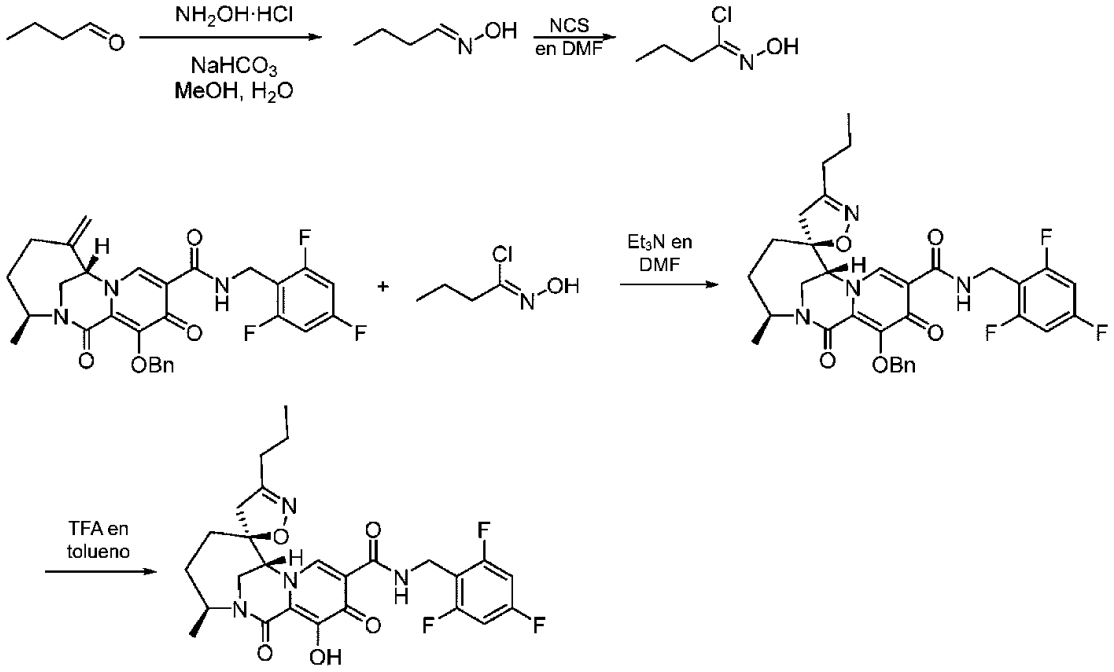
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-etil-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución del Intermedio C (25 mg, 0,046 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió cloruro de N-hidroxipropionimidoilo (15 mg, 0,14 mmol) seguido de trietilamina (47,1 mg, 0,465 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se separó y se secó con $MgSO_4$. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 609,11 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-etil-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10'-carboxamida (25,0 mg, 0,0465 mmol) en DCM (1,5 ml) y TFA (1,5 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN al 5-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 519,15 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,47 (s, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 4,77 – 4,61 (m, 3H), 4,51 (s, 1H), 3,93 – 3,78 (m, 2H), 2,98 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 2H), 1,96 (ddt, J = 28,3, 15,3, 5,0 Hz, 3H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 68: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-propil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de oxima de butiraldehído:

A una solución de butiraldehído (1,5 g, 20,8 mmol) en MeOH (10 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (2,1 g, 25 mmol), seguido de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (1,7 g, 25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación cloruro de N-hidroxibutanimidoilo:

A una solución de oxima de butiraldehído (1,81 g, 20,8 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NCS (3,33 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h, después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

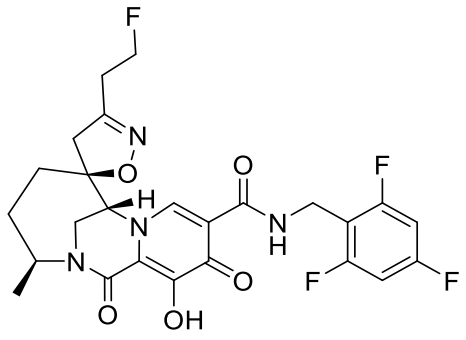
Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-propil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución del Intermedio C (0,5 g, 0,93 mmol) se le añadió cloruro de N-hidroxibutanimidoilo (0,34 g, 2,8 mmol) seguido de trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl (5 %), H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 623,07 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-propil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A la solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-propil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (69,3 mg, 0,11 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 533,19 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 4,79 – 4,58 (m, 3H), 4,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 14,9, 2,8 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,48 – 2,28 (m, 2H), 2,16 – 1,88 (m, 3H), 1,73 – 1,50 (m, 3H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

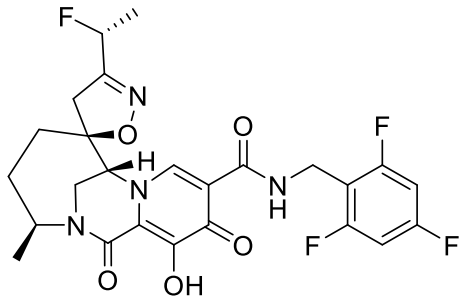
Ejemplo 69: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(2-fluoroetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-3-(2-fluoroetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-

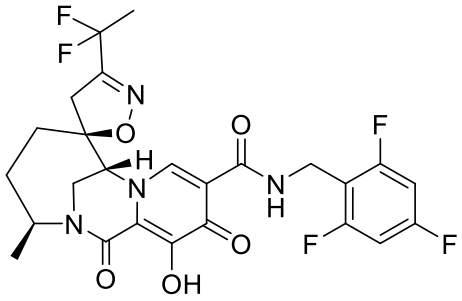
carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 19, excepto que se usó 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal en lugar de 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 537,15 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,54 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,76 – 6,64 (m, 2H), 4,82 – 4,69 (m, 3H), 4,71 – 4,61 (m, 2H), 4,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,82 (dtd, J = 25,3, 5,8, 2,3 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,14 – 1,92 (m, 3H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 70: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-((R)-1-fluoroetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



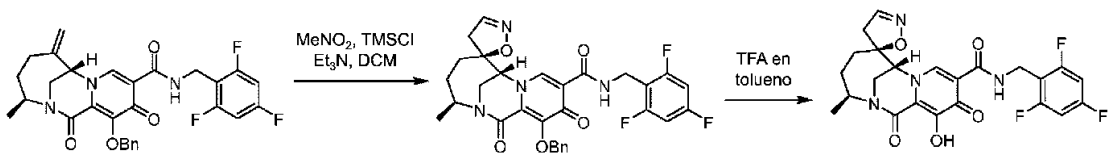
(3'S,5S,7'R)-3-((R)-1-fluoroetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 19, excepto que se usó (2S)-2-[terc-butilo(dimetil)silil]oxipropanal en lugar de 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acetaldehído en la Etapa 1. MS (m/z) 537,15 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 5,49 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,42 – 5,30 (m, 1H), 4,78 (dd, J = 14,6, 6,1 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 14,6, 5,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 17,6 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 3H), 1,67 (dd, J = 24,1, 6,5 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 71: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(1,1-difluoroetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-3-(1,1-difluoroetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 20, excepto que se usó (2S)-2-[terc-butilo(dimetil)silil]oxipropanal en lugar de 2-((terc-butildifenilsilil)oxi)acetaldehído. MS (m/z) 555,16 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,54 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 6,85 – 6,53 (m, 2H), 4,80 (td, J = 19,7, 17,4, 8,2 Hz, 2H), 4,70 – 4,43 (m, 2H), 3,94 – 3,69 (m, 2H), 3,19 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,06 – 1,83 (m, 6H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 72: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

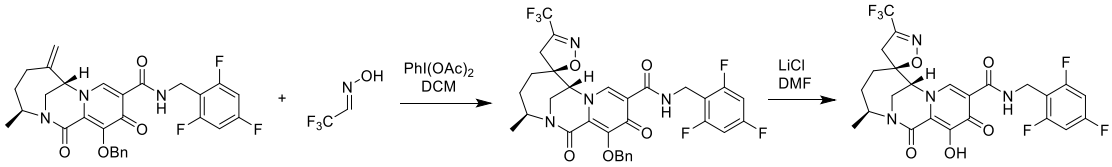
En un vial, se disolvió nitrometano (87 mg, 1,422 mmol) en DCM (5 ml) a ta bajo atmósfera de argón y se añadió gota a gota trietilamina (144 mg, 1,422 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta por 10 min y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (161 mg, 1,395 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h. A esta mezcla de reacción se añadió el Intermedio C (150 mg, 0,28 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 17 h. y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando acetonitrilo/agua al 0-100 % (con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 581,1 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se disolvió (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (10 mg, 0,0103 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) y se añadió TFA (0,8 ml) a ta La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con acetonitrilo/agua al 0-100 % (con TFA al 0,1 %). La liofilización produjo (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 491,2 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,36 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 4,75

– 4,59 (m, 3H), 4,30 (s, 1H), 3,85 – 3,70 (m, 2H), 3,06 – 2,89 (m, 1H), 2,64 – 2,51 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,86 – 1,77 (m, 2H), 1,58 – 1,41 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 73: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3-(trifluorometil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



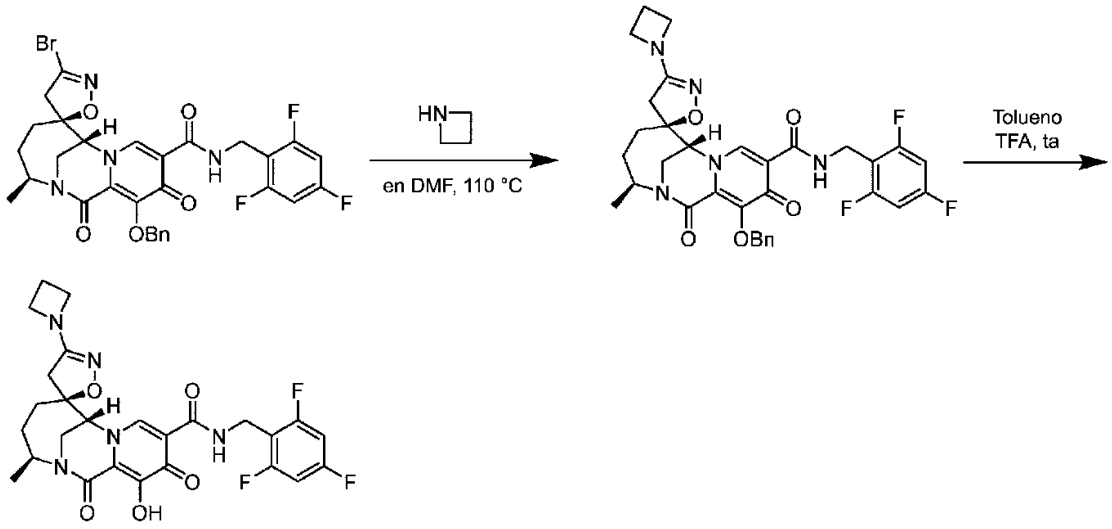
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3-(trifluorometil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se disolvió el Intermedio C (170 mg, 0,316 mmol) en DCM (36 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió diacetato de yodobenceno (2 g, 6,32 mmol) en una porción a esa temperatura bajo atmósfera de argón. A la suspensión resultante se añadió lentamente (E)-2,2,2-oxima de trifluoroacetaldehído (357 mg, 3,16 mmol) a través de una jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 17 h. Después, la solución resultante se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3-(trifluorometil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 649,0 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3-(trifluorometil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

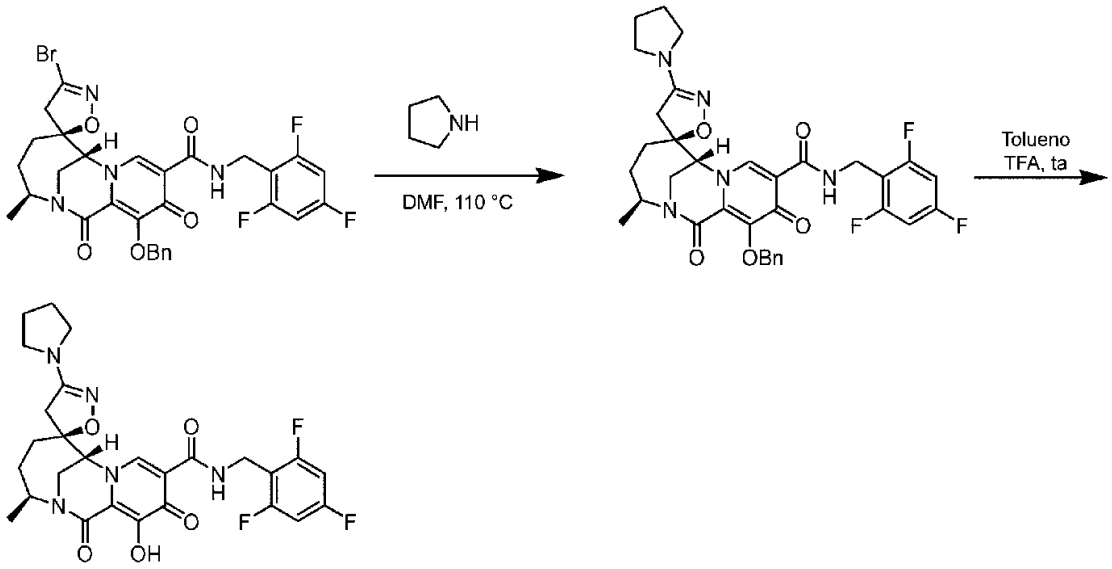
Se disolvió (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3-(trifluorometil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (28 mg, 0,043 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió LiCl (12 mg, 0,284 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se trató con HCl 1N (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica resultante se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con acetonitrilo/agua al 0-100 % (con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-3-(trifluorometil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'- [2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 559,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,32 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 4,72 – 4,56 (m, 3H), 4,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,06 – 1,85 (m, 3H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 74: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(azetidina-1-il)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



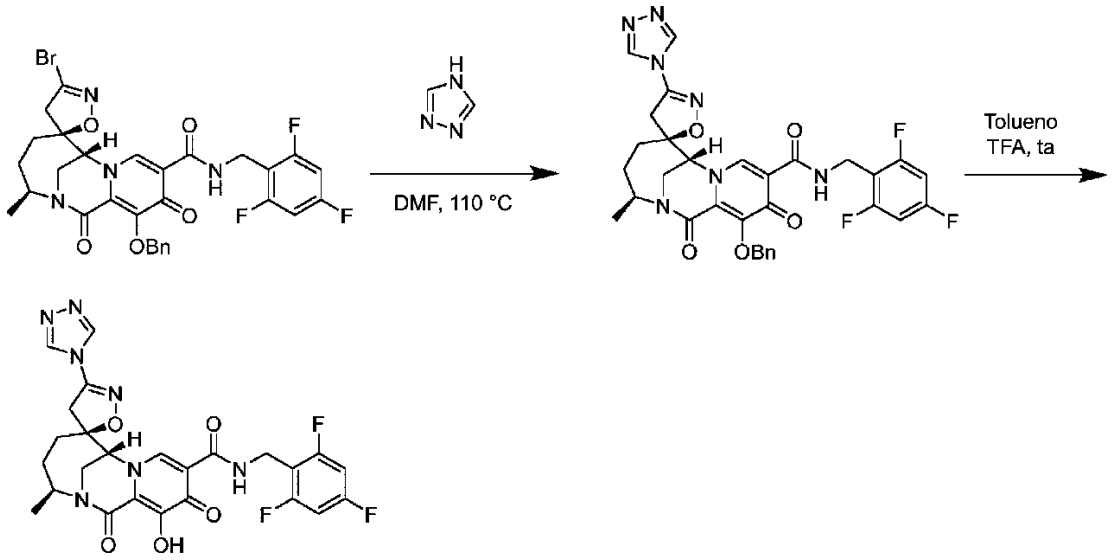
(3'S,5S,7'R)-3-(azetidina-1-il)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 52, excepto que se usó azetidina en lugar de dimetilamina en la Etapa 1. MS (m/z) 546,281 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,68 (ddd, J = 29,8, 14,3, 5,6 Hz, 3H), 4,39 (s, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 4H), 3,87 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,69 – 1,53 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 75: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(pirrolidin-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



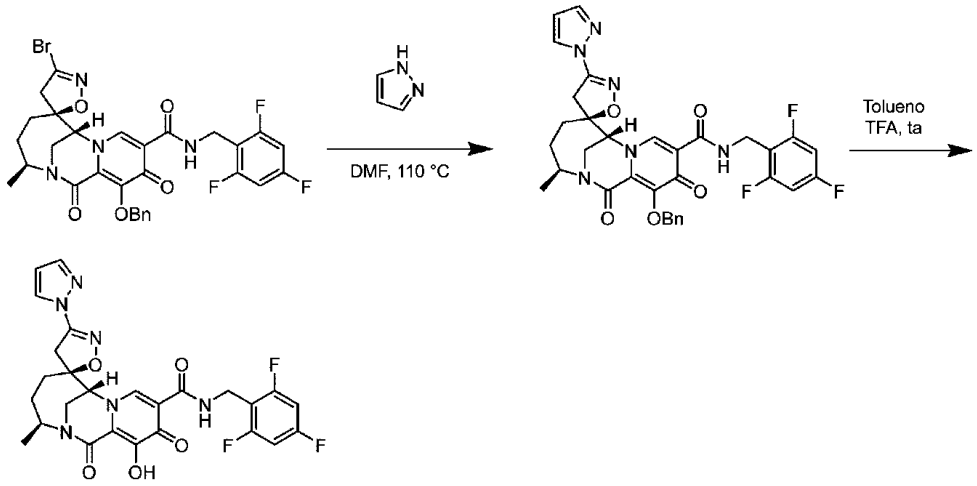
(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(pirrolidin-1-il)-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 52, excepto que se usó pirrolidina en lugar de dimetilamina en la Etapa 1. MS (m/z) 560,221 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,68 (dd, J = 23,3, 5,8 Hz, 3H), 4,38 (s, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 14,9, 2,6 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 23,0 Hz, 4H), 2,95 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,24 – 1,81 (m, 7H), 1,64 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 76: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 52, excepto que se usó 1,2,4-triazol en lugar de dimetilamina en la Etapa 1. MS (m/z) 558,177 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,66 – 4,51 (m, 2H), 3,92 – 3,66 (m, 3H), 3,22 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 3H), 1,33 (dd, J = 14,2, 6,6 Hz, 3H).

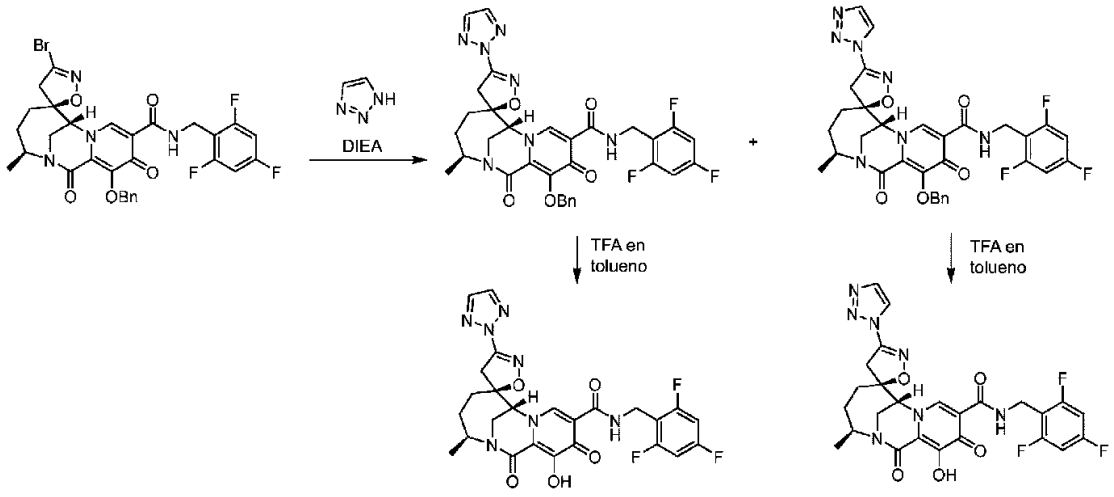
Ejemplo 77: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-pirazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 52, excepto que se usó pirazol en lugar de dimetilamina en la Etapa 1. MS (m/z) 557,117 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 12,6, 5,3 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,75 (td, J = 10,4, 9,0, 6,0 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,11 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,01 (dd, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,63 – 1,53 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 78: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3- (2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3- (2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3- (1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (23 mg, 0,0349 mmol), preparado de acuerdo con el Ejemplo 36, triazol (23 mg, 0,332 mmol) y DIEA (27 mg, 0,21 mmol) se mezclaron con DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 17 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc (10 ml) y se trató con NH4Cl saturado (ac.) (1,0 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con 2:1 EtOAc/Hex para proporcionar (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3- (2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-

1,2,3-triazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida.

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 648,0 [M+H]+.

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 648,0 [M+H]+.

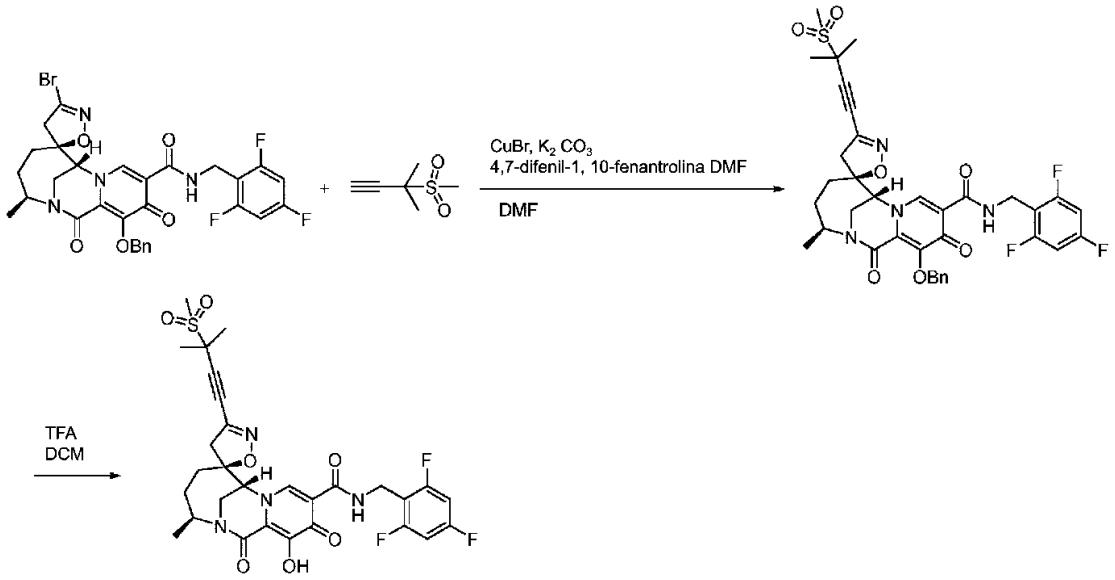
Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se disolvió (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (12 mg, 0,0185 mmol) en tolueno (1,5 ml). Se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó con HPLC preparativa de fase inversa con acetonitrilo/agua al 0-100 % (con TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para obtener (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 558,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,36 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (br, 2H), 7,00 – 6,76 (m, 2H), 4,81 – 4,44 (m, 4H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,67 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,75 – 1,48 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 558,2 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,43 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,30 (br, 2H), 6,94-6,73 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,72 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,85-3,80 (m, 3H), 3,49 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,26 – 2,11 (m, 1H), 2,01 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,76 – 1,61 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 79: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(3-metil- 3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



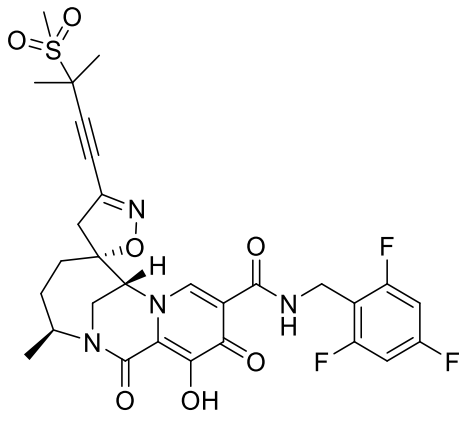
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-3-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (80 mg, 0,121 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 36, en DMF (3 ml), se le añadió 3-metil-3-metilsulfonil-but-1-ino (99,8 mg, 0,682 mmol), K_2CO_3 (50,7 mg. 0,364 mmol), CuBr (3,48 mg, 0,024 mmol) y 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (20,2 mg, 0,067 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 17 h. La reacción se enfrió a ta. A la mezcla se le añadió $NaHCO_3$ sat., se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluyó con hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 725,00 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(3-metil- 3- (metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-3-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (47,0 mg, 0,065 mmol) en DCM (1,5 ml) y TFA (1,5 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con H_2O /ACN al 5-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 635,10 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,65 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,75 – 4,63 (m, 4H), 3,96 – 3,81 (m, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 4H), 2,81 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 3H), 1,69 (s, 6H), 1,59 (dd, J = 13,9, 11,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

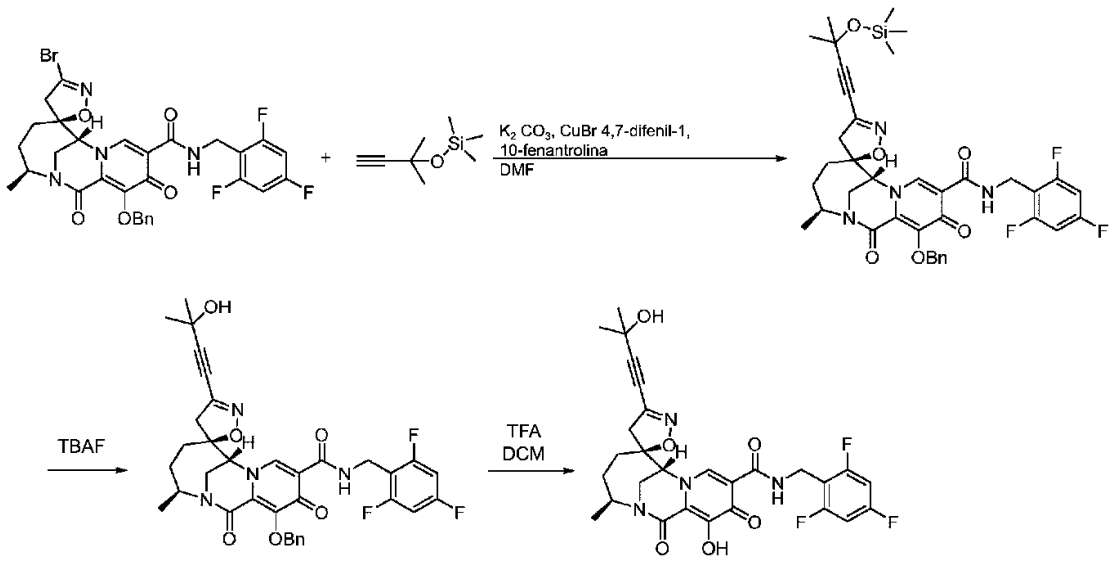
Ejemplo 80: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(3-metil- 3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(3-metil- 3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-

a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 79, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 36, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 635,10 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,79 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,31 – 7,13 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 3H), 3,84 – 3,69 (m, 2H), 3,29 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,76 (dt, J = 14,1, 8,9 Hz, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,48 – 1,29 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 81: (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-3-(3-metil-3-((trimetilsililo)oxi)but-1-in-1-il)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (70 mg, 0,106 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 36, en DMF, se le añadió K_2CO_3 (44 mg, 0,318 mmol), trimetil((2-metilbut-3-in-2-il)oxi)silano (107 mg, 0,682 mmol), CuBr (4,5 mg, 0,0318 mmol) y 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (19 mg, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc al 0-100 %, para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 736,21 [M+H]+.

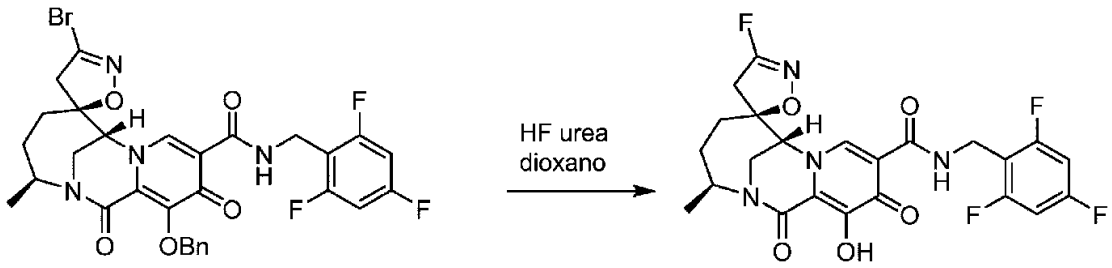
Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-3-(3-metil-3-((trimetilsilil)oxi)but-1-in-1-il)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (5 mg, 0,0068 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 0,0935 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 663,06 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en 1:1 TFA/DCM (2 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con H_2O/ACN al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 573,14 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 18,3 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,10 – 1,89 (m, 3H), 1,52 (d, J = 3,6 Hz, 7H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

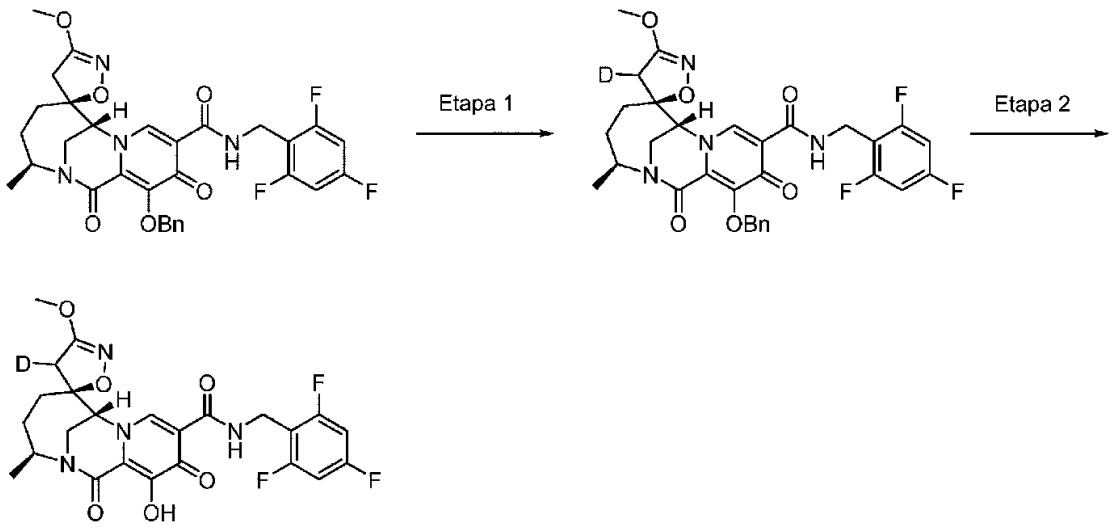
Ejemplo 82: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-fluoro-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (55 mg, 0,0834 mmol), preparado de acuerdo con el Ejemplo 36, se disolvió en dioxano (3 ml). Se añadió urea de HF (0,133 ml, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60-70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se trató con agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó

con agua (10 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en ACN y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con acetonitrilo/agua al 0-100 % con TFA al 0,1 %. La liofilización produjo (3'S,5S,7'R)-3-fluoro-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5.6'-[2.7]metanopirido[1.2-a][1.4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 509,1 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,33 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 4,64 (dd, J = 14,7, 6,4 Hz, 3H), 4,54 (s, 1H), 3,75 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,14 (dd, J = 18,0, 4,9 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 17,9, 4,9 Hz, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,60 – 1,48 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,15(m, 1H).

Ejemplo 83: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-4-d-10'-carboxamida:



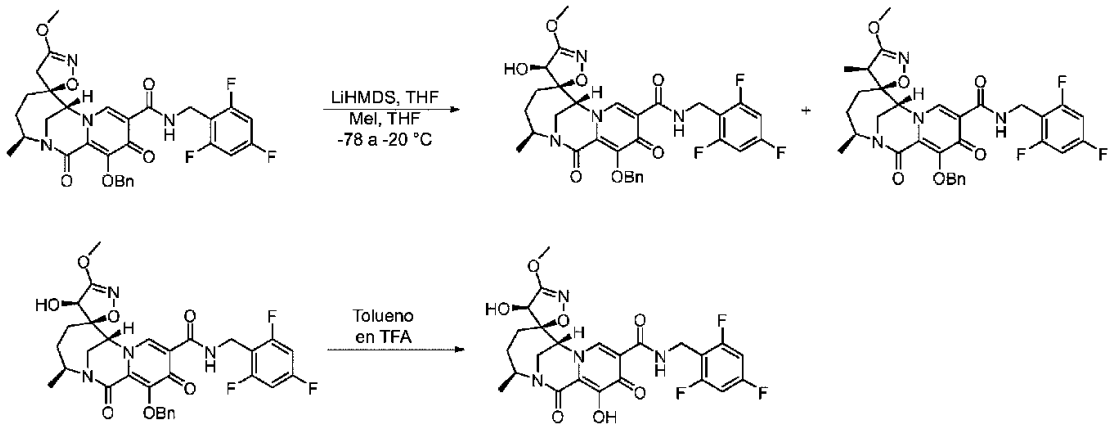
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-4-d-10'-carboxamida:

A una mezcla de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (26,0 mg, 0,0426 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 36, en CD_3OD (2,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (29,4 mg, 0,213 mmol). La mezcla resultante se calentó a 54 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-4-d-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-4-d-10'-carboxamida cruda de la Etapa 1 se trató con cloruro de litio (17,9 mg, 0,426 mmol) en DMF (0,6 ml) a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H22DF3N4O6, teórico: 521,16, encontrado: 522,186. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,58 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,74 – 4,60 (m, 4H), 3,94 – 3,77 (m, 5H), 3,00 (s, 1H), 2,10 – 1,89 (m, 3H), 1,55 (dd, J = 15,2, 11,5 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 84: Preparación de (3'S,4R,5R,7'R)-4,12'-dihidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



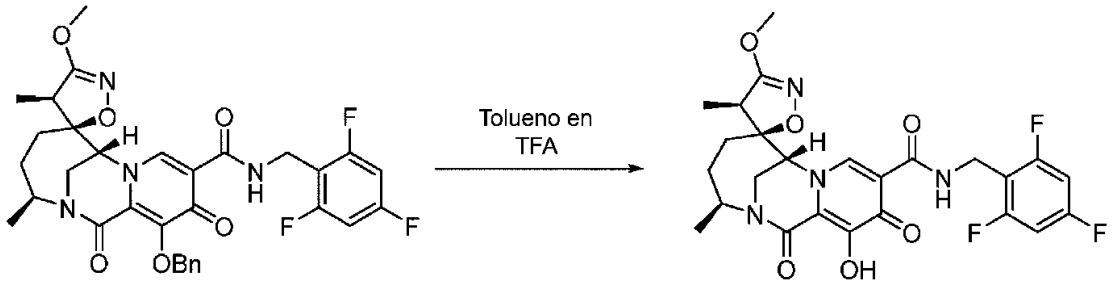
Etapa 1: Preparación de (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,4R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,4R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se prepararon de manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 31, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 36, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 627,005 $[M+H]^+$ y MS (m/z) 624,013 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4R,5R,7'R)-4,12'-dihidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

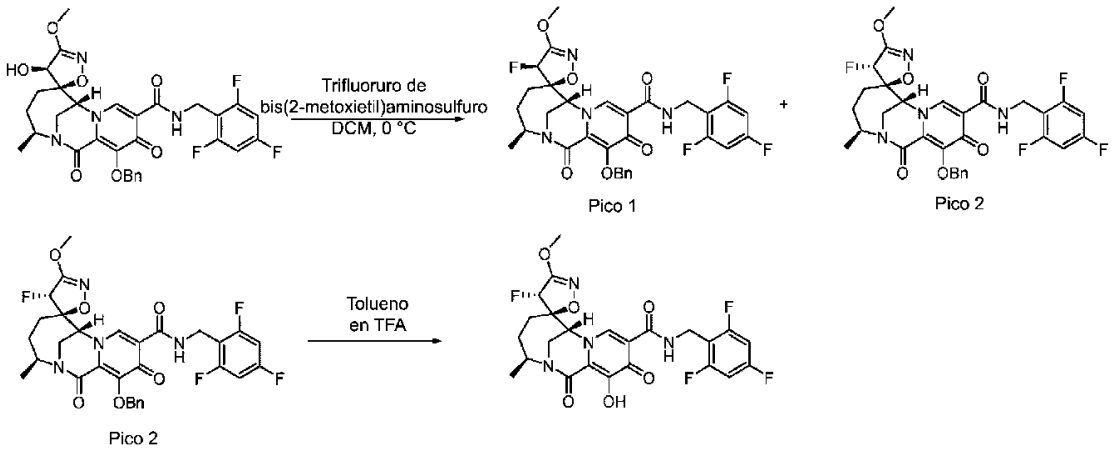
(3'S,4R,5R,7'R)-4,12'-dihidroxi-3-metox-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 31, excepto que se usó (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada en la Etapa 1, en lugar de (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 537,115 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,12 (dd, J = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,90 (dd, J = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (dd, J = 14,8, 1,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 14,8, 2,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 16,4, 5,6 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 13,0, 7,9 Hz, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 85: Preparación de (3'S,4R,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,4R,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 23, excepto que se usó (3'S,4R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-metoxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) -1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 84, en lugar de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 535,11 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,74 – 6,64 (m, 2H), 4,87 – 4,73 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 14,4, 5,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,91 – 3,80 (m, 2H), 2,09 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,74 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 1,65 (dd, *J* = 10,4, 2,8 Hz, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 86: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-4-fluoro-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluoro-6-metilbencil)-4-fluoro-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-fluoro-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluoro-6-metilbencil)-4-fluoro-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-fluoro-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se prepararon de manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 27, excepto que se usó (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 84, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida.

Pico 1: MS (m/z) 629,022 $[M+H]^+$.

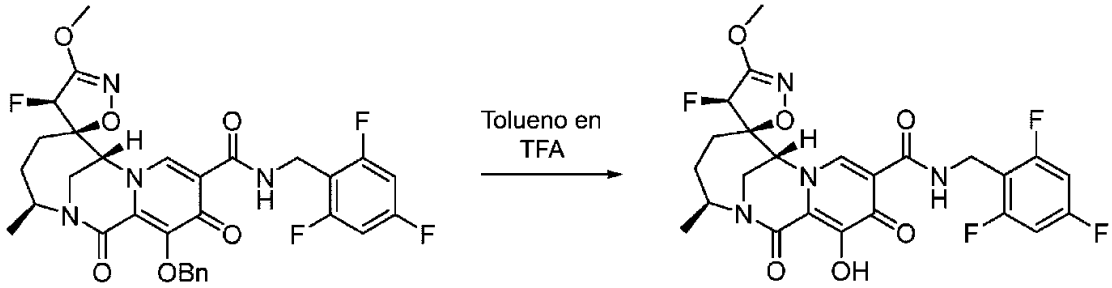
Pico 2: MS (m/z) 629,007 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-4-fluoro-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,4S,5R,7'R)-4-fluoro-12'-hidroxi-3-metoxi-3',-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 27, excepto que se usó (3'S,4S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-fluoro-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-

a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (pico 2), preparada en la Etapa 1, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 539,039 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 54,1 Hz, 1H), 4,87 – 4,78 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 14,5, 5,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 2,16 – 1,88 (m, 3H), 1,73 (dd, J = 15,7, 6,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 87: Preparación de (3'S,4R,5R,7'R)-4'-fluoro-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

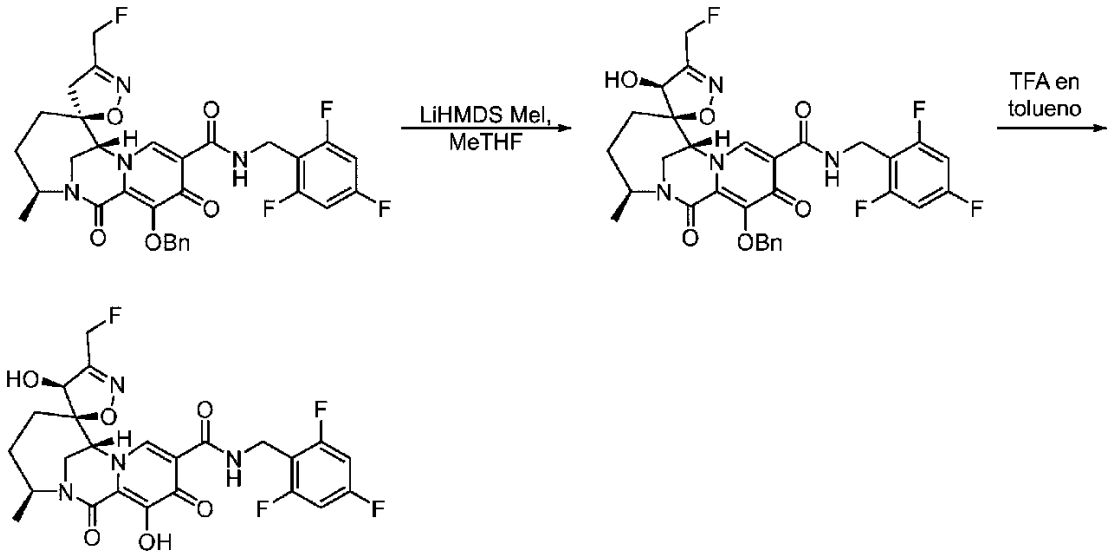


Pico 1

(3'S,4R,5R,7'R)-4-fluoro-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 27, excepto que se usó (3'S,4R,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-4-fluoro-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (pico 2), preparada en la Etapa 1 del Ejemplo 86, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-fluoro-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 539,061 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,70 (dd,

J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,77 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 2,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,03 – 1,97 (m, 2H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

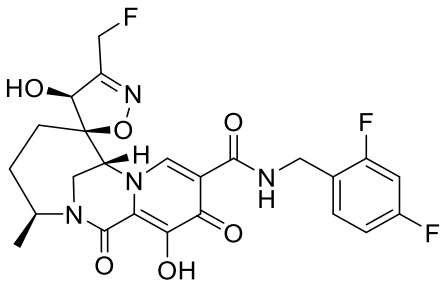
Ejemplo 88: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-3-(fluorometil)-4,12'-dihidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,4S,5R,7'R)-3-(fluorometil)-4,12'-dihidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 31, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro [isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 19, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-

[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y usando 2-metiltetrahidrofurano en lugar de THF como solvente en la Etapa 1. MS (m/z) 539,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,04 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,68 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 16,3, 6,6 Hz, 1H), 2,17 – 1,93 (m, 3H), 1,85 – 1,65 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

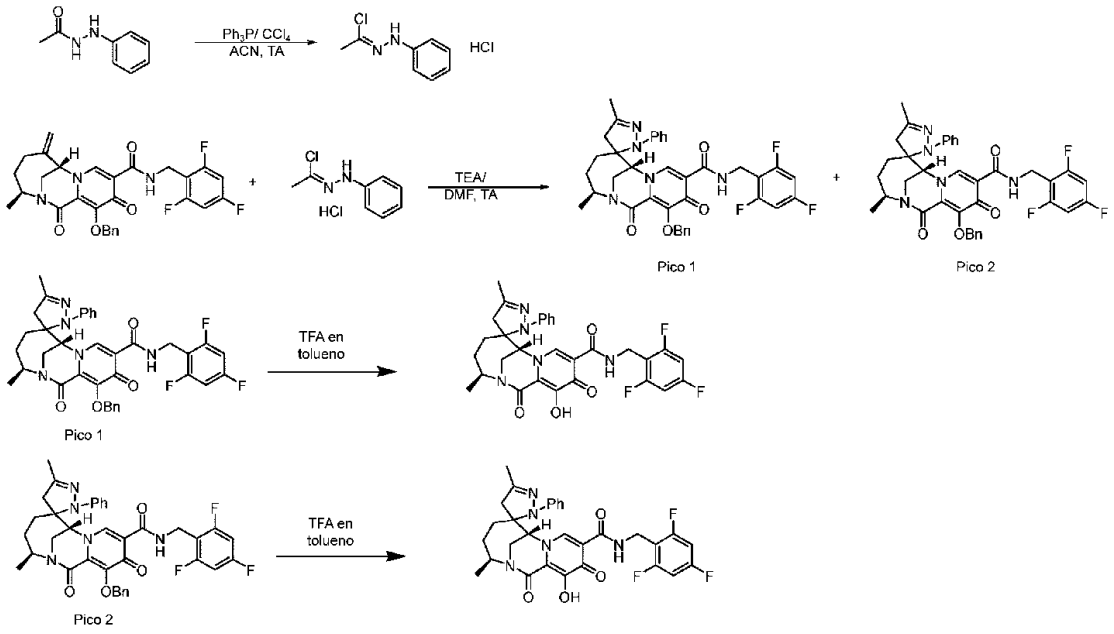
Ejemplo 89: Preparación de (3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-4,12'-dihidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,4S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-4,12'-dihidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 88, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 17, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 521,66 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,58 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz,

2H), 5,45 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 14,4, 7,5 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 14,6, 2,6 Hz, 2H), 2,38 (dd, J = 16,4, 6,7 Hz, 1H), 2,12 (dt, J = 1,4, 6,7 Hz, 1H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,70 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 1,35 (m, 3H).

Ejemplo 90: Preparación de (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro [pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro [pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de cloruro de (Z)-N-fenilacetohidrazonoilo:

En la solución de N'-fenilacetohidrazida (1,195 g, 7,96 mmol) y trifenilfosfina (2,50 g, 9,55 mmol, 1,2 equiv.) en ACN (30 ml), se le añadió tetracloruro de carbono (3,67 g, 23,9 mmol, 3 equiv.) a ta. Después de agitar durante la noche, el solvente se eliminó y el residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2: Preparación de (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N-(2,4,6-trifluorobencil) -1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,7'R)-12'-(benciloxi-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución del Intermedio C (137 mg, 0,255 mmol), en DMF (3 ml) se le añadió cloruro de (Z)-N-fenilacetohidrazonoílo (129 mg, 0,765 mmol) y TEA (258 mg, 2,55 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Pico 1) y (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Pico 2).

Pico 1: MS (m/z) 668,043 $[M-H]^-$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 5H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,95 (dd, J = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 5,45 (dd, J = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 14,4, 2,7 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 14,5, 1,6 Hz, 1H), 2,82 – 2,75 (m, 1H), 2,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Pico 2: MS (m/z) 668,04 $[M-H]^-$., 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 5H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,95 (dd, J = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 5,45 (dd, J = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 14,4, 2,7 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 14,5, 1,6 Hz, 1H), 2,82 – 2,75

(m, 1H), 2,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

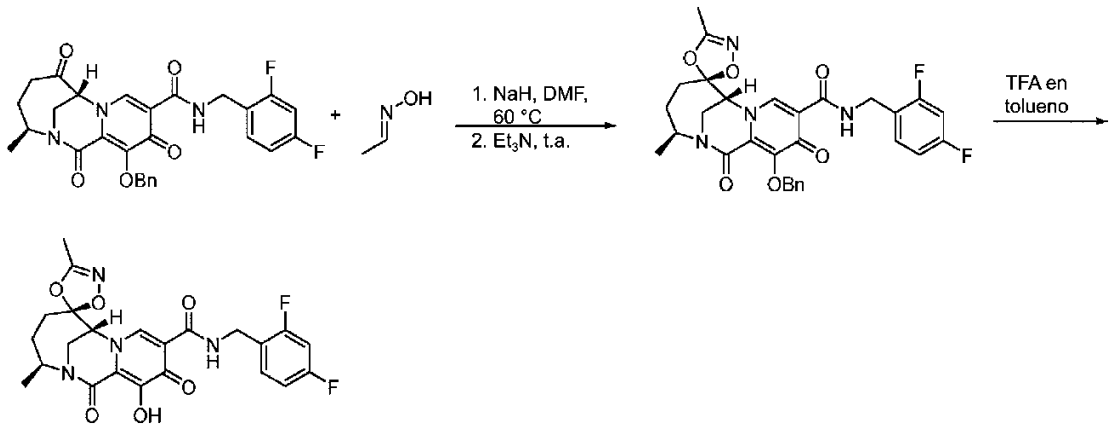
(3'S,7'R)-12'-hidroxi-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 3, excepto que se usó (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Pico 1) en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 578,001 $[M-H]^-$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,27 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,02 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,6, 7,5 Hz, 2H), 5,99 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 5,51 – 5,44 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (dd, J = 14,3, 2,7 Hz, 2H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,22-2,02 (m 1H), 1,93 – 1,83 (m, 3H), 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,7'R)-12'-hidroxi-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 3, excepto que se usó (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3',5-dimetil-1',11'-dioxo-2-fenil-N- (2,4,6-

trifluorobencil)-1',2,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirazol-3,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Pico 2) en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 580,125 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,42 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,71 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 4,62 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,52 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 3H), 2,01 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 1,47 (dd, J = 15,9, 10,5 Hz, 1H), 1,24 – 1,13 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

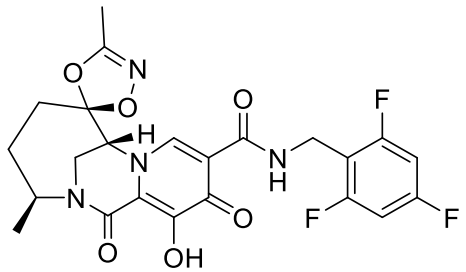
Ejemplo 91: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]dioxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]dioxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la del Ejemplo 1, excepto que se usó (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo

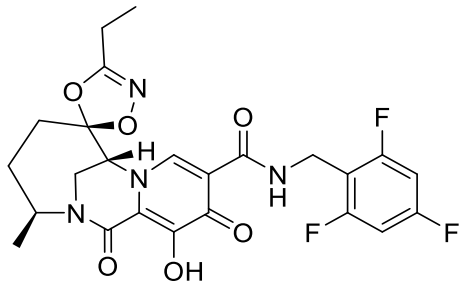
56, en lugar del Intermedio F. MS (m/z) 489,086 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 4,83 – 4,59 (m, 3H), 4,32 (q, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,87 (dd, *J* = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 92: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]dioxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



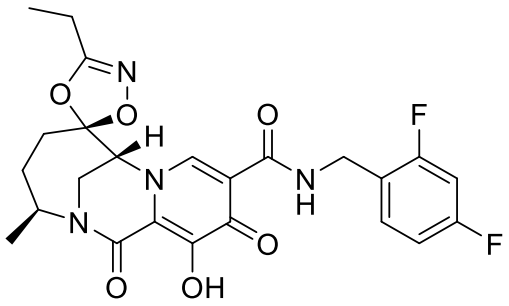
(3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]dioxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 91, excepto que se usó (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, preparado de acuerdo con el Ejemplo 55, en lugar de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 507,15 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,75 – 6,54 (m, 2H), 4,88 – 4,66 (m, 2H), 4,58 (dd, J = 14,5, 5,4 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 1,9 Hz, 1H), 3,83 – 3,60 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,13 – 2,01 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 93: Preparación de (3'S,5R,7'R)-3-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]dioxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



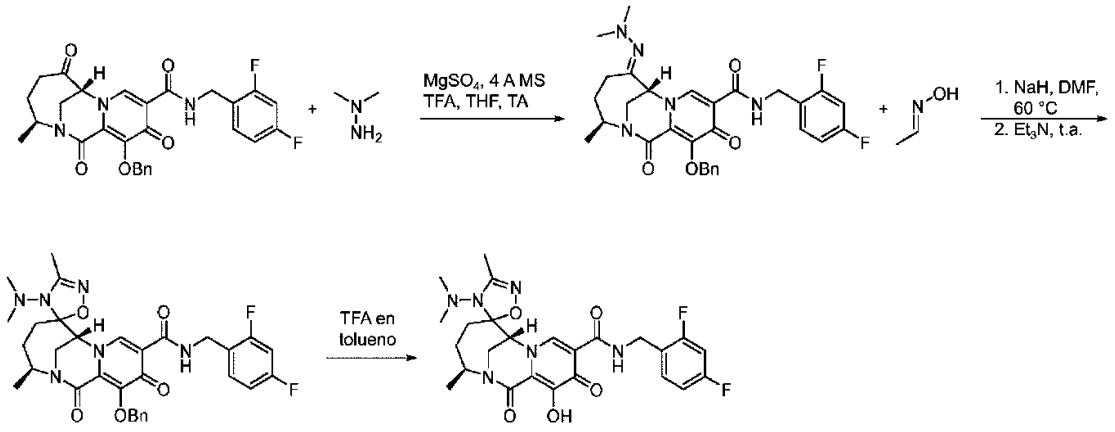
(3'S,5R,7'R)-3-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]dioxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 92, excepto que se usó cloruro de N-hidroxipropionimidoilo en lugar de cloruro de N-hidroxiacetimidoilo. MS (m/z) 521,15 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,35 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,76 (dd, J = 14, 12,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 94: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]dioxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]dioxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 91, excepto que se usó cloruro de N-hidroxipropionimidoilo en lugar de cloruro de N-hidroxiacetimidoilo. MS (m/z) 503,18 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,36 (td, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 4,82 – 4,57 (m, 3H), 4,31 (q, J = 1,9 Hz, 1H), 3,81 – 3,66 (m, 2H), 2,45 (qd, J = 7,5, 5,2 Hz, 2H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,76 (dd, J = 13,9, 12,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 95: Preparación de (3'S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4-(dimetilamino)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

En la mezcla de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (666 mg, 11,3 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 56, y 1,1-dimetilhidrazina (82,3 mg, 1,37 mmol) en THF (3 ml) se añadió $MgSO_4$ (150 mg), tamices moleculares 4A (200 mg) y TFA (0,2 ml) a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 564,205 [M+H]+.

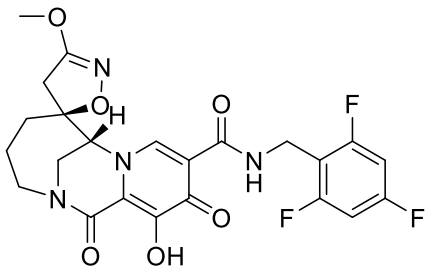
Etapa 2: Preparación de (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-(dimetilamino)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-(dimetilamino)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1, excepto que se usó (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-6-(2,2-dimetilhidrazinelideno)-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida de la Etapa 1 en lugar del Intermedio F. MS (m/z) 621,164 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de (3'S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4-(dimetilamino)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-4-(dimetilamino)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1, excepto que se usó (3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-(dimetilamino)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 531,073 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 8,1, 5,1 Hz, 2H), 4,74 (tt, J = 13,2, 6,3 Hz, 2H), 4,60 (dd, J = 15,3, 5,6 Hz, 1H), 3,85 – 3,78 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 15,3, 3,2 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 99,0 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 2,01 – 1,97 (m, 2H), 1,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

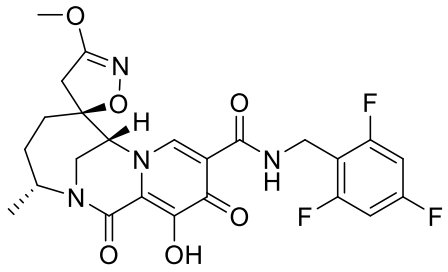
Ejemplo 96: Preparación de (5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida

se sintetizó de manera similar al Ejemplo 36, excepto que se usó bencil (3S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2,4,7-tetrahidroazepin-1-carboxilato en lugar de bencil (3S,7S)-3-(benciloxicarbonilamino)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidroazepina-1-carboxilato. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C23H21F3N4O6, teórico: 506,14, encontrado: 507,182. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 2H), 4,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,22 – 3,88 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (dd, J = 14,9, 1,8 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 13,0, 8,0 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,26 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,43 – 1,29 (m, 1H).

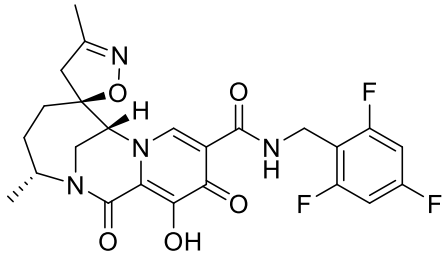
Ejemplo 97: Preparación de (3'R,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'R,5S,7'R)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 36, excepto que bencil (3S,7R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato, preparado de acuerdo con WO2022072520, se usó en lugar de bencilo (3S,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H23F3N4O6, teórico: 520,16, encontrado: 521,148. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,50 (s, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 2H), 4,00

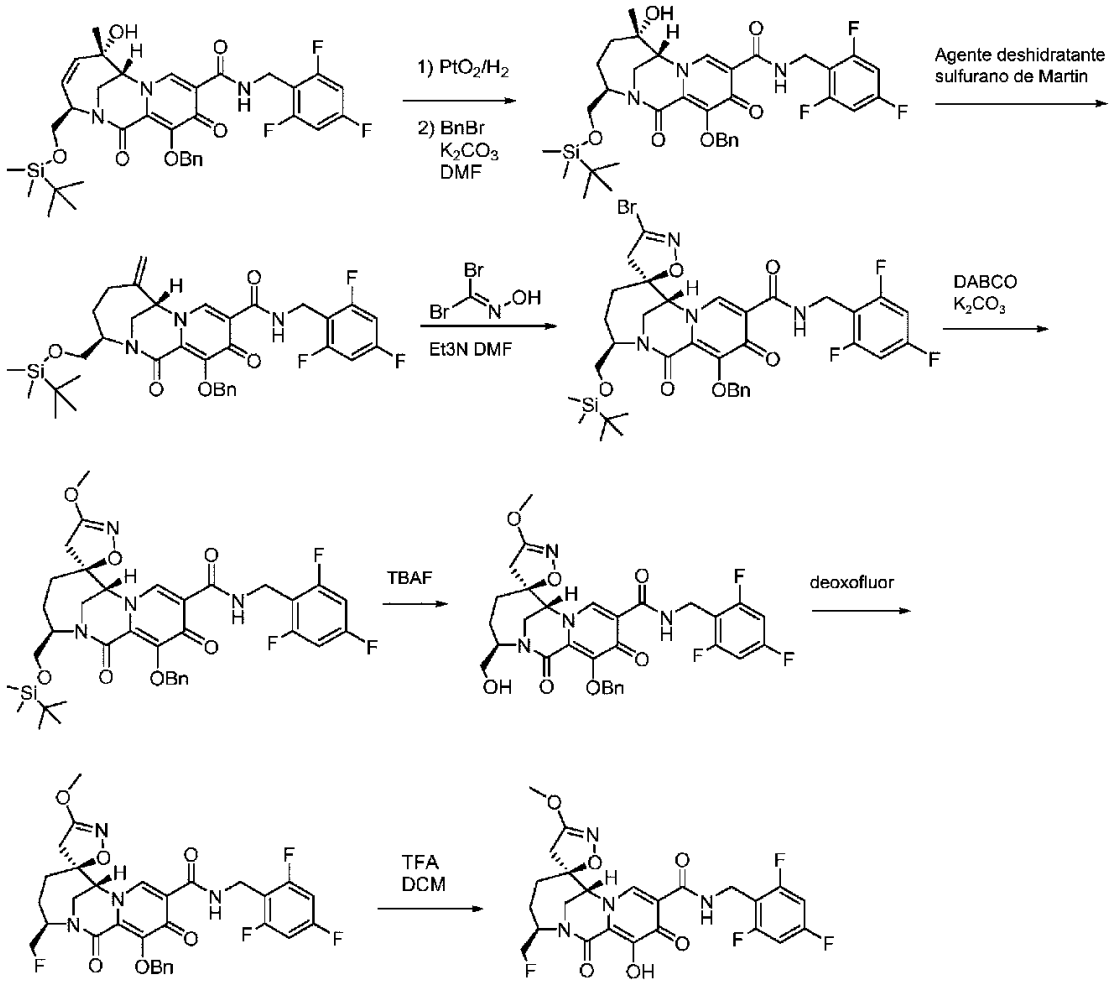
(d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 – 3,73 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,88 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,75 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 98: Preparación de (3'R,5S,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'R,5S,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 3, excepto que se usó bencil (3S,7R)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato, preparado de acuerdo con WO2022072520, en lugar de bencilo (3S,7S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-metil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H23F3N4O5, teórico: 504,16, encontrado: 505,142. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,45 (s, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 4,75 – 4,59 (m, 3H), 4,02 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,87 – 3,73 (m, 2H), 2,91 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 1H), 2,04 (ddd, J = 15,0, 5,7, 3,3 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,93 – 1,79 (m, 2H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 99: Preparación de (3'R,5S,7'R)-3'-(fluorometil)-12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3R,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3R,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (112 mg, 0,164 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió PtO_2 (15 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche bajo atmósfera de H_2. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 ml) y K_2CO_3 (11,6 mg, 0,84 mmol) y se añadió bromuro de bencilo (8,61 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró

y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 686,01 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3R,7S)-12-(benziloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3R,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (97 mg, 0,141 mmol) en tolueno (2,0 ml), se añadió el agente deshidratante sulfurano de Martin (190 mg, 0,382 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 668,45 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (88 mg, 0,132 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió K_2CO_3 (55 mg, 0,395 mmol) y oxima de dibromometanona (53 mg, 0,264 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título.

Etapa 4: Preparación de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) -1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (68 mg, 0,086 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió K_2CO_3 (48 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante la noche, se enfrió hasta ta y se concentró. El residuo se lavó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 740,99 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(hidroximetil)-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (34 mg, 0,046 mmol) en THF (2 ml) se agitó a 0 °C mientras se añadía 1 M TBAF en THF (0,063 ml, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH4Cl sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 627,05 [M+H]+.

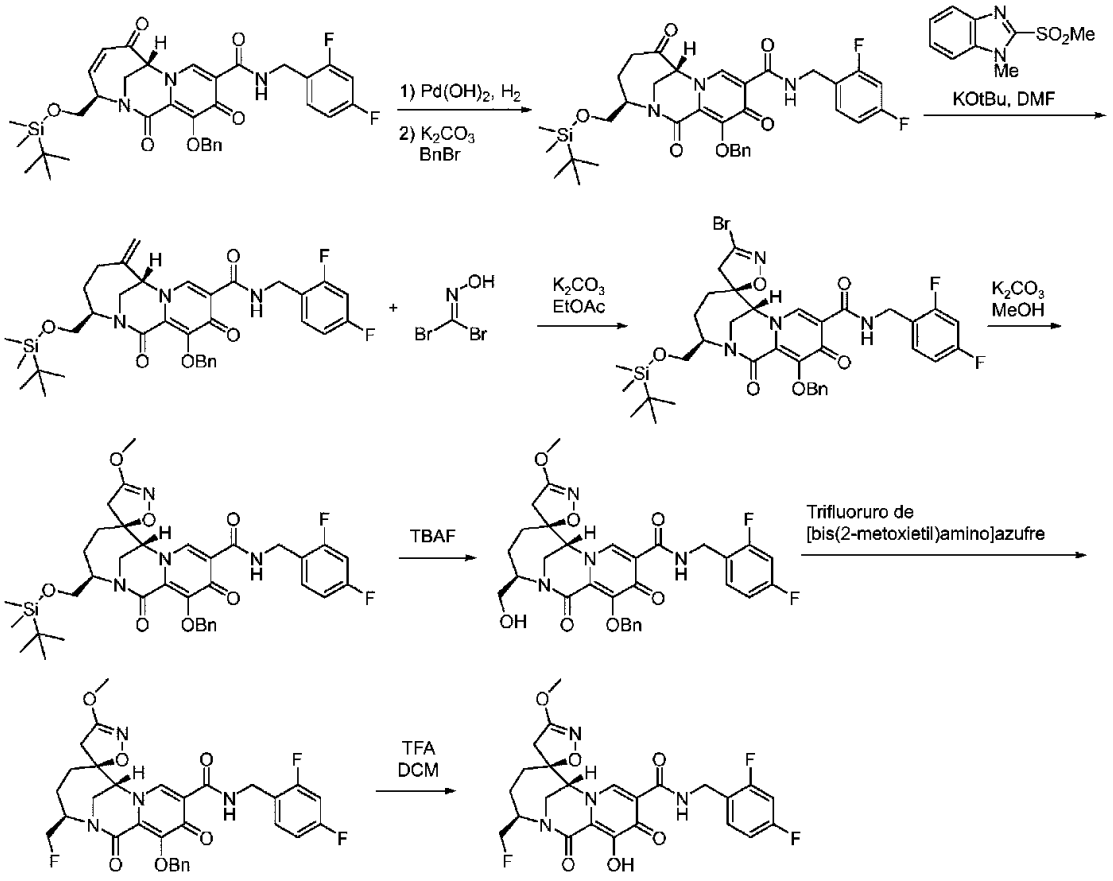
Etapa 6: Preparación de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(fluorometil)-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(hidroximetil)-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (30 mg, 0,048 mmol) en DCM (2 ml) se añadió [bis(2-metoxilo)amino]trifluoruro de azufre (50 % en peso de solución en tolueno, 65 mg, 0,144 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. NaHCO3 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 628,98 [M+H]+.

Etapa 7: Preparación de (3'R,5S,7'R)-3'-(fluorometil)-12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La solución de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(fluorometil)-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (13 mg, 0,021 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 5-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 539,15 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,56 (s, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 4,79 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 15,6 Hz, 4H), 4,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,06 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 15,1, 11,8 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 15,9, 6,6 Hz, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 15,8, 11,8 Hz, 1H).

Ejemplo 100: Preparación de (3'R,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-(fluorometil) -12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3R,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

(3R,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,6,11-trioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (350 mg, 0,539 mmol), preparado de manera similar a las Etapas 1-4 del Ejemplo 54, excepto que se usó 3-(benciloxi)-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo en la Etapa 2, se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió

Pd(OH)2 en carbono (84 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo globo de H_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DMF (3 ml). A la solución se le añadió K_2CO_3 (113 mg, 0,819 mmol) y bromuro de bencilo (74 mg, 0,432 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió agua, después se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 651,93 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

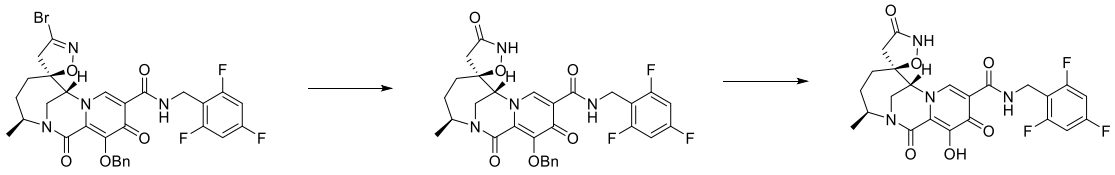
A una solución de (3R,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (352 mg, 0,54 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 1-metil-2-metilsulfonil-benzimidazol (148 mg, 0,70 mmol) y t-butóxido de potasio (152 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó al añadirle lentamente HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 650,01 [M+H]+.

Etapas 3-7: Preparación de (3'R,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-(fluorometil) -12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Este compuesto del título se preparó de manera similar a (3'R,5S,7'R)-3'-(fluorometil)-12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) -1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en el Ejemplo 91, excepto que se usaron (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-

difluorobencil)-6-metilen-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, K_2CO_3 y EtOAc en lugar de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, Et_3N y DMF, respectivamente, en la Etapa 3. MS (m/z): 521,15 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,46 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 – 6,87 (m, 2H), 4,73 – 4,44 (m, 5H), 4,07 – 3,91 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,06 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,31 – 2,12 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 15,7, 11,8 Hz, 1H).

Ejemplo 101: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Síntesis de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

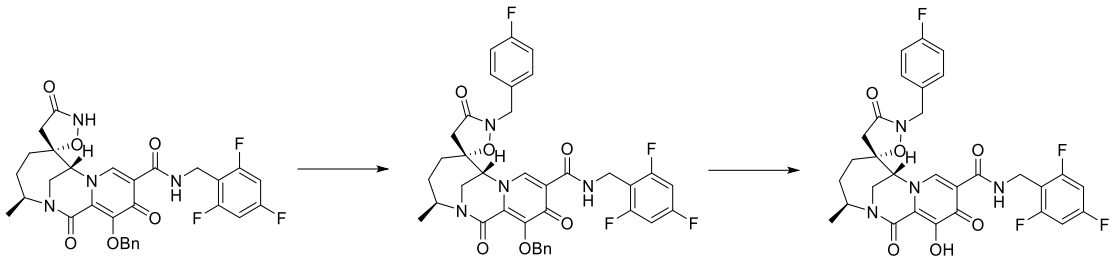
A una mezcla de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (10 mg, 0,0152 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 36, en DMSO (0,3 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 1N (0,1 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se acidificó con TFA (0,2 ml), se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ

10,43 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,30 (m, 3H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 5,34 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,74 (dt, J = 10,9, 6,6 Hz, 1H), 4,70 – 4,58 (m, 2H), 4,52 (q, J = 2,0 Hz, 1H), 3,70 – 3,52 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,48 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,51 (ddd, J = 15,9, 12,0, 1,2 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (9 mg, 0,0152 mmol) se trató con una mezcla de tolueno (0,3 ml) y TFA (0,3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C23H21F3N4O6, teórico: 506,14, encontrado: 507,167. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,42 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,63 – 4,46 (m, 3H), 3,71 (qd, J = 15,0, 2,3 Hz, 2H), 2,71 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,47 – 2,30 (m, 1H), 1,97 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 1,90 – 1,65 (m, 2H), 1,34 (dd, J = 15,8, 11,6 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 102: Preparación de (3'S,5R,7'R)-2-(4-fluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

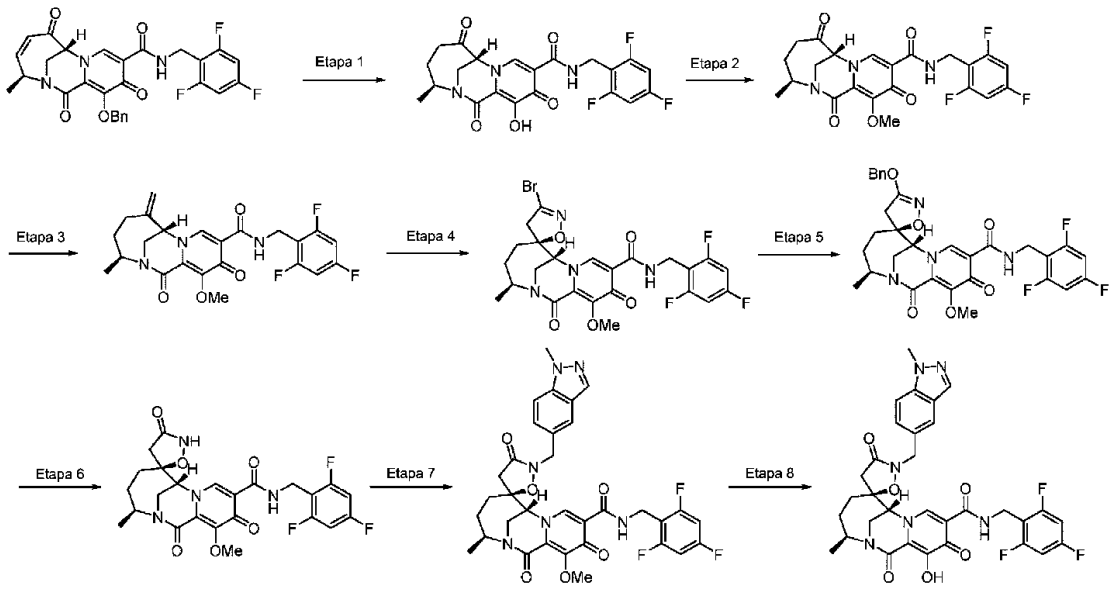
A una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,0335 mmol), preparada de manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 101, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 36, en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, en DMF (0,5 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno (7,6 mg, 0,0402 mmol), K_2CO_3 (13,9 mg, 0,101 mmol) y KI (1,67 mg, 0,04 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 110 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta ta, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C37H32F4N4O6, teórico: 704,23, encontrado: 705,062.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5R,7'R)-2-(4-fluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-2-(4-fluorobencil)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-

a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se trató con una mezcla de tolueno (0,3 ml) y TFA (0,3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C30H26F4N4O6, teórico: 614,18, encontrado: 615,147. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 5,05 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,86 – 4,82 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,63 (dt, J = 10,5, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,91 – 3,77 (m, 2H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,10 (dq, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 14,7, 7,7 Hz, 1H), 1,51 (dt, J = 15,1, 11,2 Hz, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 103: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

A una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (6,0 g,

11,2 mmol) en una mezcla de EtOH (200 ml) y EtOAc (70 ml) se le añadió Pd(OH)2/C al 20 % (50 % en peso de agua, 1800 mg). La mezcla resultante se desgasificó y se lavó con nitrógeno tres veces, y después se desgasificó y se lavó con hidrógeno tres veces antes de que se hidrogenara bajo un globo de hidrógeno durante la noche. Después, la reacción se desgasificó y se lavó con nitrógeno, se diluyó con DCM (100 ml) y EtOAc (100 ml), se agitó durante 30 min, se filtró y se concentró, se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI+ (m/z): 496,152 $[M+H+2MeOH-H_2O]^+$.

Etapa 2: Preparación de (3S,7R)-12-metoxi-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3S,7R)-12-hidroxi-3-metil-1,6,11-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil) -1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida de la Etapa 1 en DMF (55 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (3081 mg, 22,3 mmol) y yodometano (1,9 g, 13,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se filtró después a través de celite, se enjuagó con DMF (12 ml) y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS-ESI+ (m/z): 482,206 $[M+H+H_2O]^+$.

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

La solución de DMF de la Etapa 2 se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió 1-metil-2-metilsulfonil-bencimidazol (2,7 g, 12,8 mmol) seguido de terc-butóxido de potasio (2,88 g, 25,7 mmol). Después, la mezcla resultante se retiró del baño de agua y se agitó durante 1,5 h. Después, la reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl 0,5 N (40 ml) lentamente, se extrajo con EtOAc (3x), la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato

sódico, se filtró y se concentró, se purificó por cromatografía de fase normal. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C23H22F3N3O4, teórico: 461,16, encontrado: 462,192.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-bromo-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El compuesto del título se preparó de manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 36, excepto que se usó (3S,7S)-12-metoxi-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida en lugar de (3S,7S)-12-(benciloxi)-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H22BrF3N4O5, teórico: 582,07, encontrado: 583,140.

Etapa 5: Preparación de (3'S,5S,7'R)-3-(benciloxi)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-3-bromo-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (2,4 g, 4,11 mmol) en DMF (8,0 ml) se le añadió alcohol bencílico (2,22 g, 20,6 mmol) y carbonato de potasio (3,4 g, 24,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H29F3N4O6, teórico: 610,20, encontrado: 611,129.

Etapa 6: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-3-(benciloxi)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (1,4 g, 2,29 mmol) se trató con una mezcla de tolueno (10 ml) y TFA (10 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (10 ml) y se concentró (repetir 2x). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H23F3N4O6, teórico: 520,16, encontrado: 521,202.

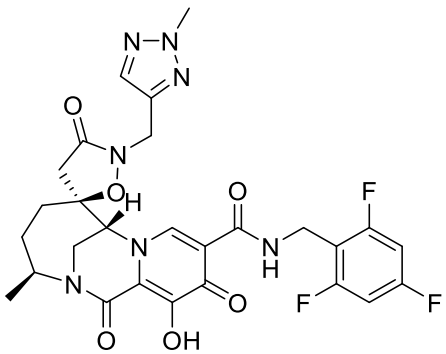
Etapa 7: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,0384 mmol) se añadió 5-(bromometil)-1-metil-indazol (11,2 mg, 0,05 mmol), carbonato de potasio (15,9 mg, 0,115 mmol) y KI (1,91 mg, 0,0115 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 110 °C por 1 hora antes de enfriarla hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se usó sin purificación adicional.

Etapa 8: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

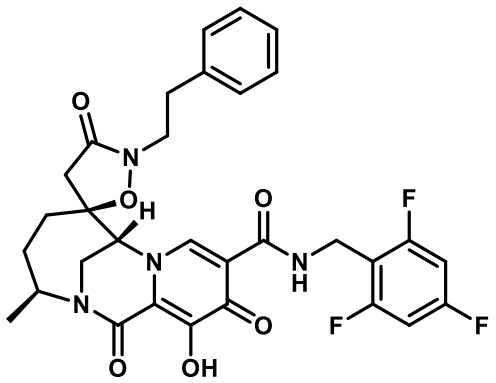
(3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida cruda de la Etapa 7 se disolvió en DMF (0,5 ml), se trató con LiCl (16,3 mg, 0,384 mmol) y se calentó a 110 °C durante 5 h. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con DMF (0,1 ml), se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C32H29F3N6O6, teórico: 650,21, encontrado: 651,319. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,04 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 5,03 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,72 – 4,65 (m, 2H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,02 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,39 (ddd, J = 15,9, 9,9, 3,1 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 104: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 4-(bromometil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C27H26F3N7O6, teórico: 601,533, encontrado: 602,231. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 4,96 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 2H), 4,74 – 4,57 (m, 3H), 4,18 (s, 3H), 3,82 – 3,76 (m, 2H), 2,99 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 16,0, 5,9 Hz, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 1,55 – 1,42 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

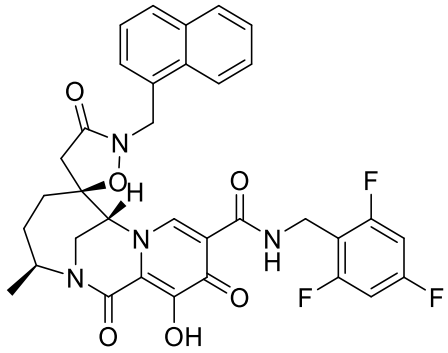
Ejemplo 105: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-fenetil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-fenetil-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 2-bromoetilbenceno en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H29F3N4O6, teórico: 610,20, encontrado: 611,311; 1H NMR (400 MHz,

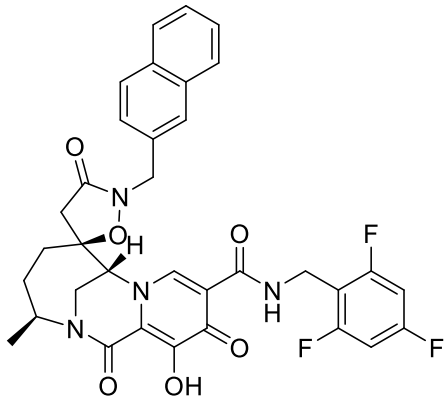
CD3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,41 – 7,20 (m, 5H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 4,75 – 4,58 (m, 3H), 4,30 (s, 1H), 4,04 – 3,88 (m, 2H), 3,69 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 17,0, 5,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,50 (dd, J = 16,2, 11,2 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 106: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-(naftaleno-1-ilmetilo)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



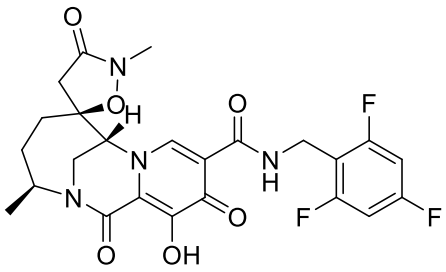
(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-(naftaleno-1-ilmetilo)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 1-(bromometil)naftaleno en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C34H29F3N4O6, teórico: 646,20, encontrado: 647,247. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 2H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 5,44 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 2H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 15,1, 2,7 Hz, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,03 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 1H), 1,27 – 1,15 (m, 1H), 1,09 – 1,02 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 107: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-(naftaleno-2-ilmetilo)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



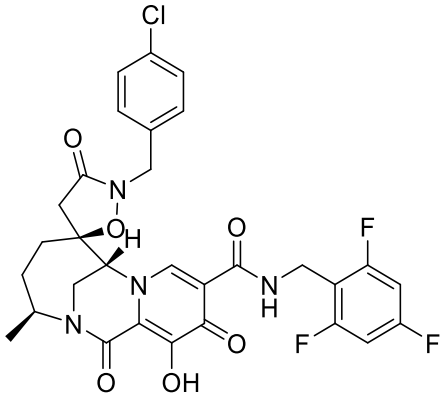
(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-(naftaleno-2-ilmetilo)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 2-(bromometil)naftaleno en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C34H29F3N4O6, teórico: 646,20, encontrado: 647,24. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 4H), 7,58 – 7,48 (m, 3H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 5,11 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 3H), 4,52 (dt, J = 10,2, 6,8 Hz, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,07 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 15,3, 6,2 Hz, 1H), 1,57 – 1,33 (m, 3H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 108: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-2,3'-dimetil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



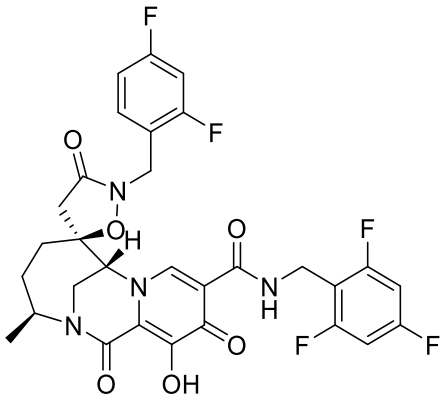
(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-2,3'-dimetil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó yodometano en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H23F3N4O6, teórico: 520,16, encontrado: 521,219. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,52 (s, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 3H), 3,94 – 3,78 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,85 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 109: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(4-clorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-2-(4-clorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 1-(bromometil)-4-cloro-benceno en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C30H26ClF3N4O6, teórico: 630,15, encontrado: 631,133. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 4H), 6,97 – 6,85 (m, 2H), 4,92 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,54 (m, 5H), 3,85 – 3,64 (m, 2H), 3,03 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,51 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,78 – 1,56 (m, 2H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

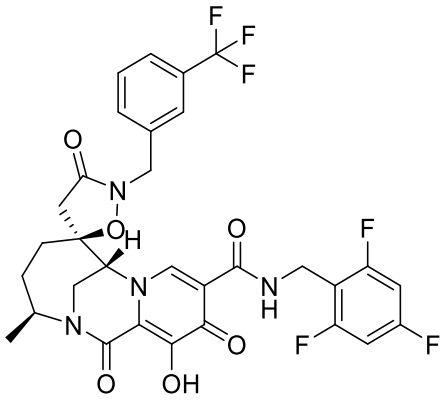
Ejemplo 110: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-2-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 1-(bromometil)-2,4-difluoro-benceno en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C30H25F5N4O6, teórico: 632,17, encontrado: 633,105. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,52 (q, J = 8,9, 8,3 Hz, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 4,99 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,57 (m, 5H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,04 (d, J =

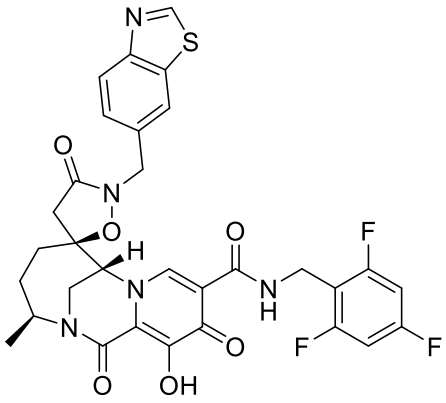
16,7 Hz, 1H), 2,49 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,70 (dt, J = 13,8, 6,5 Hz, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 111: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-(3-(trifluorometil)bencilo)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



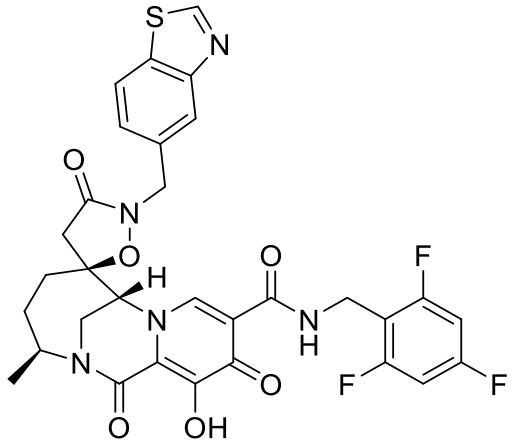
(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-(3-(trifluorometil)bencilo)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H26F6N4O6, teórico: 664,18, encontrado: 665,138. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,76 – 7,58 (m, 4H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 5,07 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 4H), 4,60 (dt, J = 10,3, 7,2 Hz, 1H), 3,84 – 3,65 (m, 2H), 3,09 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 15,1, 6,4 Hz, 1H), 1,73 – 1,52 (m, 2H), 1,43 (ddd, J = 16,1, 10,6, 2,3 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 112: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



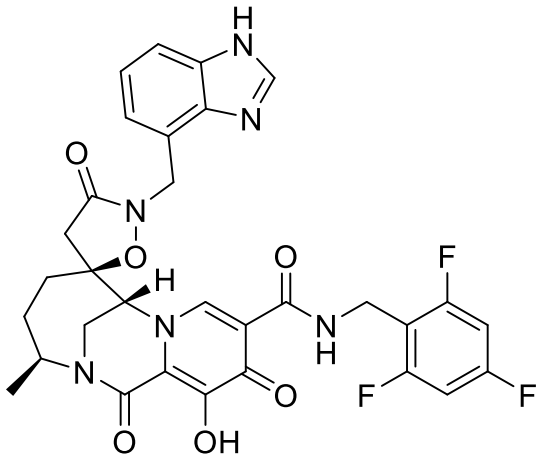
(3'S,5S,7'R)-2-(benzo[d]tiazol-6-ilmetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 6-(bromometil)benzo[d]tiazol en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. MS (m/z) 654,186 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,59-7,51(d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,92 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 4,32 (s, 1H), 3,59 (t, J = 2,3 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 15,7, 6,2 Hz, 1H), 1,81 – 1,57 (m, 2H), 1,53 – 1,39 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 113: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(benzo[d]tiazol-5-ilmetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



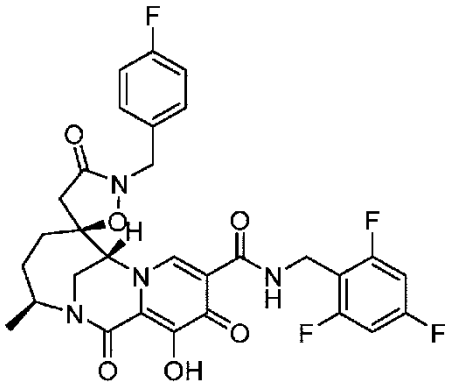
(3'S,5S,7'R)-2-(benzo[d]tiazol-5-ilmetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 5-(bromometil)benzo[d]tiazol en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. MS (m/z) 654,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,92 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 4,32 (s, 1H), 3,59 (t, J = 2,3 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 15,7, 6,2 Hz, 1H), 1,81 – 1,57 (m, 2H), 1,53 – 1,39 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 114: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 4-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. MS (m/z) 637,21 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,48 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,66 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,97 (d, J = 31,5 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 4H).

Ejemplo 115: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(4-fluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-3-((4-fluorobencil)oxi)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



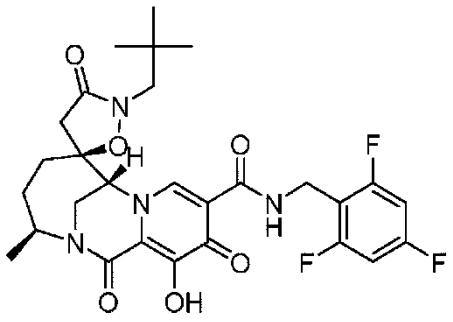
Pico 1

(3'S,5S,7'R)-2-(4-fluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-3-((4-fluorobencil)oxi)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizaron de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 1-(bromometil)-4-fluoro-benceno en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. Después de la cromatografía de fase inversa, se obtuvo el compuesto del título.

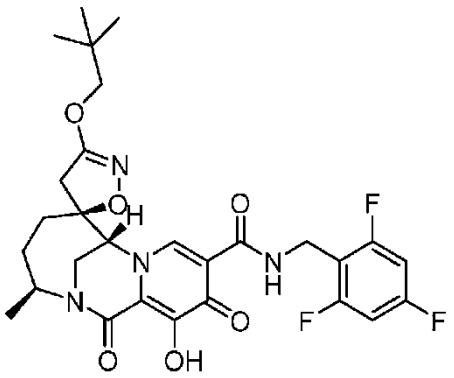
Pico 1: LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C30H26F4N4O6, teórico: 614,18, encontrado: 615,146. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,19 – 7,10 (m, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,71 – 4,53 (m, 5H), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,03 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,50 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,74 – 1,55 (m, 2H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 116: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-neopentilo-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a[1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-

(neopentiloxi)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Pico 1



Pico 2

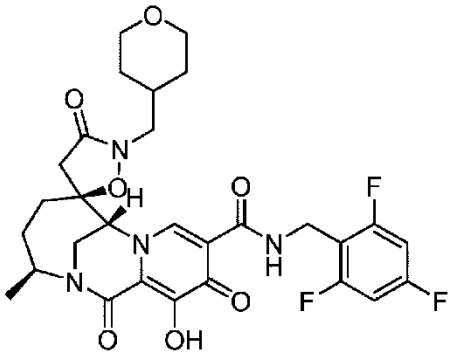
(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-neopentilo-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a[1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(neopentiloxi)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizaron de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 1-bromo-2,2-dimetil-propano en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. Después de la cromatografía de fase inversa, se obtuvieron los compuestos del título.

Pico 1: LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C28H31F3N4O6, teórico: 576,22, encontrado: 577,131. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,55 (s, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 4,80 – 4,60 (m, 4H), 3,89 – 3,77 (m, 2H), 3,50 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 2,92 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 16,0, 6,1 Hz, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H).

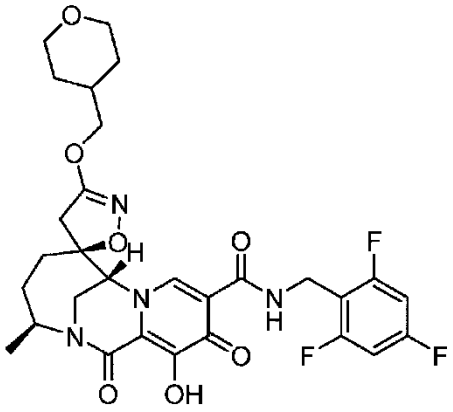
Pico 2: LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C28H31F3N4O6, teórico: 576,22, encontrado: 577,002. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 4,74 – 4,63 (m, 4H),

3,93 – 3,75 (m, 4H), 3,08 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,12 – 1,90 (m, 3H), 1,53 (dd, J = 15,6, 11,0 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Ejemplo 117: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Pico 1



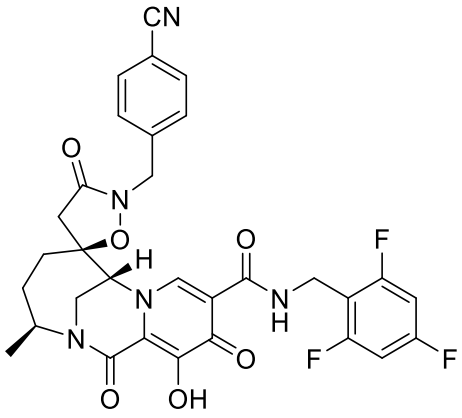
Pico 2

(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizaron de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 4-(bromometil)tetrahidropirano en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. Después de la purificación mediante cromatografía de fase inversa, se obtuvieron los compuestos del título.

Pico 1: LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C29H31F3N4O7, teórico: 604,21, encontrado: 605,224. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,56 (s, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 3H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 14,5, 7,5 Hz, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 3H), 2,95 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,20 – 1,89 (m, 4H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Pico 2: LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C29H31F3N4O7, teórico: 604,21, encontrado: 605,191. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,69 (s, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 4,78 – 4,61 (m, 4H), 4,03 – 3,79 (m, 7H), 3,50 – 3,38 (m, 2H), 3,03 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 5H), 1,72 – 1,47 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

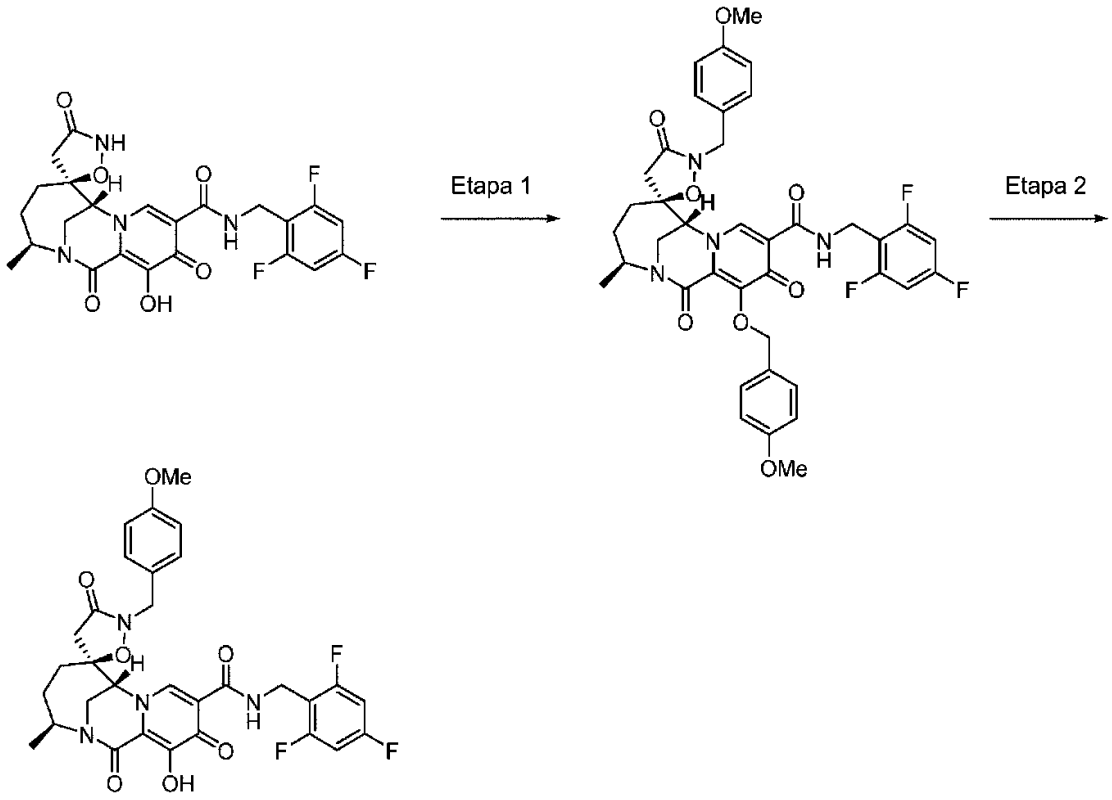
Ejemplo 118: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(4-cianobencilo)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-2-(4-cianobencilo)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 4-(bromometil)benzonitrilo en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol y se omitió el yoduro de

potasio en la Etapa 7. MS (m/z): 622,2 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 4,92 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,72 – 3,56 (m, 2H), 2,76 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,62 (dt, J = 15,2, 11,3 Hz, 1H), 1,52 – 1,40 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 119: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-2-(4-metoxibencilo)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



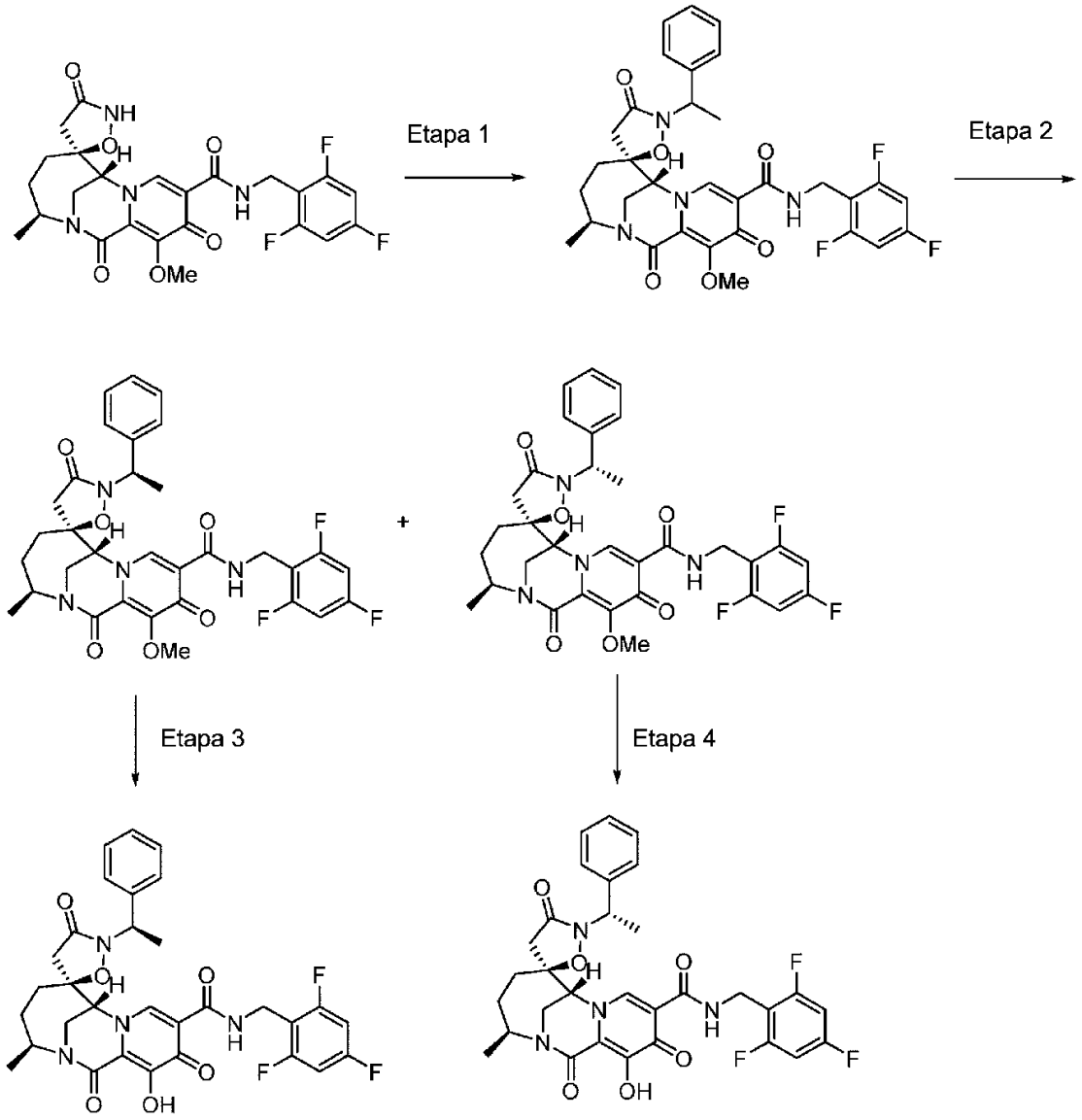
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(4-metoxibencilo)-12'-((4-metoxibencilo)oxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La mezcla de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (40,0 mg, 0,079 mmol), 1-(bromometil)-4-metoxi-benceno (41,3 mg, 0,205 mmol), carbonato de potasio (65,4 mg, 0,474 mmol) y yoduro de potasio (3,93 mg, 0,0237 mmol) en DMF (0,5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió después a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-2-(4-metoxibencilo)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El crudo (3'S,5S,7'R)-2-(4-metoxibencil)-12'-((4-metoxibencil)oxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida cruda de la Etapa 1 se trató con una mezcla de tolueno (0,2 ml) y TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 3 H. La reacción se concentró, redisolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-2-(4-metoxibencil)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H29F3N4O7, teórico: 626,20, encontrado: 627,192. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,52 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00 – 6,87 (m, 4H), 4,87 – 4,80 (m, 1H), 4,71 – 4,52 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,00 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,55 (m, 2H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 120: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((R)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((S)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-(1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-(1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 1-bromoetilbenceno en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. El producto se purificó mediante cromatografía en fase normal para obtener una mezcla de diastereómeros. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C32H31F3N4O6, teórico: 624,60, encontrado: 625,274.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((R)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((S)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

El par diastereoisómero obtenido en la Etapa 1 se sometió a separación quiral SFC usando una columna AD-H y eluyendo con EtOH/TFA al 50 % para obtener el Pico 1 y el Pico 2, (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((R)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((S)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((R)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

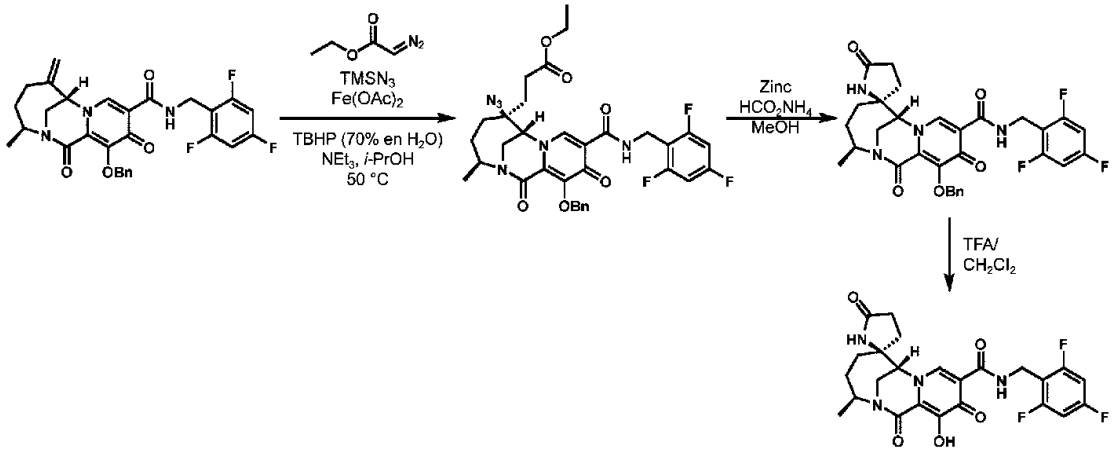
(3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((R)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,040 g, 0,064 mmol) se trató con LiCl (0,027 g, 0,64 mmol, 10 equiv.) en DMF (0,5 ml) a 100 °C durante 5 h, se enfrió hasta ta y se purificó por cromatografía de fase inversa para obtener el compuesto del título. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H29F3N4O6, teórico: 610,58, encontrado: 611,233. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,47 – 7,30 (m, 3H), 6,90 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,47 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 3H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,93 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((S)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-((S)-1-feniletil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,027 g, 0,043 mmol) se trató con LiCl (0,018 g, 0,43 mmol, 10 equiv.) en DMF (0,5 ml) a 100 °C durante 5 h, se enfrió hasta ta, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el compuesto del título. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H29F3N4O6, teórico: 610,58, encontrado: 611,302. 1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,90 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,37 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,65 – 4,52 (m, 2H), 4,46 (dt, J = 9,8, 6,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 3,66 (dd,

J = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,65 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,60 – 1,42 (m, 2H), 1,33 – 1,20 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 121: Síntesis de (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidina-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de propanoato de etilo 3-((3S,6S,7R)-6-azido-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il:

Una suspensión del Intermedio C (80 mg, 0,15 mmol) y acetato de hierro(II) (2,6 mg, 0,015 mmol, 0,1 equiv.) en i-PrOH (2,2 ml) se roció con argón y después se trató con trietilamina (42 ul, 0,30 mmol, 2 equiv.), azidotrimetilsilano (40 ul, 0,30 mmol, 2 equiv.), diazoacetato de etilo (36 ul, 0,30 mmol, 2 equiv.) e hidroperóxido de terc-butilo (60 ul, 0,45 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se roció adicionalmente con argón durante ~5 minutos, después se selló y se calentó a 50 °C. Se añadieron porciones adicionales de acetato de hierro(II) (0,1 equiv.), trietilamina (2 equiv.), azidotrimetilsilano (2 equiv.), diazoacetato de etilo (2 equiv.) e hidroperóxido de terc-butilo (3 equiv.) a las 24 horas, en el día 4 y en el día 5. Después de 6 días, la mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 667,04 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidina-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

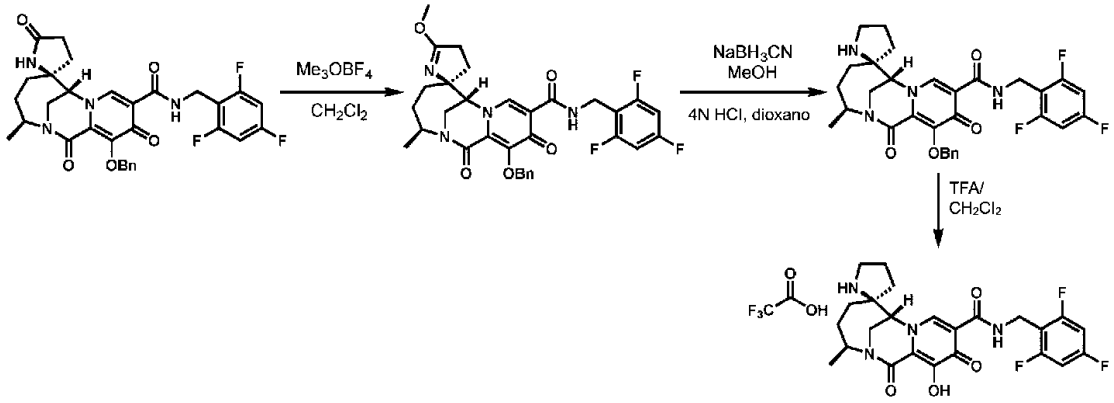
Una solución de 3-((3S,6S,7R)-6-azido-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)propanoato (35 mg, 0,053 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con zinc (0,014 g, 0,21 mmol, 4 equiv.) y formiato de amonio (20 mg, 0,32 mmol, 6 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con cloruro de amonio saturado y después se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 595,04 [M+H]+.

Etapa 3: Síntesis de (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidina-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (8,0 mg, 0,013 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN en agua al 0-

100 % con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un único diastereómero. MS (m/z) 505,16 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,74 – 6,60 (m, 2H), 4,75 (dt, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 15,3, 2,7 Hz, 1H), 2,52 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,18 (dt, J = 13,5, 8,7 Hz, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,75 (dd, J = 15,3, 6,9 Hz, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 15,3, 12,0 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 122: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',3,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirrol-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',5,11'-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (4,0 mg, 0,007 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 121, en DCM se trató con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,3 mg, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó

con salmuera y se extrajo en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título que se transportó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z) 609,11 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

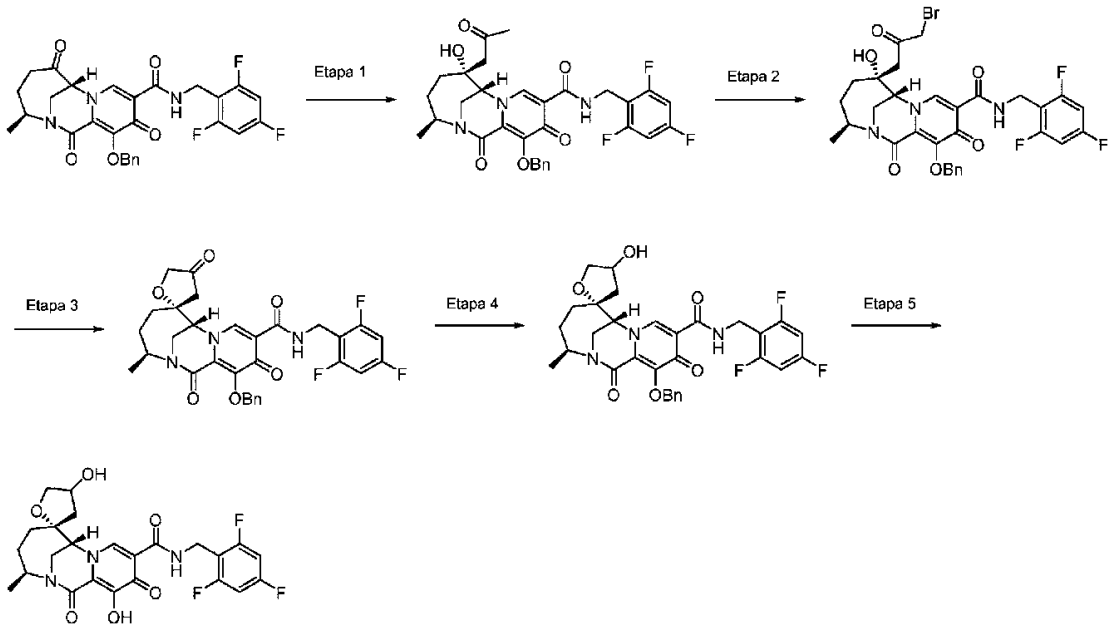
Una solución de crudo (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',3,4,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[pirrol-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida de la Etapa 1 en MeOH se trató con una pequeña punta de pipeta de verde de bromocresol y cianoborohidruro de sodio (0,8 mg, 0,013 mmol, 2 equiv.) seguido de la adición cuidadosa gota a gota de HCl/dioxano hasta que persistió primero un cambio de color de azul a amarillo. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo en EtOAc, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN al 0-100 % en agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 581,10 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[pirrolidin-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida de la Etapa 2 en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN en agua al 0-100 % con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título como un único diastereómero. MS (m/z) 491,17 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 10,43 (s,

1H), 8,53 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,80 – 4,55 (m, 4H), 4,06 – 3,77 (m, 2H), 3,69 – 3,51 (m, 2H), 2,36 – 1,88 (m, 5H), 1,79 – 1,50 (m, 3H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 123: Preparación de (2R,3'S,7'R)-4,12'--dihidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,4',5,5',11'-hexahidro-3H,3'H,7'H-espiro[furan-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

A una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (200 mg, 0,371 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 55, en THF (5,0 ml) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió isopropeniloxi(trimetil)silano (241 mg, 1,85 mmol) seguido de 1,0 N TBAF en THF (0,371 ml, 0,371 mmol) por goteo. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. Después, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H30F3N3O6, teórico: 597,21, encontrado: 598,183.

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

A una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-6-(2-oxopropil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (182 mg, 0,305 mmol) en MeOH (3,0 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota bromuro (73,1 mg, 0,915 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se retiró del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H29BrF3N3O6, teórico: 675,12, encontrado: 676,147. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10,43 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 6,71 – 6,54 (m, 2H), 5,72 – 5,60 (m, 1H), 5,20 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 3,11 – 2,92 (m, 2H), 2,78 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,70 – 1,48 (m, 2H), 1,37 – 1,30 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',4,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,4',5,5',11'-hexahidro-3H,3'H,7'H-espiro[furan-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-(3-bromo-2-oxopropil)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (72 mg, 0,106 mmol) en THF (0,9 ml) a 0 °C se le añadió DBU (19,4 mg, 0,128 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos antes de inactivarla con 1N HCl. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H28F3N3O6, teórico: 595,19, encontrado: 596,073.

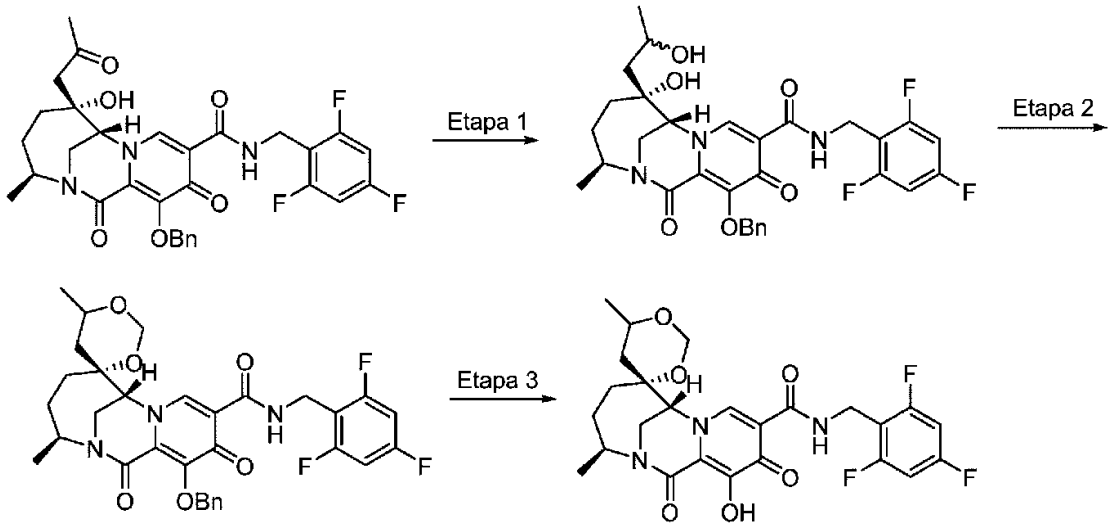
Etapa 4: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,4',5,5',11'-hexahidro-3H,3'H,7'H-espiro[furan-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',4,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,4',5,5',11'-hexahidro-3H,3'H,7'H-espiro[furan-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (5 mg, 0,008 mmol) en MeOH (0,5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (0,3 mg, 0,0084 mmol). Después de diez minutos, la reacción se inactivó con AcOH y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y liofilizaron.

Etapa 5: Preparación de (2R,3'S,7'R)-4,12'--dihidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,4',5,5',11'-hexahidro-3H,3'H,7'H-espiro[furan-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-4-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4,4',5,5',11'-hexahidro-3H,3'H,7'H-espiro[furan-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida de la Etapa 4, se trató con tolueno (0,1 ml) y TFA (0,1 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción después se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el producto del título. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H24F3N3O6, teórico: 507,16, encontrado: 508,183. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,27 (s, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 4,72 – 4,59 (m, 4H), 4,34 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 3,82 – 3,64 (m, 3H), 2,30 (dd, J = 13,5, 6,6 Hz, 1H), 2,09 (dt, J = 13,5, 5,8 Hz, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,56 (dt, J = 15,2, 11,2 Hz, 1H), 1,36 (dd, J = 14,9, 11,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 124: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-3',6-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

A una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-6-(2-oxopropil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (25 mg, 0,0418 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 123, en MeOH (1,0 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (1,59 mg, 0,0418 mmol). Después de diez minutos, la reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H32F3N3O6, teórico: 599,22, encontrado: 600,200.

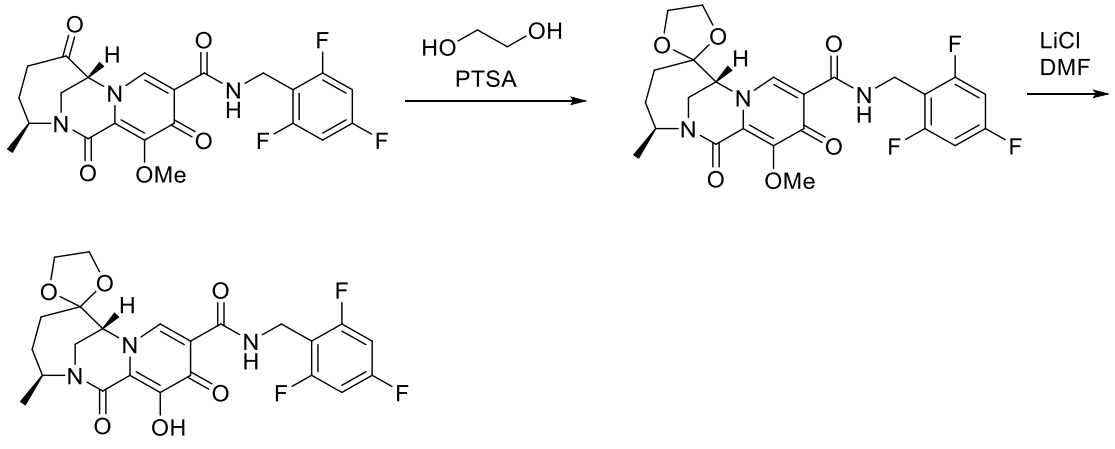
Etapa 2: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-3',6-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(2-hidroxipropil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (11 mg, 0,0183 mmol) en tolueno (0,3 ml), a temperatura ambiente, se le añadió paraformaldehído (18,17 mg, 0,202 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (2,53 mg, 0,01 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se redisolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones que contenían producto se agruparon y liofilizaron.

Etapa 3: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-3',6-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-3',6-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida de la Etapa 2 se disolvió en DMF (0,2 ml) y se trató con cloruro de litio (7,7 mg, 0,183 mmol) a 100 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-3',6-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. LCMS-ESI+ (m/z): calculada H+ para C25H26F3N3O6, teórico: 521,18, encontrado: 522,213. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,00 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,95 – 4,90 (m, 2H), 4,75 – 4,61 (m, 3H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 3,86 – 3,70 (m, 2H), 2,22 (dd, J = 14,5, 2,9 Hz, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 1H), 1,72 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 1H), 1,59 (dd, J = 14,5, 11,6 Hz, 2H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 1,30 (dd, J = 7,6, 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 125: Preparación de (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



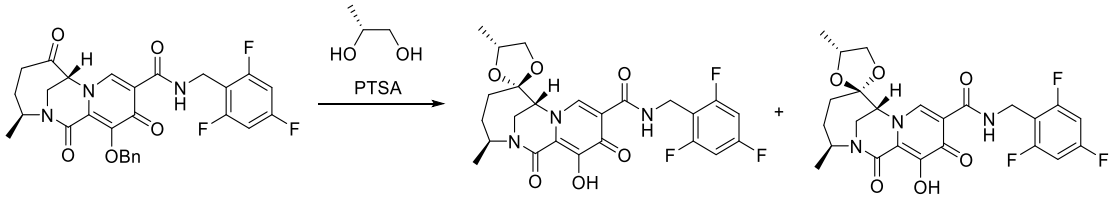
Etapa 1: Preparación de (3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una mezcla de (3S,7R)-12-metoxi-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (20 mg, 0,043 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 103, en tolueno (2 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (2 mg, 0,0086 mmol) y 1,2-etanodiol (8,4 mg, 0,13 mmol). A la mezcla se le añadió una pequeña cantidad de $MgSO_4$ anhidro. La mezcla de reacción se agitó a 100 ℃ durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con ACN/ H_2O al 5-100 %. MS (m/z) 508,17 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La solución de (3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (2,0 mg, 0,0039 mmol) y LiCl (1,67 mg, 0,094 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con ACN/ H_2O al 5-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 494,14 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,37 (s, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 4,73 – 4,59 (m, 3H), 4,32 (q, J = 2,0 Hz, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 7,1, 5,0 Hz, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,76 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 2,00 (dtd, J = 15,3, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 1,86 (dt, J = 15,2, 11,3 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 15,3, 7,2 Hz, 1H), 1,39 (ddd, J = 15,5, 11,8, 1,3 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 126: Preparación de (2R,3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (2S,3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

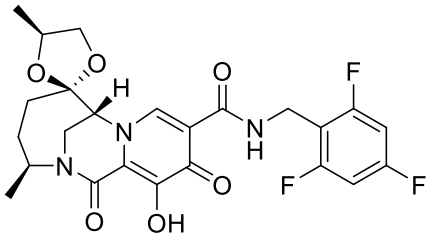


A una mezcla de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (50 mg, 0,093 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 55, en tolueno (2 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (35,3 mg, 0,185 mmol) y (R)-(-)-1,2-propanodiol (21,2 mg, 0,278 mmol). A la mezcla se le añadió una pequeña cantidad de $MgSO_4$. La mezcla de reacción se agitó a 95 ℃ durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener los dos compuestos del título.

Pico 1: MS (m/z): 508,24 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,47 (s, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 4,72 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 2H), 4,32 – 4,19 (m, 3H), 3,83 – 3,70 (m, 2H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,90 – 1,72 (m, 2H), 1,41 – 1,29 (m, 4H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

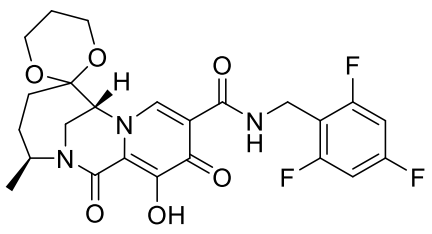
Pico 2: MS (m/z): 508,21 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,38 (s, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 4,76 – 4,59 (m, 3H), 4,49 (dp, J = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 2H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,54 – 3,42 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 1H), 1,87 (dt, J = 15,3, 11,3 Hz, 1H), 1,72 (dd, J = 15,1, 7,1 Hz, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 127: Preparación de (2R,3'S,4S,7'R)-12'-hidroxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



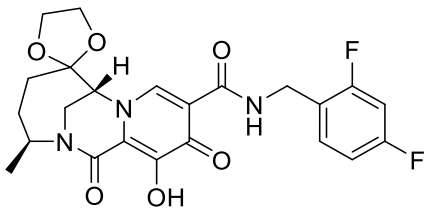
(2R,3'S,4S,7'R)-12'-hidroxi-3',4-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 126, excepto que se usó (S)-(+)-1,2-propanodiol en lugar de (R)-(-) -1,2-propanodiol. MS (m/z): 508,22 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,36 (s, 1H), 7,00 – 6,85 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,31 – 1,26 (m, 4H).

Ejemplo 128: Preparación de (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la del Ejemplo 126, excepto que se usó 1,3-propanodiol en lugar de (R)-(-) -1,2-propanodiol. MS (m/z): 508,24 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,44 (s, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,62 (dt, J = 10,9, 4,4 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,07 – 3,88 (m, 3H), 3,84 (ddt, J = 11,9, 5,6, 1,7 Hz, 1H), 3,77 – 3,64 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 16,2, 7,6 Hz, 1H), 2,16 – 1,92 (m, 2H), 1,64 (dt, J = 15,1, 11,2 Hz, 1H), 1,50 (dt, J = 13,3, 2,6 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 16,1, 11,5 Hz, 1H).

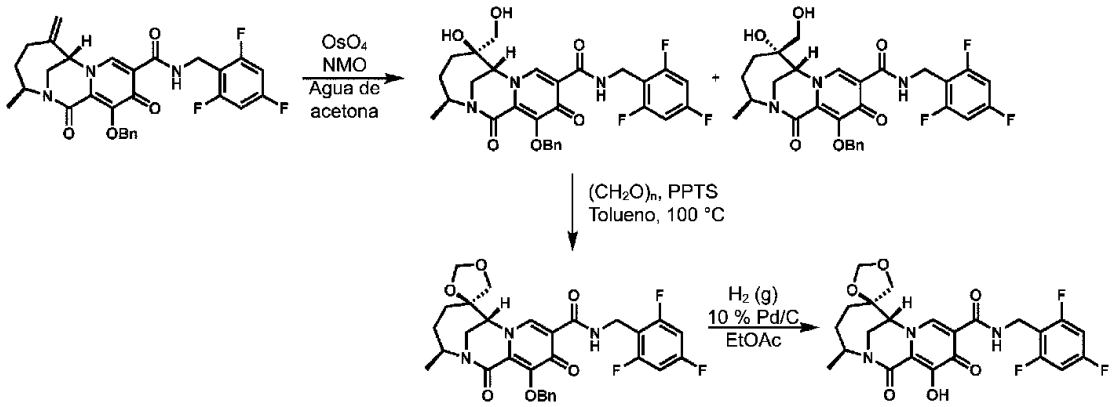
Ejemplo 129: Preparación de (3'S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 126, excepto que se usó (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida, preparado de acuerdo con el Ejemplo 56, en lugar de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z): 476,23 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,40 (s, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 1H), 7,05 – 6,89 (m, 2H), 4,76 – 4,57 (m, 3H), 4,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 7,1, 4,9 Hz, 2H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,77 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 2,07 – 1,94 (m, 1H),

1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 15,2, 7,1 Hz, 1H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 130: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

Una solución del Intermedio C (1,00 g, 1,86 mmol,) en 8:1 de acetona/agua (45 ml) se enfrió hasta 0 °C y después se trató con N-óxido de 4-metilmorfolina (327 mg, 2,79 mmol, 1,5 equiv.) y una solución de tetróxido de osmio (4 % en peso en agua, 0,6 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante ~72 horas, después se inactivó con sulfito de sodio acuoso al 10 % y se extrajo en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-15 % en DCM) para obtener el compuesto del título.

Pico 1 (mayor): MS (m/z) 572,11 [M+H]+.

Pico 2 (menor): MS (m/z) 572,17 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

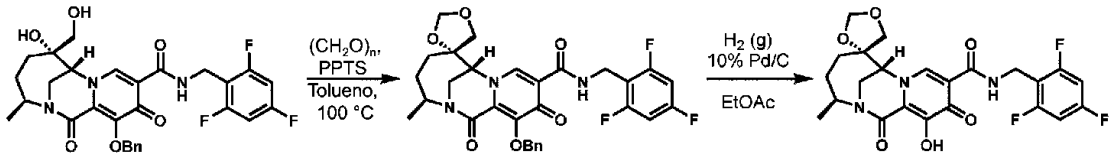
Una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil) -3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (15 mg, 0,026 mmol) en tolueno (0,35 ml) se trató con paraformaldehído (12 mg, 0,13 mmol, 5 equiv.) y p-toluensulfonato de piridinio (1,7 mg, 0,0066 mmol, 0,25 equiv.) en un vial de microondas. El vial se selló y se calentó hasta 100 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 584,06 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (5,0 mg, 0,0086 mmol) en EtOAc (1 ml) se evacuó y se volvió a llenar con argón (3x ciclos), después se trató con Pd/C al 10 % (2 mg) y se evacuó adicionalmente, se volvió a llenar con argón (ciclos 3x) y después con hidrógeno (5x ciclos). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 2,5 horas, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 494,16 [M+H]+. 1H

NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 10,52 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 3H), 4,50 (s, 1H), 3,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 15,0, 1,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 15,0, 2,7 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 2H), 1,79 (dt, J = 15,5, 3,9 Hz, 1H), 1,51 – 1,41 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 131: Preparación de (3'S,4S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



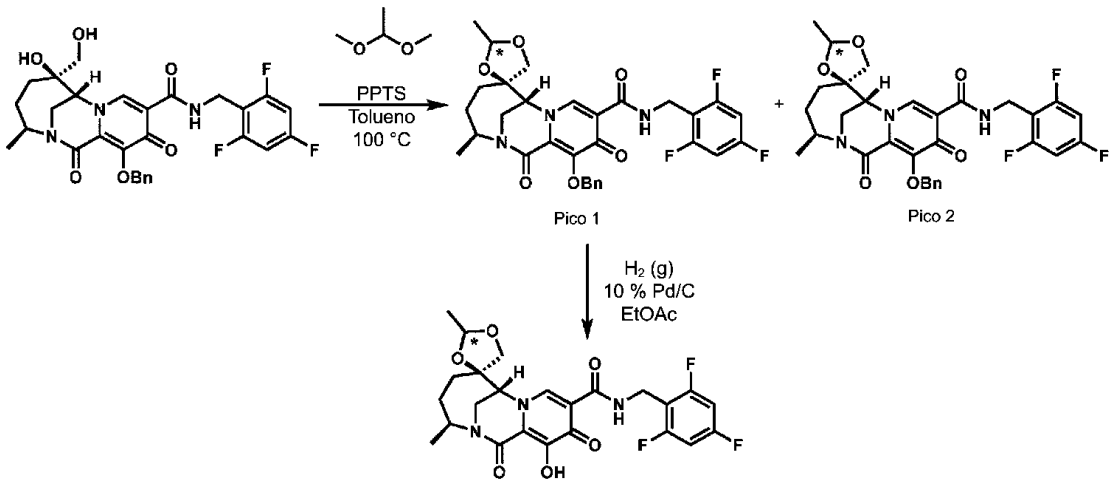
Etapa 1: Preparación de (3'S,4S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (15,0 mg, 0,026 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 130, en tolueno (0,3 ml) se trató con paraformaldehído (12 mg, 0,13 mmol, 5 equiv.) y p-toluenosulfonato de piridinio (1,7 mg, 0,0066 mmol, 0,25 equiv.) en un vial de microondas. El vial se selló y se calentó hasta 100 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 584,02 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,4S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (11,0 mg, 0,019 mmol) en EtOAc (1 ml) se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x), después se trató con Pd/C (2 mg) al 10 %, se evacuó adicionalmente y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 494,17 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 10,58 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,71 – 4,57 (m, 3H), 4,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 2H), 3,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,81 (dd, J = 14,7, 7,6 Hz, 1H), 1,57 – 1,35 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 132: Preparación de (2S,3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (2S,3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (2R,3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (35 mg, 0,061 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 130, en tolueno (1,5 ml) se trató con dimetilacetal de acetaldehído (30 ul, 0,18 mmol, 3 equiv.) y p-toluensulfonato de piridinio (3,8 mg, 0,015 mmol, 0,25 equiv.) en un vial de microondas. El vial se selló y se calentó a 65 °C durante a 2 h., después a 100 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100 %) para obtener los compuestos del título. Las mezclas impuras se purificaron adicionalmente mediante TLC preparativa (1,5:1 EtOAc/hexanos) para obtener los diastereómeros separados.

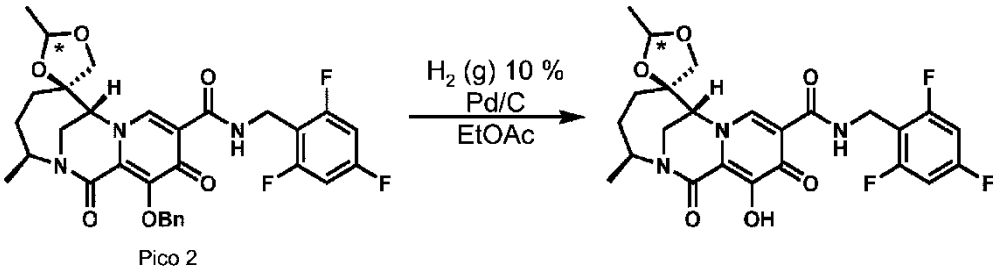
Pico 1: MS (m/z) 598,12 [M+H]+.

Pico 2: MS (m/z) 598,10 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2S,3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (2S,3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (8,0 mg, 0,013 mmol) en EtOAc (1 ml) se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x) y después se trató con Pd/C al 10 % (2,4 mg), se evacuó adicionalmente y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 508,21 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,50 (s, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 5,38 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 3H), 4,51 (s, 1H), 3,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,37 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

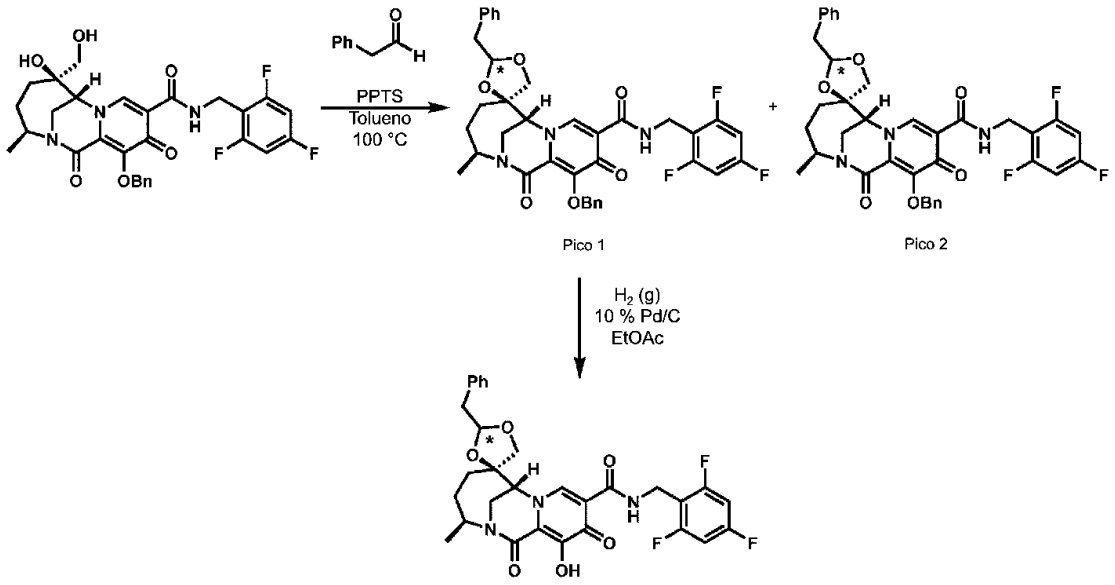
Ejemplo 133: Preparación de (2R,3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Pico 2

Una solución de (2R,3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-2,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (14,0 mg, 0,023 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 132, en EtOAc (1 ml) se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x), después se trató con Pd/C al 10 % (4,2 mg), se evacuó adicionalmente y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 508,23 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,36 (s, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 2H), 5,23 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 4,75 – 4,56 (m, 3H), 4,41 (s, 1H), 4,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 14,9, 1,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 14,9, 2,9 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,48 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 134: Preparación de (2S,3'S,4R,7'R)-2-bencil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (2S,3'S,4R,7'R)-2-bencil-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (2R,3'S,4R,7'R)-2-bencil-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (45 mg, 0,079 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 130, en tolueno (1 ml) se trató con fenilacetaldehído (47 mg, 0,39 mmol, 5 equiv.) y p-toluensulfonato de piridinio (5,0 mg, 0,020 mmol, 0,25 equiv) en un vial de microondas. El vial se selló y se calentó hasta 100 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100 %) para obtener los compuestos del título. Las fracciones impuras se purificaron adicionalmente mediante TLC preparativa (1:1 EtOAc/hexanos) para obtener los diastereómeros separados.

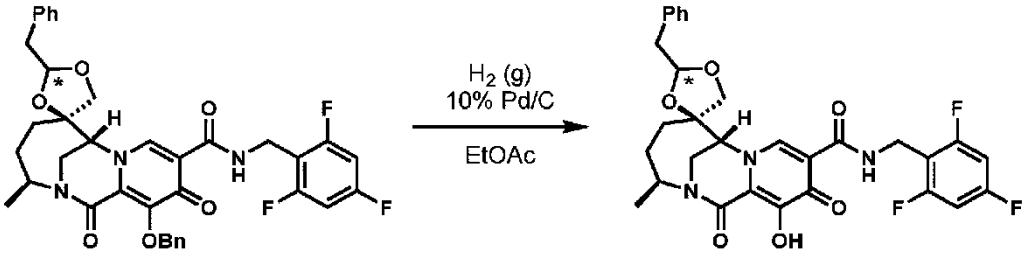
Pico 1: MS (m/z) 674,07 [M+H]+.

Pico 2: MS (m/z) 674,04 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2S,3'S,4R,7'R)-2-bencil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (2S,3'S,4R,7'R)-2-bencil-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (25 mg, 0,037 mmol) en EtOAc (2 ml) se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x), después se trató con Pd/C (8 mg) al 10 % y adicionalmente se evacuó y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 584,12 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,53 (s, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 5H), 6,96 – 6,84 (m, 2H), 5,40 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,73 – 4,50 (m, 4H), 3,87 – 3,68 (m, 3H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 2,93 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 1,95 – 1,76 (m, 2H), 1,51 (dd, J = 15,4, 6,3 Hz, 1H), 1,38 – 1,28 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

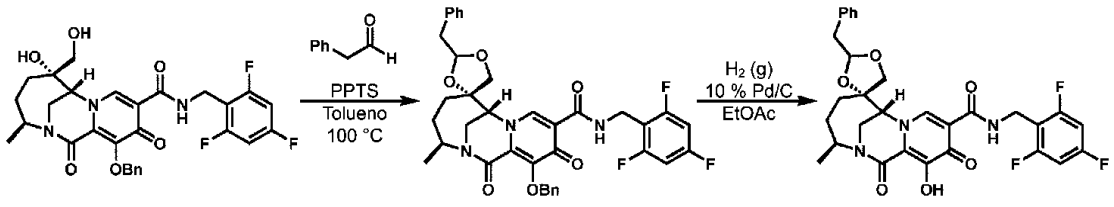
Ejemplo 135: Preparación de (2R,3'S,4R,7'R)-2-bencil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Pico 2

Una solución de (2R,3'S,4R,7'R)-2-bencil-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,030 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 134 en EtOAc (2 ml) se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x), después se trató con Pd/C (8 mg) al 10 %, se evacuó adicionalmente y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 4 horas, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 584,19 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,00 (s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 4H), 7,25 (tt, J = 6,3, 2,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 2H), 5,36 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 2H), 4,57 (dt, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 3,04 (m, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,41 – 1,30 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 136: Preparación de (3'S,4S,7'R)-2-bencil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,4S,7'R)-2-bencil-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

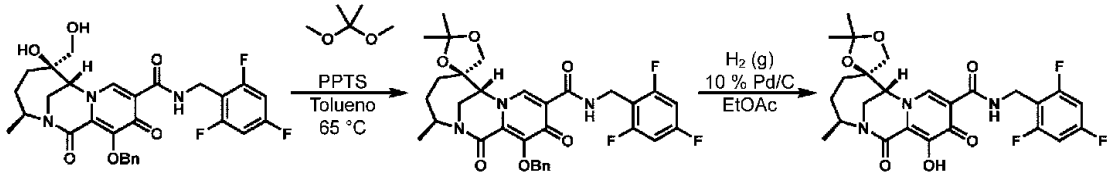
Una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (45 mg, 0,079 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 130, en tolueno (0,9 ml) se trató con fenilacetaldehído (47 mg, 0,39 mmol, 5 equiv.) y p-toluensulfonato de piridinio (5,0 mg, 0,020 mmol, 0,25 equiv.) en un vial de microondas. El vial se selló y se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. La mezcla impura se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa (1,5:1 hexanos/EtOAc) para obtener una mezcla enriquecida en el diastereómero mayor (~80:20) que se transportó a la siguiente etapa. MS (m/z) 674,07 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4S,7'R)-2-bencil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,4S,7'R)-2-bencil-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (30 mg, 0,045 mmol, ~80:20 dr) en EtOAc (3 ml) se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x), después se trató con Pd/C (6 mg) al 10 % y adicionalmente se evacuó y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 3 horas, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se

liofilizó para obtener el compuesto del título (~85:15 dr). MS (m/z) 584,19 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,52 (s, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 5H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 5,05 (dd, J = 6,3, 4,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,56 (m, 3H), 4,35 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,85 – 3,71 (m, 3H), 3,15 (dd, J = 13,8, 4,6 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 13,8, 6,3 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 14,9, 7,0 Hz, 1H), 1,77 (dd, J = 14,5, 7,6 Hz, 1H), 1,50 – 1,31 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 137: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-2,2,3'-trimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



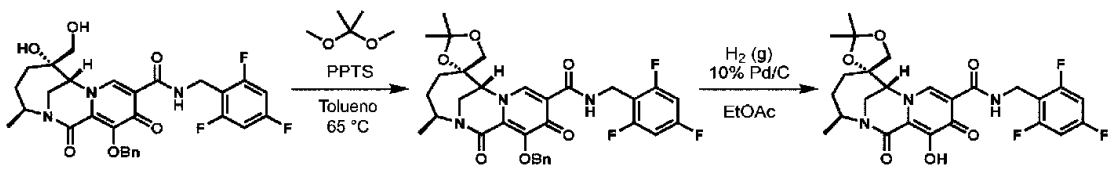
Etapa 1: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-2,2,3'-trimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (15 mg, 0,026 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 130, en tolueno (0,6 ml) se trató con 2,2-dimetoxipropano (10 ul, 0,079 mmol, 3 equiv.) y p-toluensulfonato de piridinio (1,6 mg, 0,0066 mmol, 0,25 equiv.) en un vial de microondas. El vial se selló y se calentó a 65 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 612,12 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-2,2,3'-trimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-2,2,3'-trimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,033 mmol) en EtOAc (2 ml) se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x), después se trató con Pd/C (4 mg) al 10 % y adicionalmente se evacuó y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 2 horas, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 522,28 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 10,53 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 2H), 4,73 – 4,55 (m, 3H), 4,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 14,9, 2,9 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 2H), 1,80 (dt, J = 15,4, 4,2 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 138: Preparación de (3'S,4S,7'R)-12'-hidroxi-2,2,3'-trimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,4S,7'R)-12'-(benciloxi)-2,2,3'-trimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

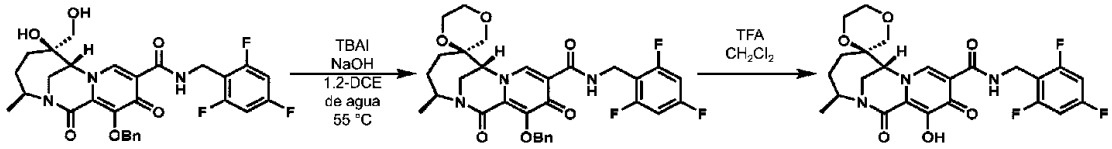
Una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil) -3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (20 mg, 0,035 mmol), preparada de acuerdo con la etapa 1 del Ejemplo 130, en tolueno (0,3 ml) se trató con 2,2-dimetoxipropano (13 ul, 0,10 mmol, 3 equiv.) y p-toluensulfonato de piridinio (2,2 mg, 0,0087 mmol, 0,25 equiv.) en un vial de microondas. El vial se selló y se calentó a 65 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 612,10 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4S,7'R)-12'-hidroxi-2,2,3'-trimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,4S,7'R)-12'-(benciloxi)-2,2,3'-trimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (16,3 mg, 0,027 mmol) en EtOAc se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x), después se trató con Pd/C (5 mg) 10 % y adicionalmente se evacuó y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 2 horas, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 522,22 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,42 (s, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 2H), 4,75 – 4,54 (m, 3H), 4,31 (s, 1H), 4,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,83 – 3,69

(m, 2H), 2,06 (dt, J = 14,9, 6,9 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,55 – 1,37 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 139: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



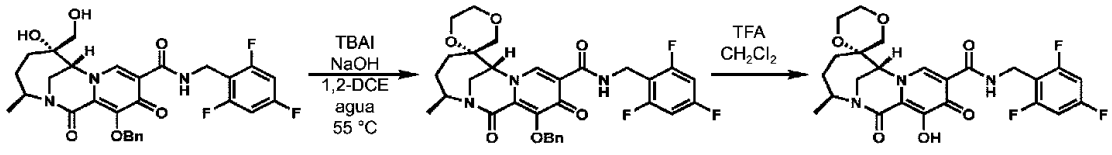
Etapa 1: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (10 mg, 0,0175 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 130, en 1,2-DCE (0,1 ml) se trató con yoduro de tetrabutilamonio (2,6 mg, 0,007 mmol, 0,4 equiv.) e hidróxido de sodio (35 mg en 50 ul de agua, 0,88 mmol, 50 equiv.). El vial de reacción se selló y se calentó a 55 °C. Se añadieron porciones adicionales de hidróxido de sodio (35 mg en 50 ul de agua, 0,88 mmol, 50 equiv.) y 1,2-DCE (0,1 ml) a las 24 horas, en el día 4 (2x) y el día 5. Después de 7 días, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 598,12 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (15,7 mg, 0,026 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN en agua al 0-100 %, TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 508,26 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 6,75 – 6,59 (m, 2H), 4,79 – 4,49 (m, 4H), 3,94 – 3,85 (m, 1H), 3,83 – 3,63 (m, 4H), 3,59 (dd, J = 14,8, 2,9 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,94 – 1,70 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,16 – 0,99 (m, 1H).

Ejemplo 140: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-hidroxi--3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

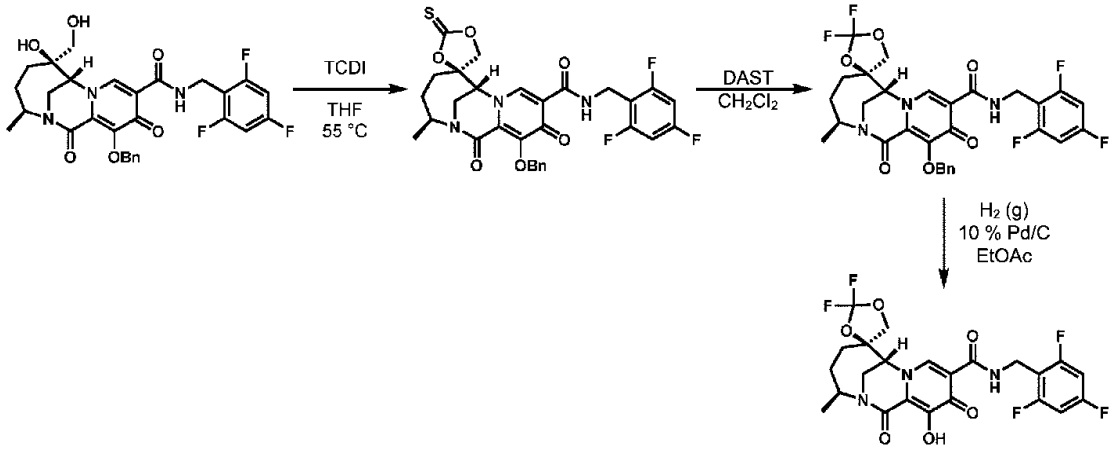
Una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi- 6-(hidroximetil) -3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (10 mg, 0,0175 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 130, en 1,2-DCE (0,1 ml) se trató con yoduro de tetrabutilamonio (2,6 mg, 0,007 mmol, 0,4 equiv.) e hidróxido de sodio (35 mg en 50 ul de agua, 0,88 mmol, 50 equiv.). El vial de reacción se selló y se calentó a 55 °C. Se añadieron porciones adicionales de hidróxido de sodio (35 mg en 50 ul de agua, 0,88 mmol, 50 equiv.) y 1,2-DCE (0,1 ml) a las 24 horas, el día 4 y el día 5. Después de 7 días, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 598,06 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-hidroxi--3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4]dioxano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (10,5 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN en agua al 0-100 %, TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z)

508,20 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,54 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,73 – 6,61 (m, 2H), 4,77 – 4,63 (m, 3H), 4,10 (s, 1H), 3,96 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,84 – 3,52 (m, 5H), 3,45 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 15,3, 1,6 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 15,0, 7,9 Hz, 1H), 2,11 (dt, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 1,40 – 1,08 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 141: Preparación de (3'S,4R,7'R)-2.2-difluoro-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-2-tioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (50 mg, 0,087 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 130, en THF (1 ml) se trató con 1,1-tiocarbonildiimidazol (20,3 mg, 0,11 mmol, 1,3 equiv) y se calentó hasta 55 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 614,02 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-2,2-difluoro-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

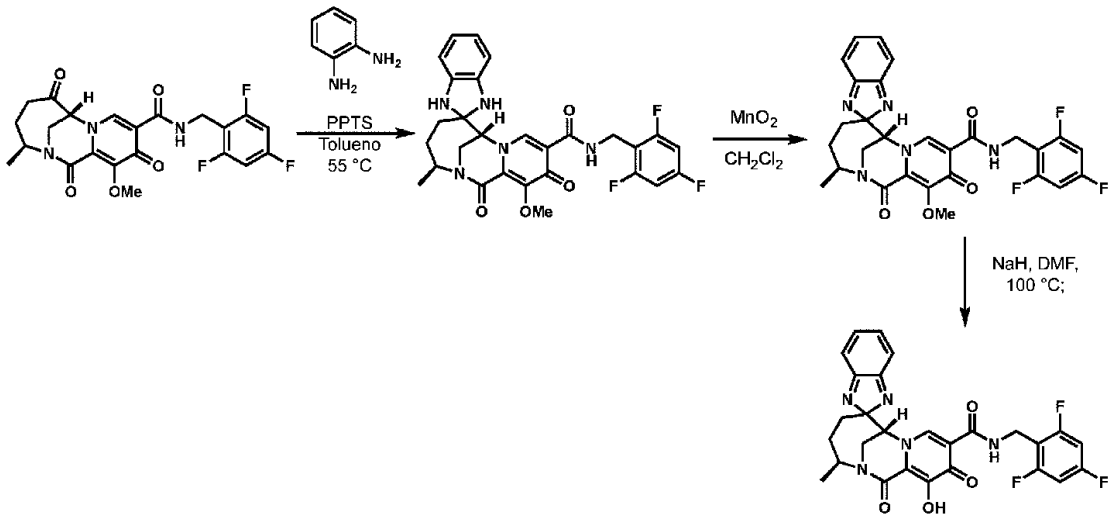
Una solución de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-2-tioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (39 mg, 0,064 mmol) en DCM (3 ml) en un tubo de polipropileno se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (42 ul, 0,32 mmol, 5 equiv.), se selló y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron porciones adicionales de trifluoruro de dietilaminosulfuro a ~24 h, 48 h y 72 horas. Después de 7 días, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo en EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 620,03 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,4R,7'R)-2.2-difluoro-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,4R,7'R)-12'-(benciloxi)-2,2-difluoro-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) -1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-4,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (17 mg, 0,027 mmol) en EtOAc se evacuó y se volvió a llenar con argón (ciclos 3x), después se trató con Pd/C (5 mg) al 10 %, se evacuó adicionalmente y se volvió a llenar con argón y después con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 2 horas, después se filtró a través de celite, se eluyó con exceso de DCM/EtOAc, se concentró, se

purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua al 0,1 % con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 530,18 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,73 – 6,59 (m, 2H), 4,73 (dt, J = 11,0, 6,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (dd, J = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 142: Preparación de (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[benzo[d]imidazol-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,1',3,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[benzo[d]imidazol-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3S,7R)-12-metoxi-3-metil-1,6,11-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido [1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (20 mg, 0,043 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 103, en tolueno (0,5 ml) se trató con benceno-1,2-diamina (9,3 mg, 0,086 mmol, 2 equiv.) y p-toluensulfonato de

piridinio (5,4 mg, 0,022 mmol, 0,5 equiv.), se selló y se calentó a 55 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título que se transportó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z) 554,22 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[benzo[d]imidazol-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

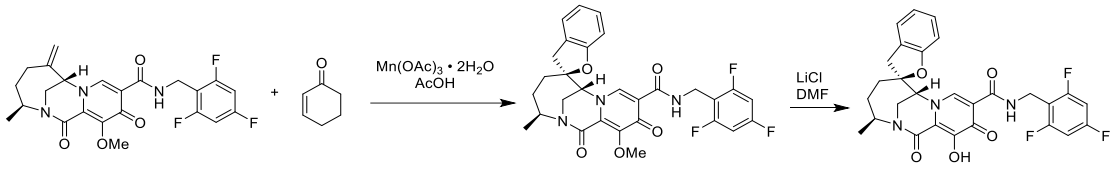
Una solución de (3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,1',3,4',5',11'-hexahidro-3'H,7'H-espiro[benzo[d]imidazol-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida cruda de la Etapa 1 en DCM (0,5 ml) se trató con dióxido de manganeso (15 mg, 0,17 mmol, 4 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite con exceso de DCM/EtOAc, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 552,16 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[benzo[d]imidazol-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[benzo[d]imidazol-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con cloruro de litio (15,4 mg, 0,36 mmol, 10 equiv.), se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se pasó a través de un filtro de jeringa, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN/agua neutro al 0-100 %) y se liofilizó para

obtener el compuesto del título. MS (m/z) 538,20 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 10,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,03 – 4,92 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 14,5, 5,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 14,4, 5,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 1,91 (q, J = 11,8 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 143: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



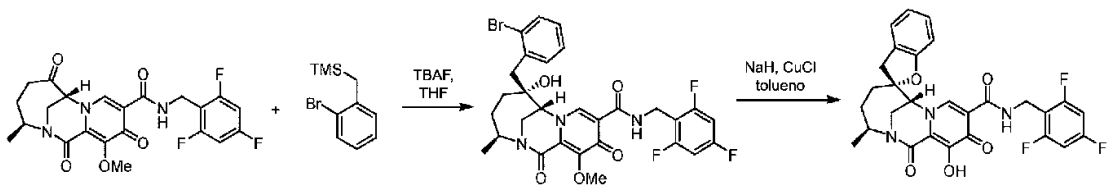
Etapa 1: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3S,7S)-12-metoxi-3-metil-6-metileno-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (123 mg, 0,27 mmol), preparado de acuerdo con el Ejemplo 103, se disolvió en AcOH (5 ml). Se burbujeó Ar (g) a través de la mezcla de reacción durante 10 min y se añadió $Mn(OAc)3 \cdot 2H_2O$ (289 mg, 1,08 mmol). Se añadió ciclohex-2-en-1-ona (52 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 17 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/hex al 0-100 % para obtener (2S,3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 554,2 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se disolvió (2S,3'S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (18 mg, 0,0325 mmol) en DMF (1 ml) y se añadió LiCl (11 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h, se diluyó con EtOAc (5 ml) y se trató con HCl 1N (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica resultante se concentró a sequedad, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con acetonitrilo/agua al 0-100 % (con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener (2S,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil) -1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 540,1 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,35 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 3H), 4,71 – 4,63 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,87 (dd, J = 14,9, 1,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 14,8, 2,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 144: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

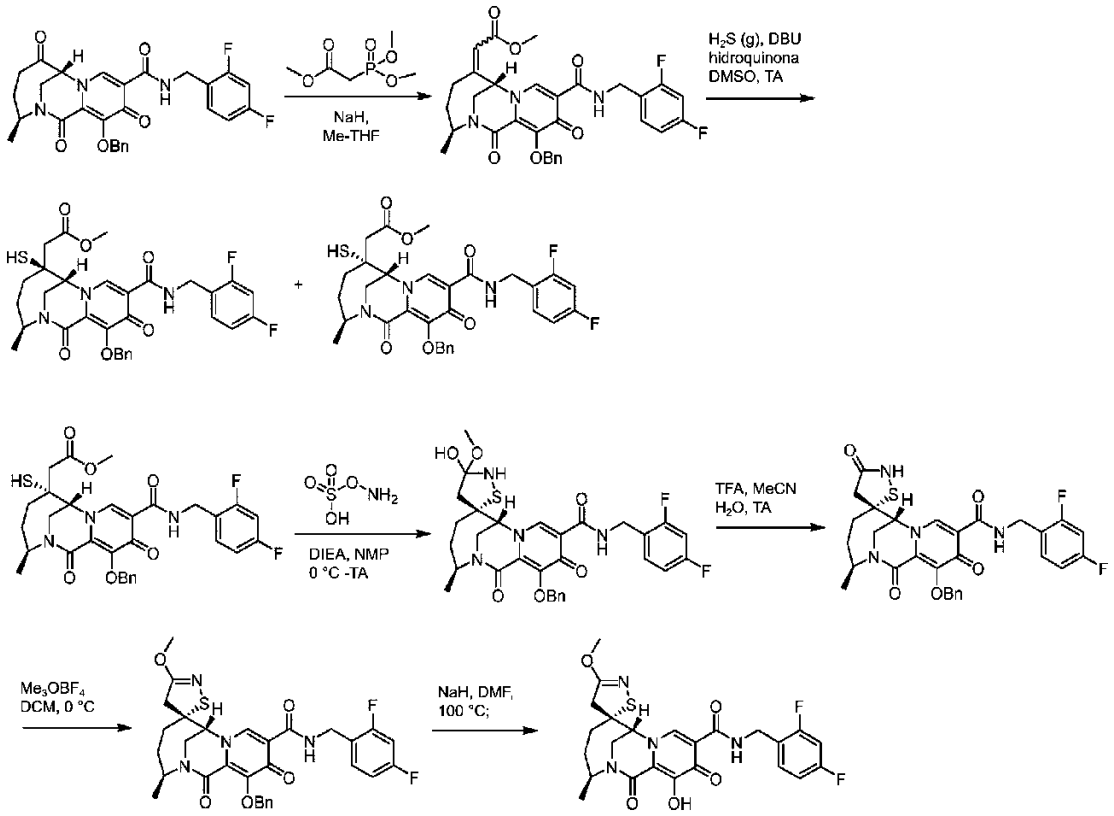
Se disolvió (3S,7R)-12-metoxi-3-metil-1,6,11-trioxo-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (128 mg, 0,276 mmol), preparado de acuerdo con el Ejemplo 103, se disolvió en THF (2 ml) a ta bajo atmósfera de argón. Se añadió gota a gota (2-bromobencil)trimetilsilano (212 mg, 0,83 mmol) seguido de solución de TBAF 1 N en THF (13 mg, 0,041 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 40-45 °C durante 2 h. Además, se añadió (2-bromobencil)trimetilsilano (212 mg, 0,83 mmol) y TBAF (1N en THF) (13 mg, 0,041 mmol) y se continuó el calentamiento a 40-45 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se trató después con solución de TBAF 1N adicional en THF (0,276 ml, 0,276 mmol) con agitación a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se trató con NH4Cl saturado (ac.). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/Hex al 0-100 % para obtener (3S,6R,7R)-6-(2-bromobencil)-6-hidroxi-12-metoxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z): 634,2 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3S,6R,7R)-6-(2-bromobencil)-6-hidroxi-12-metoxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (43 mg, 0,0678 mmol) se mezcló con tolueno anhidro (1,5 ml) a ta. Se burbujeó Ar (g) a través de la mezcla de reacción durante 5 min. Se añadió NaH (60 % en aceite mineral) (5,7 mg,

0,149 mmol) y después, se agitó la mezcla de reacción resultante a 35 °C durante 30 min. Se añadió CuCl (7,38 mg, 0,0746 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con acetonitrilo/agua al 0-100 % (con TFA al 0,1 %) para obtener (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3H,3'H,7'H-espiro[benzofurano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 540,1 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,35 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 6,69 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,81 – 4,47 (m, 3H), 4,34 (s, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 2H), 3,35 – 3,20 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (m, 1H), 1,90 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,70 – 1,52 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 145: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isotiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de 2-((3S,7S)-12-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6(7H)-ilideno)acetato de metilo:

Se mezcló NaH (60 % en aceite mineral) (151 mg, 3,95 mmol) con Me-THF anhidro (40 ml) y la suspensión se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de argón. Se añadió fosfonoacetato de trimetilo (807 mg, 4,35 mmol) y la reacción resultante se agitó a 0 ºC durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución de (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (807 mg, 4,35 mmol) preparada de acuerdo con el Ejemplo 56, en Me-THF (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con 1 ml de solución de cloruro de amonio saturada a 0 °C y se repartió entre salmuera (30 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos al 0-100 % para proporcionar 2-((3S,7S)-12-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6(7H)-ilideno)acetato de metilo. MS (m/z): 578,0 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de 2-((3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-6-mercapto-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetato de metilo y 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-6-mercapto-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanoppirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetato de metilo:

Se disolvió 2-((3S,7S)-12-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6(7H)-ilideno)acetato de metilo (870 mg, 1,51 mmol) en DMSO (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió secuencialmente hidroquinona (16,6 mg, 0,151 mmol) y DBU (22,9 mg, 0,151 mmol) y se burbujeó H_2S (g) a través de la mezcla de reacción durante 60 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se trató con NH4Cl saturado (ac.) (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/Hex al 0-100 % para obtener 2-((3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-6-mercapto-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanoppirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetato de metilo (Pico 1) y 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-6-mercapto-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanoppirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetato de metilo (Pico 2).

Pico 1: MS (m/z): 612,1 [M+H]+.

Pico 2: MS (m/z): 612,1 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isotiazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se disolvió 2-((3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-10-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-6-mercapto-3-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il)acetato de metilo (300 mg, 0,48 mmol) en NMP (10 ml) a temperatura ambiente. Se burbujeó argón durante 10 min y se añadió ácido sulfónico (aminooxi) (1,13 g, 9,65 mmol). Se continuó burbujeando con Ar (g) durante 10 min y la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. Se continuó burbujeando con Ar (g) durante 5 min, después se añadió gota a gota DIEA anhidro (1,84 ml, 10,6 mmol) a 0 ºC bajo atmósfera de argón. Se burbujeó Ar (g) a través de la mezcla de reacción durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con acetonitrilo/agua al 0-100 % (con TFA al 0,1 %) para obtener (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isotiazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 627,1 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isotiazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isotiazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en acetonitrilo/agua que contiene TFA al 0,1 % se dejó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se liofilizó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando acetonitrilo/agua al 0-100 % (con TFA al 0,1 %) para obtener (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',3,11'-

trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isotiazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 595,1 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isotiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10'-carboxamida:

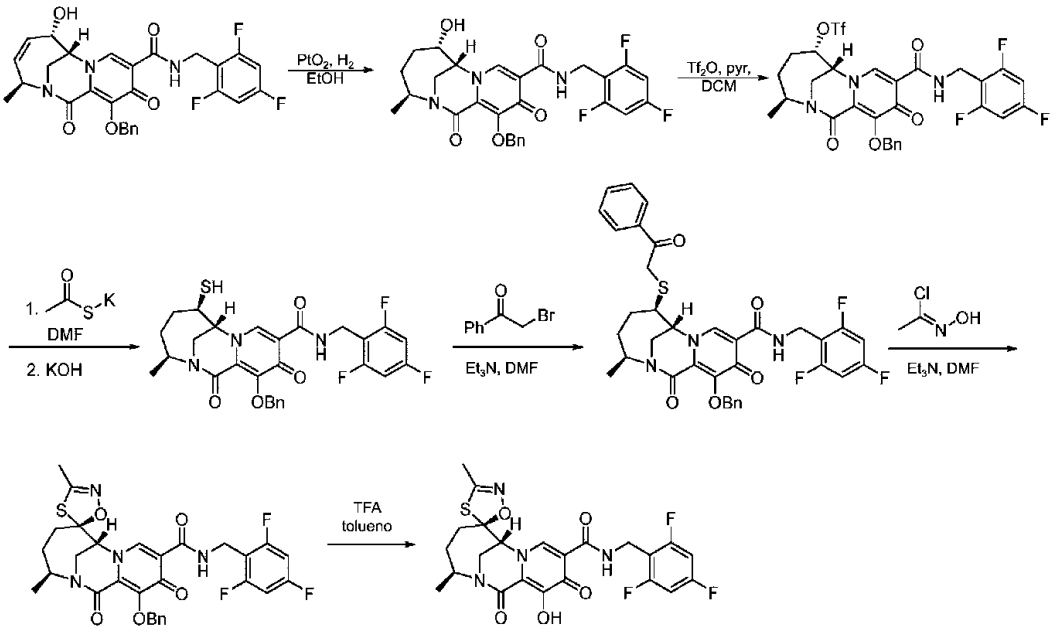
(3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isotiazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (66 mg, 0,11 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) a ta. Bajo Ar (g), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió Me_3OBF_4 (21 mg, 0,16 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4-5 h, se dejó calentar a ta y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C y se añadió NMP (2 ml). La mezcla de reacción resultante se concentró para eliminar los volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) al 0-100 % para obtener (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isotiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 609,0 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isotiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isotiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (10 mg, 0,016 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se añadió LiCl (6 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando acetonitrilo/agua al 0-100 % para obtener (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-metoxi-3'-metil-1',11'-

dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isotiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z): 519,1 [M+H]+; 1H NMR (500 MHz, CD3CN) δ 10,4 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,43 (m,1H), 6,95 (m, 2H), 4,75 (dt, J = 10,4, 6,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 – 3,49 (m, 2H), 3,16 – 2,99 (m, 2H), 2,25 – 2,04 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,67 – 1,41 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 146: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]oxatiasol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



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

(3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,84 g, 1,56 mmol) preparado de acuerdo con WO2022072520, se disolvió en EtOH (30 ml), y se añadió óxido de platino (IV) (35,4 mg, 0,156 mmol). La mezcla resultante se purgó con H_2 (g) y se agita

bajo una atmósfera de H_2 durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y el material bruto resultante se llevó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z) 541,9 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de trifluorometanosulfonato de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-ilo:

Anhídrido de trifluorometanosulfónico (0,96 g, 3,39 mmol) en CH_2Cl_2(10 ml) se añadió a una solución de (3S, 6S, 7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido [1,2-a] [1,4] diazonina-10-carboxamida (0,8 g, 2,83 mmol) y piridina (0,47 g, 5,95 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con DMC (10 ml) y H_2O a 0 °C. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 674,07 [M+H]+.

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

A una solución de (3S,6S,7R)-12-(benciloxi)-6-hidroxi-3-metil-1,11-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencil)carbamoil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-6-il trifluorometanosulfonato (0,65 g, 0,96 mmol) en DMF (5 ml) a t.a. se le añadió tiocetato de potasio (0,22 g, 1,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. durante 30 min y se añadió 1N NaOH (1 ml) Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución de LiCl al 5 % (acuoso) seguido de salmuera. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel

de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 558,08 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-6-((2-oxo-2-feniletil)tio)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

(3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-6-mercapto-3-metil-1,11-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,48 g, 0,86 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) seguido de la adición de 2-bromo-1-fenil-etanona (0,19 g, 0,94 mmol) y trietilamina (0,11 g, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de LiCl al 5 % (acuoso) seguido de salmuera. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 676,06 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]oxatiasol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

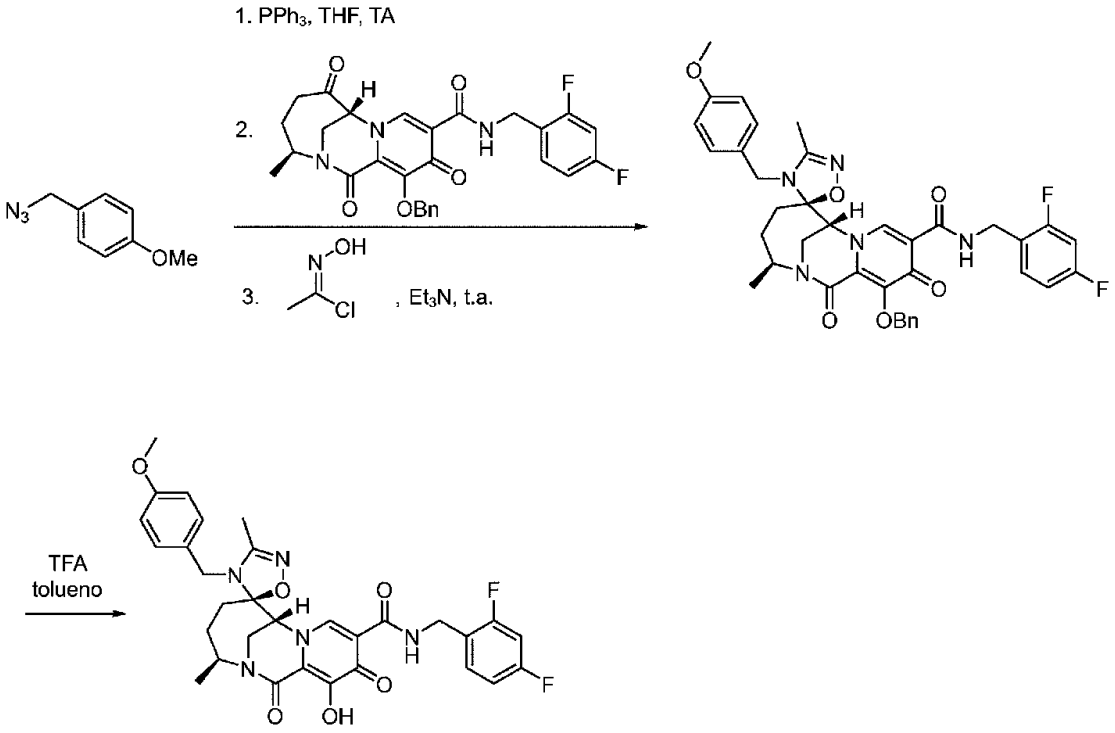
(3S,6R,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,11-dioxo-6-((2-oxo-2-feniletil)tio)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (0,02 g, 0,003 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) seguido de la adición de cloruro de N-hidroxiacetimidoil adición (0,0055 g, 0,006 mmol). Después de la adición de trietilamina (0,009 g, 0,0089 mol), la mezcla de reacción se colocó inmediatamente en un fotorreactor y se irradió usando una luz LED-UV de 365 nm. El fotorreactor estaba equipado con un ventilador incorporado para mantener la temperatura ambiente durante el transcurso de la reacción. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 5 % (acuoso) y salmuera. Las fases se separaron, y la fase

orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 612,98 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]oxatiasol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Se disolvió (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,4,2]oxatiasol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (15 mg, 0,0025 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta. durante la noche y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN al 5-100 % en agua con TFA al 0,1 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 523,11 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,78 – 6,57 (m, 2H), 4,86 – 4,70 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 14,5, 5,2 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,86 (dd, J = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 15,1, 2,7 Hz, 1H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 147: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



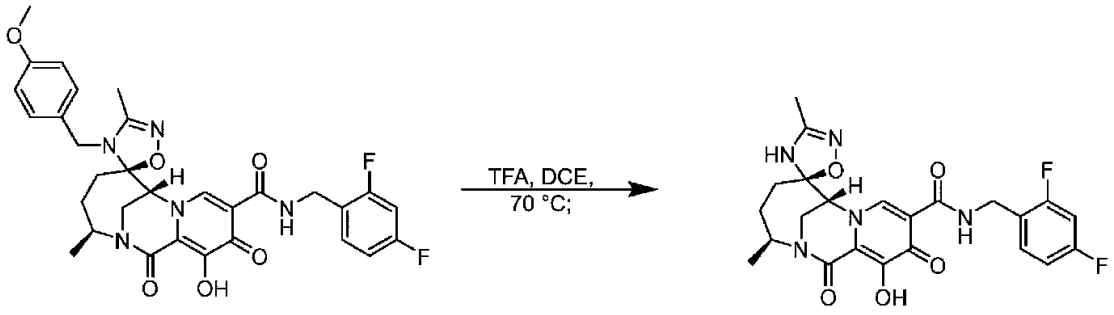
Etapa 1: Preparación de (3'S,5R,7'R)-12'-(benziloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

En la solución de 1-(azidometil)-4-metoxi-benceno (120 mg, 0,735 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifenilfosfina (218 mg, 0,882 mmol) a ta. Después de agitar durante 4 horas, (3S,7R)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1,6,11-trioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (307 mg, 0,588 mmol) preparada de acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 56, se añadió y se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta ta., se añadieron cloruro de N-hidroxiacetimidoil (317 mg, 3,39 mmol) y trietilamina (0,295 g, 2,91 mmol) a ta. Después de agitar a ta. durante la noche, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, (eluyendo con hexano/EtOAc al 0-100 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 698,156 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,203 g, 0,291 mmol) en tolueno/TFA 1:1 (1,5 ml) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN en agua al 5-100 %, TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 608,117 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 3H), 6,80 – 6,75 (m, 2H), 4,80 – 4,58 (m, 3H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,64 (dd, J = 15,2, 2,8 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,03 (ddt, J = 23,6, 16,9, 8,4 Hz, 3H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

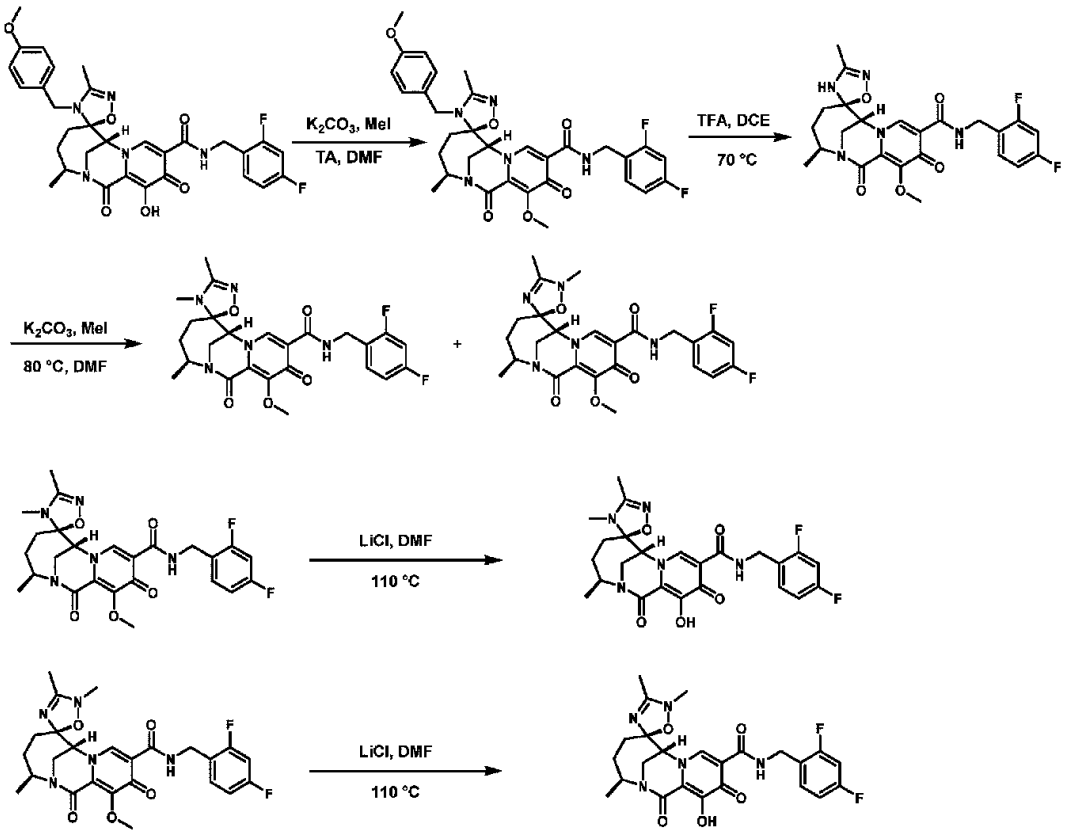
Ejemplo 148: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



A una solución de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-

[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (43,5 mg, 0,0717 mmol) en 1,2-diocloroetano (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % en agua) para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 488,198 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), δ 7,50-7,40 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 4,85 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,90 – 3,51 (m, 3H), 2,17 – 1,97 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 149: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-2,3,3'-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-2H,3'H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 103, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, preparado de acuerdo con el Ejemplo 147 en lugar de (3S,7R)-12-hidroxi-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida. MS (m/z) 622,128 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 148, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-4-(4-metoxibencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 502,188 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-2,3,3'-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-2H,3'H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (66 mg, 0,132 mmol) en DMF se añadió yodometano (28 mg, 0,197 mmol) y carbonato de anhidro potásico (81,6 mg, 1,32 mmol) a t.a. El matraz de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4, el solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-40 % de MeOH/EtOAc) para obtener los dos compuestos del título.

Pico 1: MS (m/z) 516,134 $[M+H]^+$

Pico 2: MS(m/z) 516,192 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida(149a):

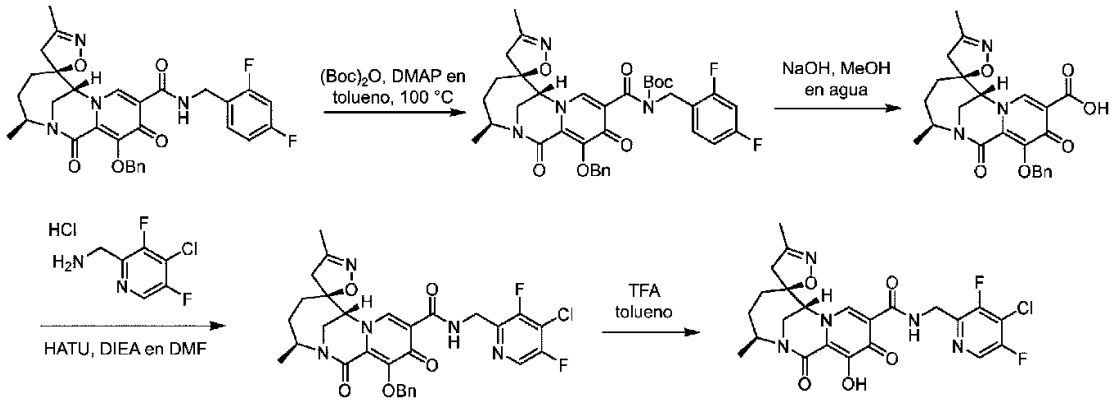
3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 8 del Ejemplo 103, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-3,3',4-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-

[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 502,153 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 2H), 4,72 – 4,65 (m, 3H), 4,21 (s, 1H), 3,69 (td, J = 14,8, 2,3 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 5: Preparación de (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-2,3,3'-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-2H,3'H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida(149b):

(3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-2,3,3'-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-2H,3'H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 8 del Ejemplo 103, excepto que se usó (3'S,5R,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-metoxi-2,3,3'-trimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-2H,3'H,7'H-espiro[[1,2,4]oxadiazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 502,123 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 4,77 – 4,61 (m, 3H), 4,19 (s, 1H), 3,78 (dd, J = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 15,1, 2,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,99 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,72 – 1,66 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 150: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-12-hidroxi 3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de terc-butilo ((3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4-difluorobencil)carbamato:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (5 g, 8,67 mmol), preparado de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 1, se disolvió en tolueno (80 ml) a t.a. Se añadieron Boc_2O (10 g, 45,9 mmol) y DMAP (4,24 g, 34,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 105 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 677,1 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico:

Se mezcló ((3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbonil)(2,4-difluorobencil)carbamato de terc-butilo (2,92 g, 4,32 mmol) con MeOH (100 ml) a t.a. Después, se añadió gota a gota 1N NaOH (8,63 m, 8,63 mmol). La reacción se agitó a ta. durante 5 minutos y se añadió agua (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta. durante 17

h. La mezcla de reacción resultante se dividió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 3 con 1N HCl. Se añadió EtOAc (20 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar el producto del título. MS (m/z): 452,1 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

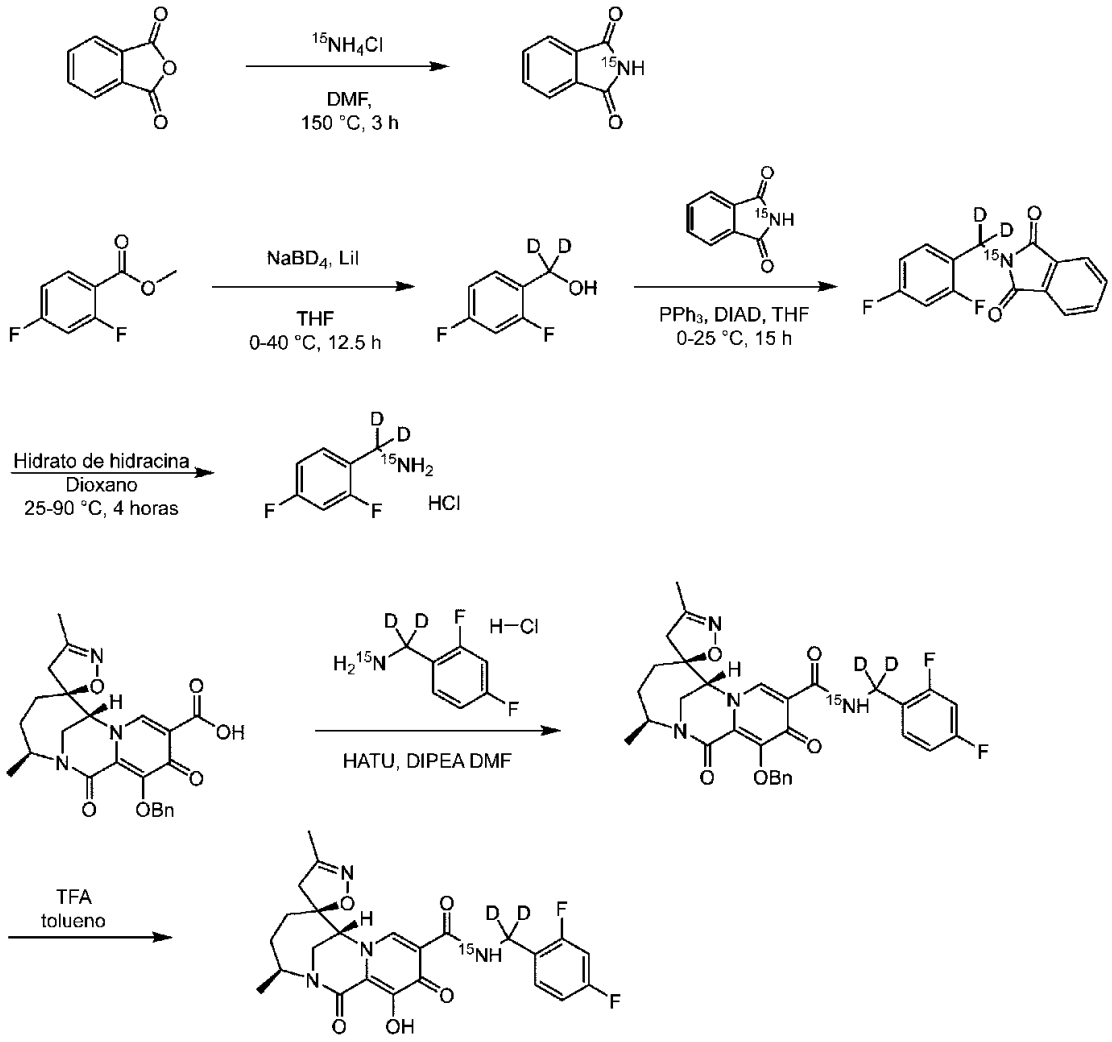
(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico (32,5 mg, 0,072 mmol) se disolvió en DMF (2 ml). Se añadieron secuencialmente DIPEA (0,05 ml, 0,288 mmol) y HATU (41,1 mg, 0,108 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta. durante 1 h y se añadió clorhidrato de (4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina (18 mg, 0,0834 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se trató con una mezcla de solución de NH_4Cl acuosa saturada (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse para obtener el producto. MS (m/z): 612,0 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-12-hidroxi 3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-((4-cloro-3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (44 mg, 0,072 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) a ta. Se añadió TFA (0,8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta. durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró hasta

secarse y el residuo se purificó con HPLC preparativa de fase inversa (con acetonitrilo al 0-100 % conteniendo TFA al 0,1 % en agua conteniendo TFA al 0,1 %) para obtener el producto del título. MS (m/z): 522,1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 4,64 (td, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,90 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 2,54 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 1,97 – 1,81 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,54 – 1,42 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 151: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-((2,4-difluorofenil)metil-d2)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida-N'-^{15}N:



Etapa 1: Preparación de isoindolina-1,3-diona; ^{15}N:

Isobenzofuran-1,3-diona (5,00 g, 33,8 mmol, 1,00 eq), $^{15}NH_4Cl$ (2,53 g, 47,3 mmol, 1,40 eq) y DMAP (5,77 g, 47,3 mmol, 1,40 eq) se mezclaron en un tubo de microondas y se calentó a 150 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y metanol (10/1, v/v, 300 ml) y la mezcla se lavó con 1M HCl (100 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (100 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar isoindolina-1,3-diona;^{15}N. MS (m/z): 149,1 [M+H]+. ^1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,89 (br dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 2H), 7,82 - 7,70 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de (2,4-difluorofenil)metan-d_2-ol:

Una solución de metil 2,4-difluorobenzoato (25,0 g, 145 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de reacción premezclada de $NaBD_4$(16,5 g, 436 mmol, 3,00 *eq*) y LiI (58,3 g, 436 mmol, 3,00 eq) en THF (250 ml) 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas. Se añadió lentamente 1M DCl (270 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 h y se filtró, se diluyó con H_2O (600 ml), y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (2,4-difluorofenil)metan-d_2-ol. ^1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,43 - 7,33 (m, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H).

Etapa 3: Preparación de 2-((2,4-difluorofenil)metil-d_2)isoindolina-1,3-diona;^{15}N:

(2,4-difluorofenil)metan-d_2-ol (22,4 g, 84,4 mmol), isoindolina-1,3-diona;^{15}N (12,5 g, 84,4 mmol) y PPh_3 (26,5 g, 101 mmol) se mezclaron con THF (300 ml) a ta. Se añadió DIAD (19,7 ml, 101 mmol) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 86/14) para proporcionar el producto que luego se

trituró adicionalmente con metanol (100 ml) a 25 °C durante 30 min para proporcionar 2-((2,4-difluorofenil)metil-d_2)isoindolina-1,3-diona;^{15}N. MS (m/z): 277,10 [M+H]+. ^{1}H NMR: ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,38 (dt, *J* = 6,4, 8,6 Hz, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de (2,4-difluorofenil)metan-d $_2$-amina^{15}N

2-((2,4-difluorofenil)metil-d_2)isoindolina-1,3-diona;^{15}N (**4-b**) (20,3 g, 73,5 mmol) se disolvió en dioxano (400 ml) a ta. Se añadió hidrato de hidrazina (14,4 ml, 236 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó después con agitación a 90 °C durante 4 horas. H_2O (300 ml) y 2M HCl (50 ml) se añadieron para llevar el pH entre 2-3. La mezcla de reacción se filtró después. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). La capa acuosa se trató con 2M NaOH a pH 8-9 y se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). La capa orgánica se trató con H_2O (500 ml) y 2M HCl (50 ml) a pH 2-3. La capa acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se trituró con acetato de etilo (100 ml) a 25 °C durante 30 min para proporcionar clorhidrato de(2,4-difluorofenil)metan-d_2-amina^{15}N. MS (m/z): 147,10 [M+H]+. ^{1}H NMR: (MeOD-d_4 400 MHz): δ 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H).

Etapa 5: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-((2,4-difluorofenil)metil-d_2)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida-N'-^{15}N:

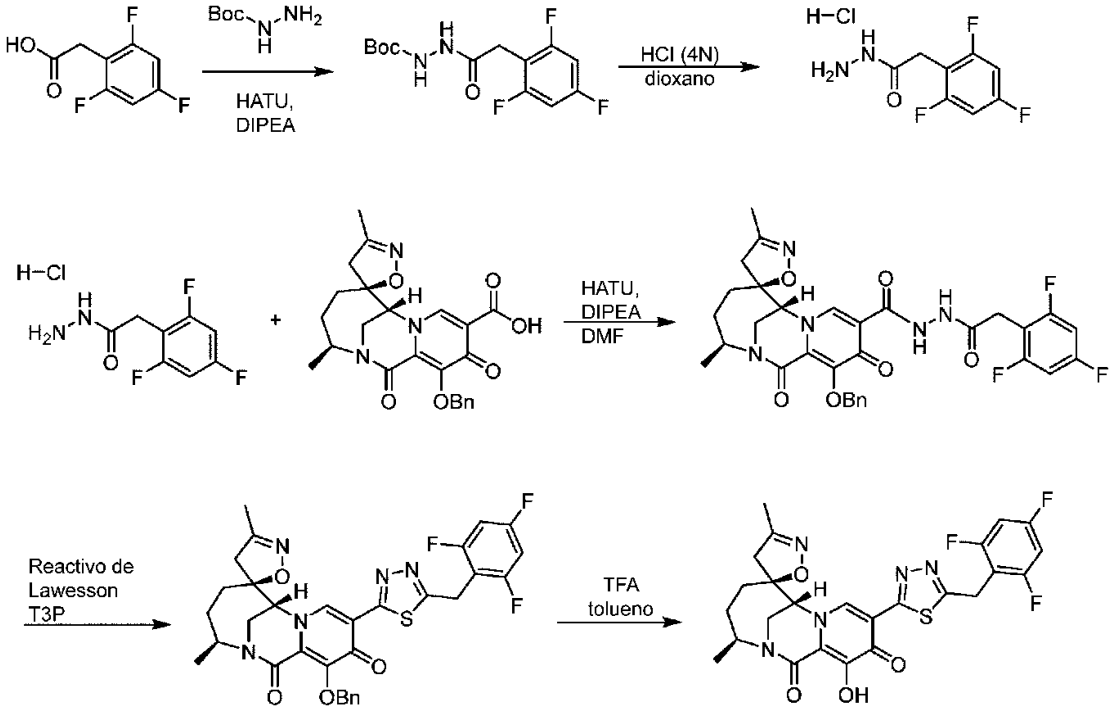
(3'S,5S,7'R)-12'-(Benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazola-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico (800 mg, 1,77 mmol), preparado de acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 150, se disolvió en DMF (7 ml). Se añadieron secuencialmente DIPEA (1,08 ml, 6,2 mmol) y HATU (1,03 g, 2,63 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta. durante 1 hora. Después hidrocloruro de (2,4-difluorofenil)metan-d_2-amina^{15}N (550 mg, 3,01 mmol)se añadió. Después la mezcla de reacción se agitó a ta. durante 17 h. Después la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y después

se lavó con 0,5 N HCl ((20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 580,1 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-((2,4-difluorofenil)metil-d_2)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazola-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida-N'-^{15}N:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-((2,4-difluorofenil)metil-d_2)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida-N'-^{15}N (810 mg, 1,4 mmol) se disolvió en tolueno (38 ml) a t.a. Se añadió TFA (37 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta. durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se trituró con éter de dietil para producir el producto del título. MS (m/z): 490,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 11,41 (s, 1H), 10,37 (d, J=90 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 6,97 (ddt, J = 10,0, 8,4, 2,8 Hz, 2H), 4,64 (dq, J = 14,6, 6,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 2H), 2,90 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,53 (d, J=17,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,97 – 1,82 (m, 3H), 1,48 (dt, J = 15,6, 6,4 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 152: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-10'-(5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4',5'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-1',11'-diona:



Etapa 1: Preparación de 2-(2-(2,4,6-trifluorofenil)acetil)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo:

Se disolvió ácido 2-(2,4,6-trifluorofenil)acético (1,72 g, 9,05 mmol) en DMF (20 ml) a ta. Se añadieron secuencialmente DIPEA (3,15 ml, 18,1 mmol) y HATU (2,77 g, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. durante 1 hora. Después se añadió terc-butil barbazato (1,37 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó después con EtOAc (100 ml) y se trató con una NH_4Cl (acuosa saturada) (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 305,2 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 2-(2,4,6-trifluorofenil)acetohidrazida

Se mezcló 2-(2-(2,4,6-trifluorofenil)acetil)hidrazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 2,3 mmol) con HCl (4N en dioxano) (7,63 ml, 30,5 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a.

durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y el residuo se trituró con éter dietílico. La filtración proporcionó el compuesto del título. MS (m/z): 205,1 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N'-(2-(2,4,6-trifluorofenil)acetil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbohydrazida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-ácido carboxílico (82,5 mg, 0,146 mmol), preparado de acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 150, se disolvió en DMF (2 ml) a t.a. Se añadieron secuencialmente DIPEA (0,14 ml, 0,804 mmol) y HATU (70,2 mg, 0,175 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de 2-(2,4,6-trifluorofenil)acetohidrazida (45,7 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 48 horas. La mezcla de reacción se dividió después entre EtOAc (10 ml) y NH_4Cl (solución acuosa saturada) (10 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se diluyó con agua (10 ml) y luego se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 638,1 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-10'-(5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4',5'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-1',11'-diona:

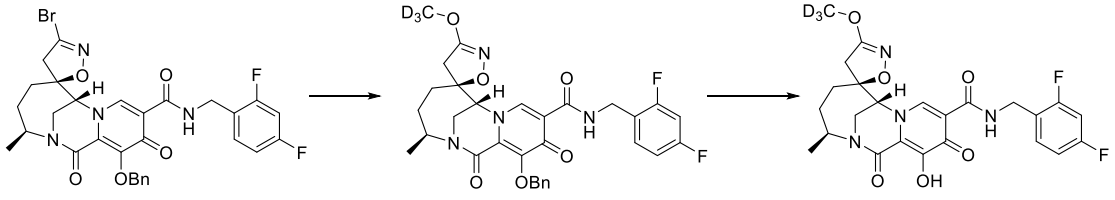
(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3,3'-dimetil-1',11'-dioxo-N'-(2-(2,4,6-trifluorofenil)acetyl)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carbohidrazida (69 mg, 0,0753 mmol) se disolvió en THF (2,1 ml) a t.a. Se añadieron secuencialmente anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (50 % p en DCM) (340 mg,

0,377 mmol) y reactivo de Lawesson (304 mg, 0,753 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a t.a. durante 48 h. El lodo resultante se concentró hasta secarse. El residuo se dividió entre EtOAc (10 ml) y $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada) (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 636,2 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3,3'-dimetil-10'-(5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4',5'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-1',11'-diona:

(3'S,5S,7'R)-12'-(Benciloxi)-3,3'-dimetil-10'-(5-(2,4,6-trifluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4',5'-dihidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-1',11'-diona (20 mg, 0,031 mmol) se disolvió en tolueno (5 ml) a t.a. Se añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo resultante se trituró con dietil éter para producir el producto del título. MS (m/z): 546,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, acetonitrilo-d_3) δ 8,76 (s, 1H), 7,02 – 6,87 (m, 2H), 4,66 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,80 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,94 – 1,82 (m, 3H), 1,52 (dt, J = 15,4, 6,2 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 153: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-(metoxi-d_3)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(metoxi-d_3)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

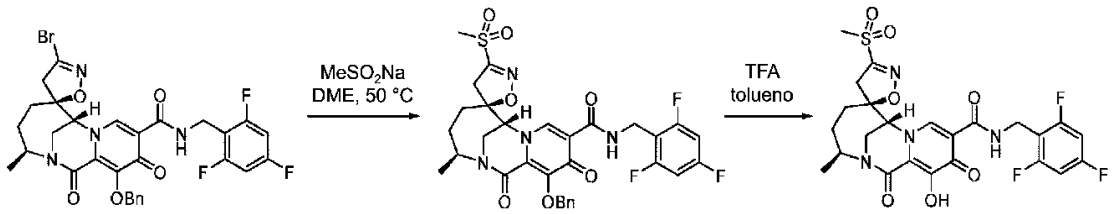
A una solución de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-N-(2,4-difluorobencil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (1,0 g, 1,56 mmol) y CD_3OH (4,37 g, 125 mmol) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (645 mg, 4,68 mmol). La mezcla resultante se calentó a 54 °C durante 1,5 horas. La reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (32 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos antes de filtrarse. La torta de filtración se enjuagó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título. LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C31H27D3F2N4O6, teórico: 595,62, encontrado: 596,12.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3-(metoxi-d_3)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(metoxi-d_3)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (868 mg, 1,46 mmol) se trató con una mezcla de tolueno (3,2 ml) y TFA (1,6 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Después la reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se evaporó (2 ciclos). El residuo se suspendió en una mezcla de tolueno (2,1 ml), MeOH (2,1 ml) y EtOAc (2,1 ml) y se calentó a 70 ºC durante una hora. La mezcla se retiró del calor y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas antes de filtrarse. La torta de filtración se enjuagó con EtOAc y se secó al vacío para obtener el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,99 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 4,74 (s, 1H),

4,64 – 4,46 (m, 3H), 3,80 – 3,63 (m, 2H), 2,93 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 3H), 1,36 (dt, J = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C24H21D3F2N4O6, teórico: 505,49, encontrado: 506,22.

Ejemplo 154: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(metilsulfonil)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



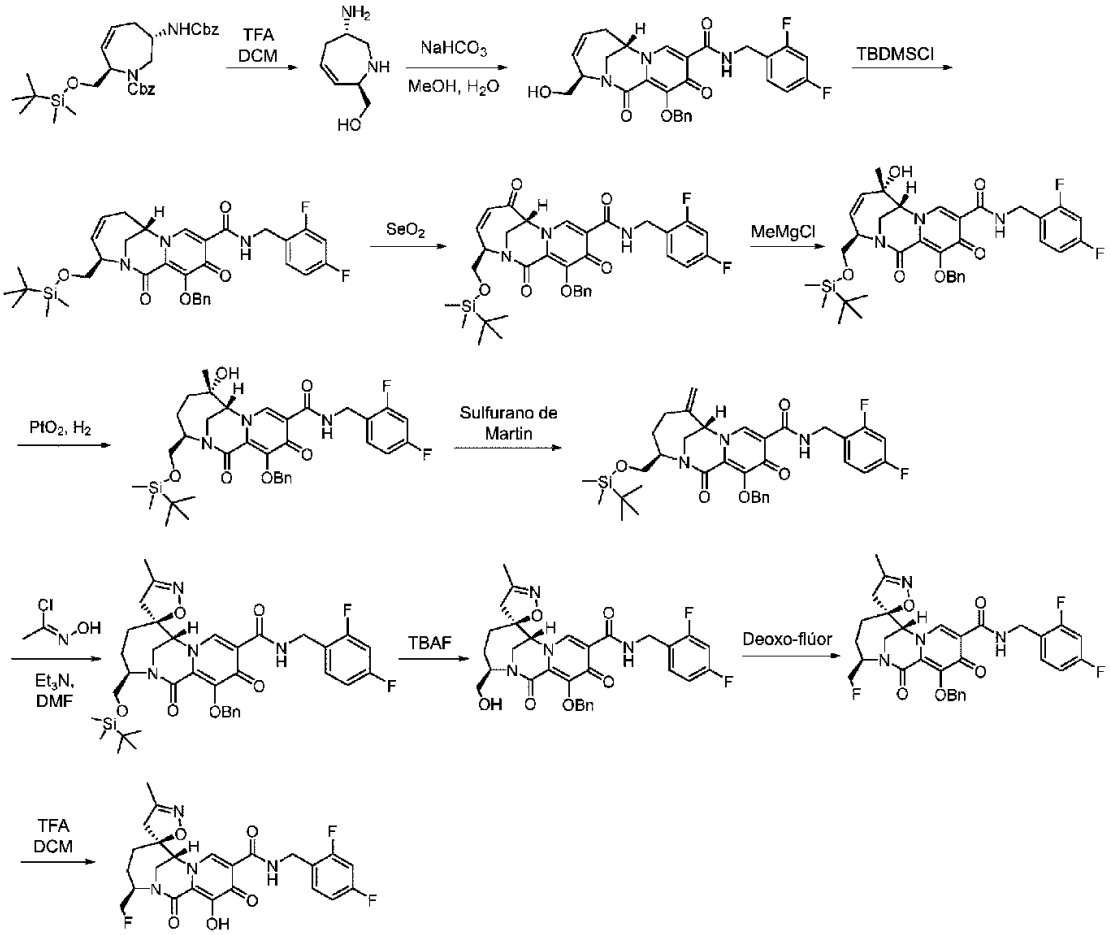
Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-3-(metilsulfonil)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3-bromo-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,015 g, 0,023 mmol) y metansulfinato de sodio (0,002 g, 0,023 mmol) se suspendieron en 1,2-dimetoxietano (1 ml) y se calentó a 50 °C durante 7 d. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se añadió agua. La solución se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN al 5-100 % en agua con TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 659,11 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-3-(metilsulfonil)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-3-(metilsulfonil)-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (0,009 g, 0,013 mmol) se disolvió en una mezcla de 1:1 TFA/tolueno (2 ml) y se agitó a t.a. durante la noche La mezcla de reacción se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN en agua al 5-100 %, TFA al 0,1 %) y se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 569,16 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,58 (tt, J = 14,6, 7,4 Hz, 3H), 3,80 (qd, J = 15,2, 2,3 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,34 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 1,99 – 1,75 (m, 3H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 155: Preparación de (3'R,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-(fluorometil) -12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de ((2R,6S)-6-amino-2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-2-il)metanol:

Una solución de bencil (3S,7R)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-carboxilato (2,0 g, 3,81 mmol), preparada de acuerdo con WO2020197991, en TFA (21 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a ta y la mezcla se concentró, se coevaporó con tolueno y el residuo se secó a alto vacío. El residuo seco se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (m/z) 142,93 [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de sal de ácido trifluoroacético ((2R,6S)-6-amino-2,5,6,7-tetrahidro-1H-azepin-2-il)metanol (1410 mg, 3,81 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (1 ml) se añadió

bicarbonato de sodio (2,24 g, 26,7 mmol) y 3-(benciloxi)-4-oxo-5-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (1,55 g, 3,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 522,12 [M+H]+.

Etapa 3: Preparación de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

Una mezcla de (3R,7S)-12-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (950 mg, 1,82 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (349 mg, 2,32 mmol) e imidazol (379 mg, 5,56 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 10 % y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se combinó, se secó sobre Na_4SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexano, se concentró y se secó para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 635,98 [M+H]+.

Etapa 4: Preparación de (3R,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,6,11-trioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (960 mg, 1,51 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió dióxido de selenio

(500 mg, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. A la mezcla se le añadió dióxido de selenio adicional (200 mg, 1,8 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 650,00 [M+H]+.

Etapa 5: Preparación de (3R,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo,-1,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3R,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-1,6,11-trioxo-1,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (500 mg, 0,77 mmol) en THF (2 ml) se le añadió una solución de MeMgCl (3M en THF, 1,0 ml, 3,08 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 666,13 [M+H]+.

Etapa 6: Preparación de (3R,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3R,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,6,7,11-tetrahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (210 mg, 0,315 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió PtO_2 (30 mg). La mezcla de reacción se agitó a t.a. bajo globo de atmósfera de H_2 durante 4 h. La

mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se usó sin purificación. MS (m/z) 668,16 [M+H]+.

Etapa 7: Preparación de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida:

A una solución de (3R,6S,7R)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-6-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (210 mg, 0,31 mmol) en tolueno (9,0 ml), se añadió el agente deshidratante sulfurano de Martin (423 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 650,17 [M+H]+.

Etapa 8: Preparación de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3R,7S)-12-(benciloxi)-3-(((terc-butidimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-6-metileno-1,11-dioxo-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (130 mg, 0,2 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió K_2CO_3 (139 mg, 1 mmol) y cloruro de N-hidroxiacetimidoil (56 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano al 0-100 %/EtOAc para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 707,16 [M+H]+.

Etapa 9: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(hidroximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (50 mg, 0,071 mmol) en THF (2 ml) se agitó a 0 °C mientras se añadía 1 M TBAF en THF (0,097 ml, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH4Cl saturado y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc al 0-100 %, para dar el compuesto del título. MS (m/z) 593,18 [M+H]+.

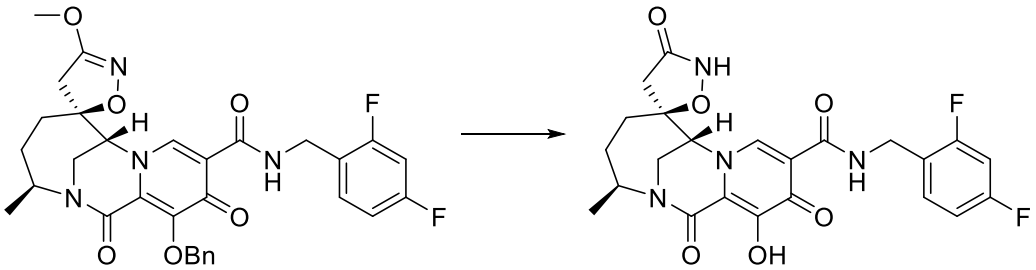
Etapa 10: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-(fluorometil)-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una solución de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-(hidroximetil)-3-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (15 mg, 0,025 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió bis(2-metoxilo)aminotrifluoruro de azufre (50 % en peso de solución en tolueno, 35 mg, 0,076 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. NaHCO3 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 0-100 % para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 595,17 [M+H]+.

Etapa 11: Preparación de (3'R,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-(fluorometil) -12'-hidroxi-3-metoxi-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

La solución de (3'R,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3'-(fluorometil)-3-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (13 mg, 0,021 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua al 5-100 %/agua para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 505,23 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,51 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 4,80 (dd, J = 11,1, 5,9 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 11,4, 5,2 Hz, 3H), 4,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,04 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,25 (dt, J = 15,3, 11,9 Hz, 1H), 2,04 (s, 4H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 15,5, 11,8 Hz, 1H).

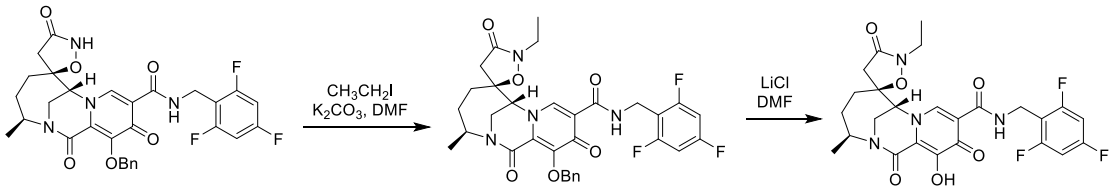
Ejemplo 156: Preparación de (3'S,5S,7'R)-N-(2,4-difluorobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-3-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,4H,7'H-espiro[isoxazol-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (30 mg, 0,051 mmol), preparado de acuerdo con el Ejemplo 40 se trató con una mezcla de tolueno (0,3 ml) y TFA (0,3 ml) a temperatura ambiente durante la noche antes de

ser concentrado. El residuo se coevaporó con EtOAc (3 x 2,0 ml), luego se disolvió en DMF (1,0 ml) y se calentó con LiCl (10 mg, 0,24 mmol) a 125 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de TFA) para obtener el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1H), 10,33 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 7,08 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,54 (dt, J = 16,7, 5,6 Hz, 3H), 3,72 (qd, J = 15,1, 2,2 Hz, 2H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,44 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 15,7, 6,4 Hz, 1H), 1,90 – 1,66 (m, 2H), 1,35 (dd, J = 15,8, 11,6 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI+ (m/z): calculado H+ para C23H22F2N4O6, teórico: 488,45, encontrado: 489,22.

Ejemplo 157: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-2-etil-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

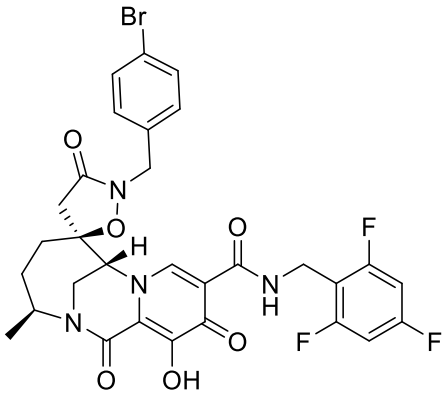
(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,0335 mmol), preparado de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 101, se disolvió en DMF (2,5 ml). Se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (18,5 mg, 0,134 mmol) y yodoetano (5,23 mg, 0,0335 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante

17 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se trató con una mezcla de solución de NH_4Cl acuosa saturada (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica resultante se concentró a sequedad. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa. MS (m/z): 625,2. [M+H]+.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-etil-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

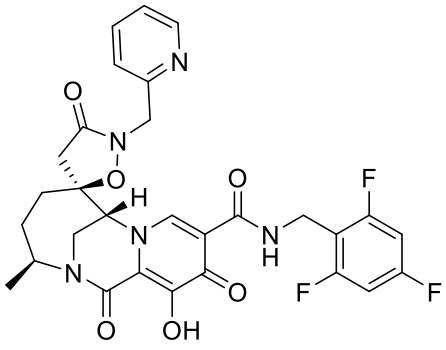
(3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-2-etil-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida crudo (21 mg, 0,0336 mmol) se disolvió en DMF (1 ml). Se añadió LiCl (12 mg, 0,283 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción luego se purificó directamente sobre HPLC preparativa de fase inversa usando acetonitrilo al 0-100 % (con TFA al 0,1 %) en agua (con TFA al 0,1 %) para obtener el producto deseado. MS (m/z): 535,3 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 10,32 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 4,61 (ddd, J = 14,8, 8,4, 4,9 Hz, 3H), 4,52 (s, 1H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 3,60 (qd, J = 7,2, 2,3 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 15,9, 6,2 Hz, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 2H), 1,51 (ddd, J = 15,9, 10,9, 2,2 Hz, 1H), 1,28 – 1,16 (m, 6H).

Ejemplo 158: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(4-bromobencilo)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



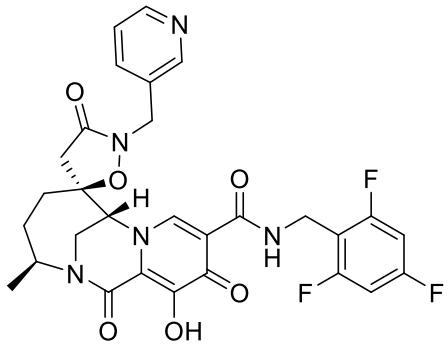
(3'S,5S,7'R)-2-(4-bromobencil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 4-bromobencil bromida en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. MS (m/z) 675,24 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 4,74 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 4H), 4,31 (s, 1H), 3,68 – 3,52 (m, 2H), 2,88 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 1,99 (dd, J = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 1,77 (dt, J = 13,6, 6,5 Hz, 1H), 1,68 – 1,54 (m, 1H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 159: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-(piridin-2-ilmetil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-(oiridin-2-ilmetil)-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 2-(bromometil)piridina en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. MS (m/z) 598,29 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,28 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,76 – 8,65 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,99 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,43 (m, 2H), 6,75 – 6,63 (m, 2H), 5,07 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,67 (q, J = 5,3, 4,7 Hz, 3H), 4,53 (s, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 16,1, 6,4 Hz, 1H), 1,95 – 1,68 (m, 2H), 1,58 – 1,46 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 3H).

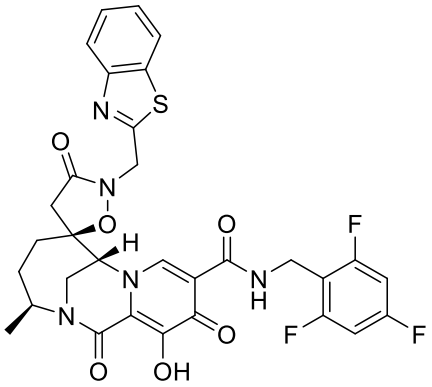
Ejemplo 160: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-(piridin-2-ilmetil)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-2-(piridin-3-ilmetil)-N- (2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 3-(bromometil)piridina en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. MS (m/z) 598,29 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,98 – 8,92 (m, 1H), 8,69 (dd, J =

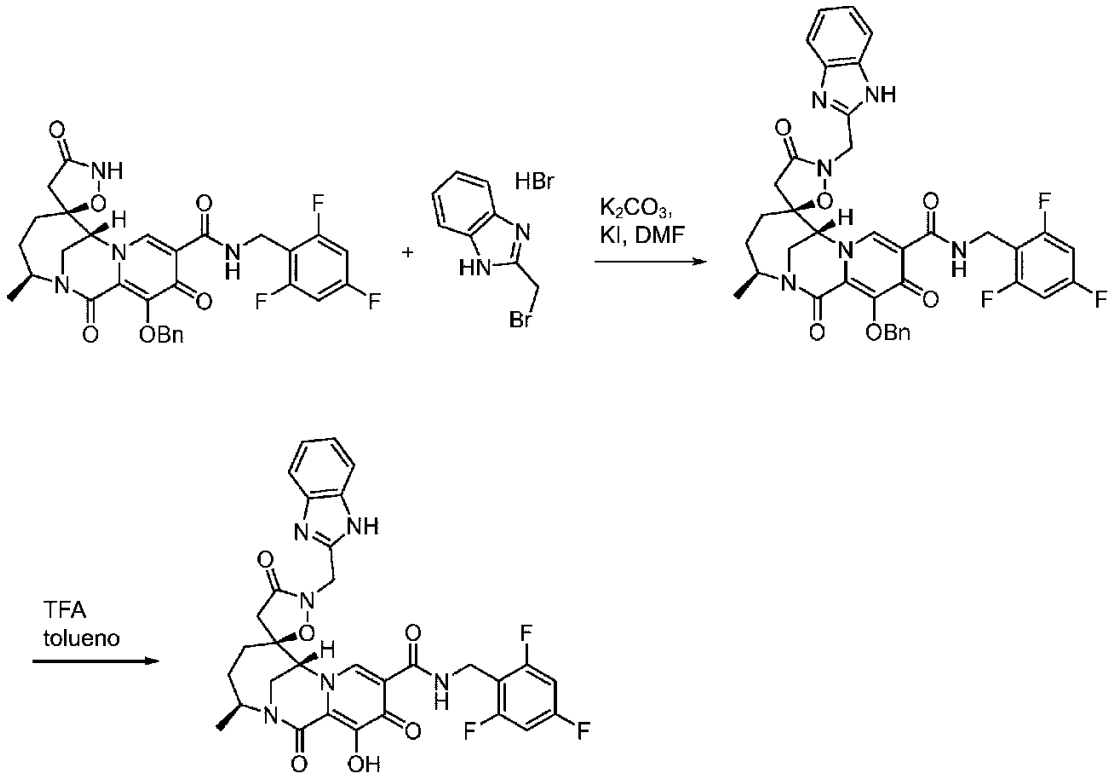
5,2, 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,90 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 13,8, 6,0 Hz, 3H), 4,35 (s, 1H), 3,79 – 3,63 (m, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,42 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,53 (dd, J = 15,8, 11,4 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 161: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se sintetizó de manera similar al Ejemplo 103, excepto que se usó 2-(bromometil)benzo[d]tiazol en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol en la Etapa 7. MS (m/z) 654,242 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 2H), 6,72 – 6,62 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,61 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 14,8, 2,7 Hz, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,20 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 1,98 (d, J = 16,0 Hz, 4H), 1,47 (dd, J = 14,1, 11,3 Hz, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 162: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-benciloxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

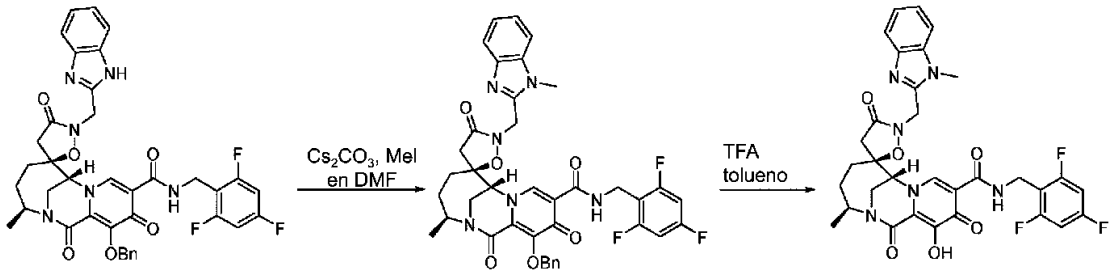
(3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 7 del Ejemplo 103, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-metoxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-

espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y 2-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol hidrobromida en lugar de 5-(bromometil)-1-metil-indazol. MS (m/z) 727,29 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 101, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en lugar de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 637,297 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,57 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 6,63 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,90 – 3,73 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,61 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,14 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 163: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

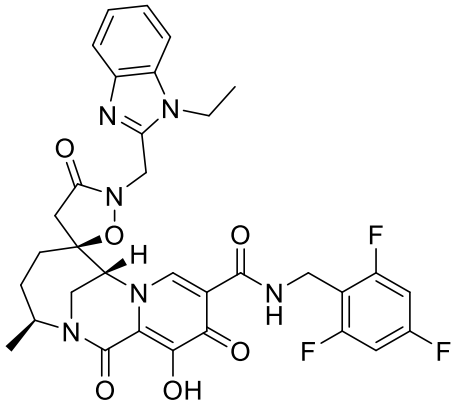
A una solución de (3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (19 mg, 0,261 mmol), preparada de acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo 162, en DMF (1 ml) se le añadió yodometano (3,7 mg, 0,0261 mmol) y carbonato de cesio (25,6 mg, 0,0784 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente, el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z) 741,235 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de (3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

(3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 162, excepto que se usó (3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida en

lugar de (3'S,5S,7'R)-2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida. MS (m/z) 651,307 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 3H), 6,75 – 6,68 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,79 – 4,59 (m, 3H), 4,29 (s, 1H), 3,99 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 14,9, 2,8 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 1,79 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

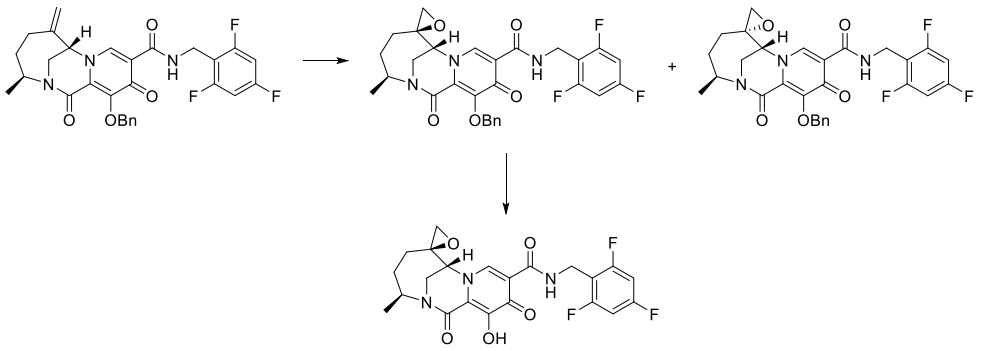
Ejemplo 164: Preparación de (3'S,5S,7'R)-2-((1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



(3'S,5S,7'R)-2-((1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-12'-hidroxi-3'-metil-1',3,11'-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[isoxazolidina-5,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida se preparó de manera similar al Ejemplo 163, excepto que se usó yodoetano en lugar de yodometano en la Etapa 1. MS (m/z) 665,33 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,08 – 7,92 (m, 1H), 7,71 – 7,51 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,66 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 15,1, 1,9 Hz,

1H), 3,69 (dd, J = 14,9, 2,7 Hz, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,40 – 2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (dd, J = 6,7, 2,5 Hz, 3H).

Ejemplo 165: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxiran-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxirano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Pico 1) y (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxirano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (Pico 2):

A una solución del Intermedio C (100 mg, 0,186 mmol) en DCE (4,0 ml) se le añadió *m*-CPBA (96,3 mg, 0,558 mmol) y se calentó a 60º C durante 2 horas. Después la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadieron tiosulfato de sodio 1N (10 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (0-100 % EtOAc en hexanos después 0-10 % de MeOH en EtOAc) para obtener el compuesto del título.

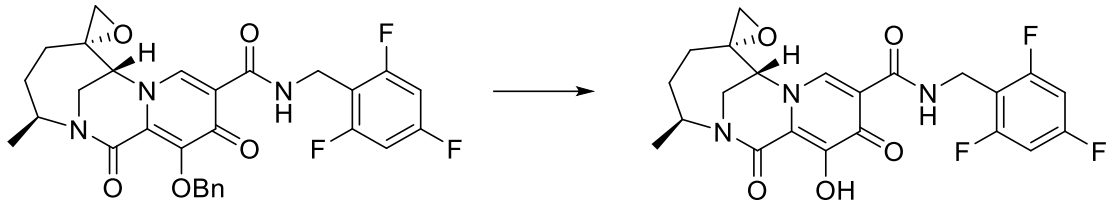
Pico 1: (2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxirano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida: LCMS-ESI+ (m/z): calculada H+ para C29H26F3N3O5, teórico: 553,54, encontrado: 554,07.

Pico 2: (2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxirano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida: LCMS-ESI+ (m/z): calculada H+ para C29H26F3N3O5, teórico: 553,54, encontrado: 554,11.

Etapa 2: Preparación de (2R,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxiran-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

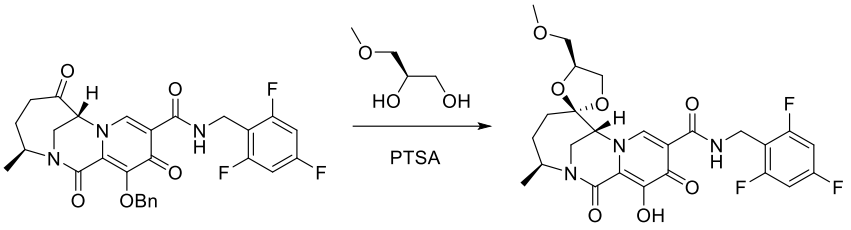
(2R,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxirano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (15 mg, 0,027 mmol) se trató con una mezcla de tolueno (0,3 ml) y TFA (0,3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN al 10-100 % en agua, TFA al 0,1 %) para obtener el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 4,65 – 4,49 (m, 3H), 4,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,51 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,16 (dd, J = 15,2, 6,7 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H+ para C22H20F3N3O5, teórico: 463,41, encontrado: 464,15.

Ejemplo 166: Preparación de (2S,3'S,7'R)-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxirano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



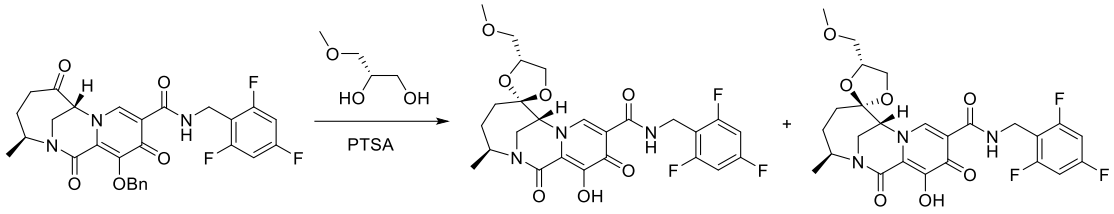
(2S,3'S,7'R)-12'-(benciloxi)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[oxirano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida (20 mg, 0,036 mmol), preparado de acuerdo a la Etapa 1 del Ejemplo 165, se trató con una mezcla de tolueno (0,2 ml) y TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN al 10-100 % en agua, TFA al 0,1 %) para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,63 – 4,51 (m, 3H), 4,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 15,1, 2,9 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,00 (dt, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 1H), 1,59 – 1,47 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (dd, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H). LCMS-ESI+ (m/z): calculada H+ para C22H20F3N3O5, teórico: 463,41, encontrado: 464,19.

Ejemplo 167: Preparación de (2R,3'S,4S,7'R)-12'-hidroxi-4-(metoximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



A una mezcla de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (40 mg, 0,071 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 55, en tolueno (2 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (28,2 mg, 0,145 mmol) y (R)-3-metoxipropano-1,2-diol (23,2 mg, 0,22 mmol). A la mezcla se le añadió una pequeña cantidad de $MgSO_4$. La mezcla se agitó a 95 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (MeCN al 5-100 % en agua con TFA al 0,1 %) para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 538,18 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,41 (s, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 4,72 – 4,58 (m, 3H), 4,55 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 4,47 (ddt, J = 9,9, 6,5, 3,7 Hz, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 3,77 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,68 (dd, J = 10,6, 3,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 10,6, 4,1 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 1,28 (dd, J = 6,7, 2,4 Hz, 3H).

Ejemplo 168: Preparación de (2S,3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-4-(metoximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (2R,3'S,4R,7'R)-12'-hidroxi-4-(metoximetil)-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

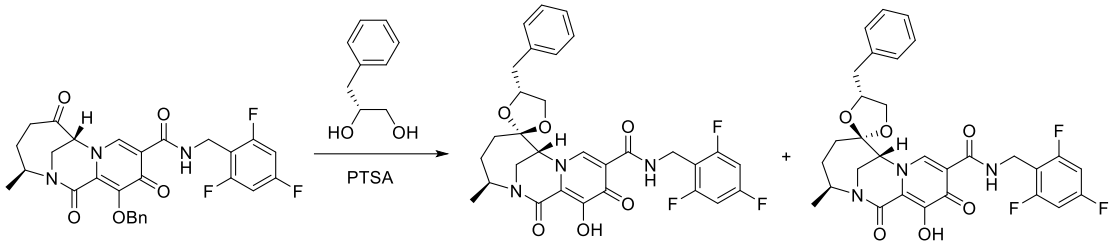


Los compuestos del título se prepararon de manera similar al Ejemplo 167, excepto que se usó (*S*)-3-metoxipropano-1,2-diol en vez de (*R*)-3-metoxipropano-1,2-diol. Se aislaron dos compuestos durante HPLC preparativa de fase inversa.

Pico 1: MS (m/z): 538,23 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,38 (s, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 4,71 – 4,61 (m, 3H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 3H), 3,56 (dd, J = 4,8, 1,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,01 (dt, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,76 (dd, J = 15,1, 7,1 Hz, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Pico 2: MS (m/z): 538,24 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,64 (s, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 3H), 4,34 (q, J = 3,5 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 3H), 3,59 – 3,49 (m, 2H), 2,05 – 1,70 (m, 4H), 1,44 – 1,31 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 169: Preparación de (2S,3'S,4R,7'R)-4-bencil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida y (2R,3'S,4R,7'R)-4-bencil-12'-hidroxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



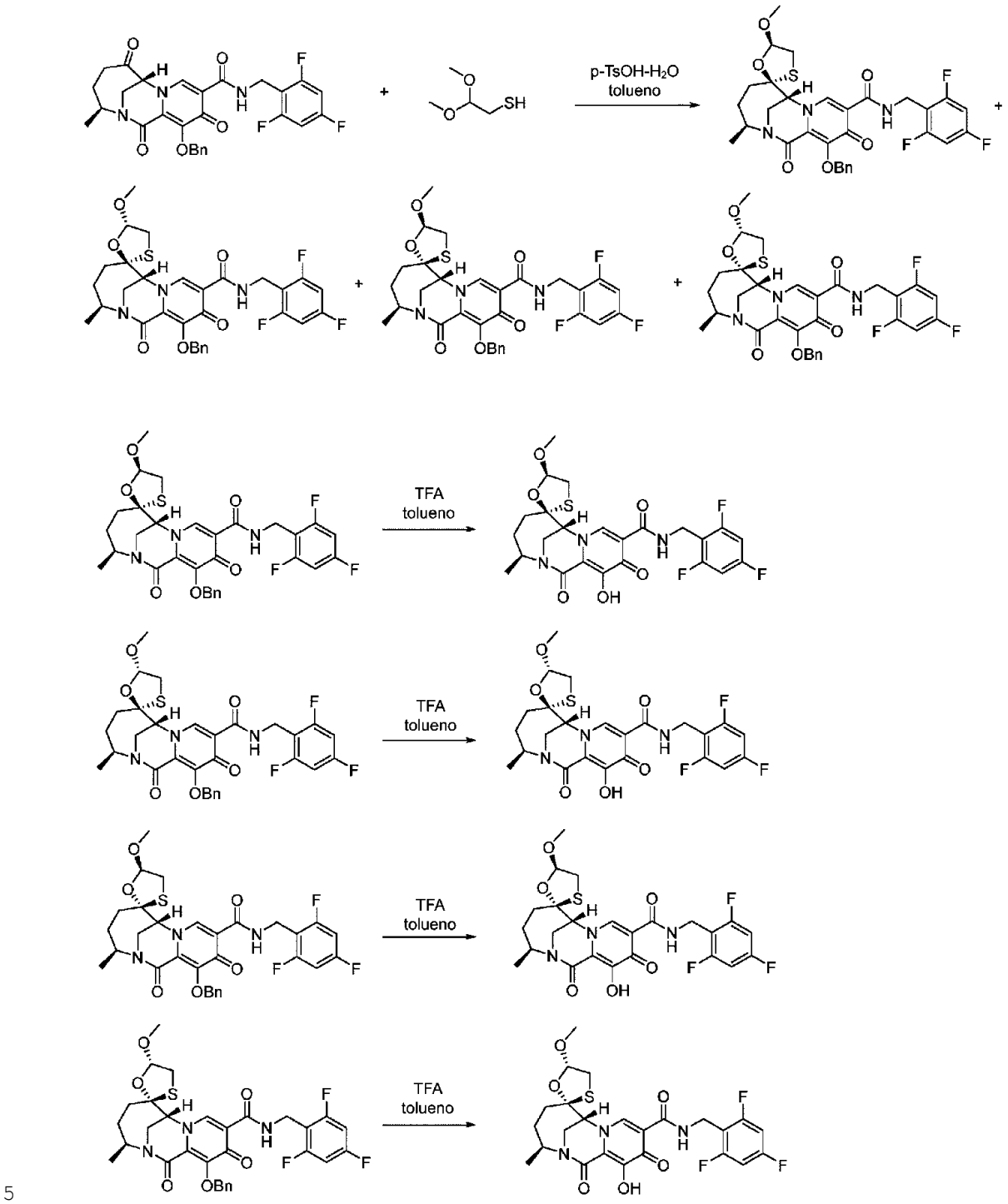
El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 167, excepto que se usó (R)-3-fenilpropano-1,2-diol en vez de (*R*)-3-metoxipropano-1,2-diol. Se aislaron dos compuestos durante HPLC preparativa de fase inversa.

Pico 1: MS (m/z): 584,20 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,62 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 3H), 6,99 – 6,87 (m, 2H), 4,82 – 4,68 (m, 2H), 4,68 – 4,57 (m, 2H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 2,5 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,94 (dt, J = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,73 (dt, J = 15,3, 7,4 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Pico 2: MS (m/z): 584,26 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 8,39 (s, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 5H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 4,72 – 4,55 (m, 4H), 4,34 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 3,75 – 3,69 (m, 2H), 3,65 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,87 (dt, J = 15,4, 11,3 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 15,1, 7,0 Hz, 1H), 1,38 (ddd, J = 15,1, 11,7, 1,3 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 170: Preparación de (2S,3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, (2S,3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, (2R,3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, y (2R,3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-

trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:



Etapa 1: Preparación de (2S,3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, (2S,3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolana-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, (2R,3'S,5R,7'R)-12'-(benciloxi)-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, y (2R,3'S,5S,7'R)-12'-(benciloxi)-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

A una mezcla de (3S,7R)-12-(benciloxi)-3-metil-1,6,11-trioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1,4,5,6,7,11-hexahidro-3H-2,7-metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina-10-carboxamida (152 mg, 0,282 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 55, en tolueno (4 ml) se le añadió 2,2-dimetoxietanetiol (103 mg, 0,845 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (4,85 mg, 0,0282 mmol) a t.a. El matraz de reacción se selló y se calentó a 130 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera. Después del secado sobre Na_2SO_4, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener cuatro isómeros.

Pico 1: MS (m/z) 630,164 $[M+H]^+$.

Pico 2: MS (m/z) 630,072 $[M+H]^+$.

Pico 3: MS (m/z) 630,166 $[M+H]^+$.

Pico 4: MS (m/z) 630,052 $[M+H]^+$.

Etapas 2-5 Preparación de (2S,3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, (2S,3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-

N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, (2R,3'S,5R,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida, y (2R,3'S,5S,7'R)-12'-hidroxi-5-metoxi-3'-metil-1',11'-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencil)-1',4',5',11'-tetrahidro-3'H,7'H-espiro[[1,3]oxatiolano-2,6'-[2,7]metanopirido[1,2-a][1,4]diazonina]-10'-carboxamida:

Una solución de cada isómero de la Etapa 1 en 3:1 tolueno/TFA (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN en agua al 5-100 %, TFA al 0,1 %) para obtener los cuatro compuestos del título.

A partir del pico 1: MS (m/z) 540,172 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,64 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,50 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 3H), 4,26 (s, 1H), 3,67 (qd, J = 15,3, 2,4 Hz, 2H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 2H), 1,84 (dd, J = 14,7, 11,5 Hz, 1H), 1,55 (dt, J = 14,8, 11,0 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

A partir del pico 2: MS (m/z) 540,289 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,54 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 6,73 – 6,67 (m, 2H), 5,52 – 5,47 (m, 1H), 4,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,72 – 3,68 (m, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 11,6, 1,3 Hz, 2H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 14,7, 11,6 Hz, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,31 (dd, J = 6,7, 2,2 Hz, 3H).

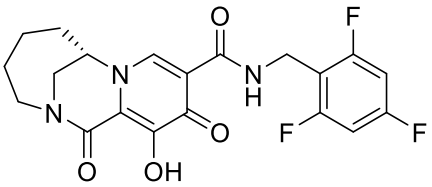
A partir del pico 3: MS (m/z) 540,226 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,48 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,71 (dq, J = 23,7, 7,1, 5,7 Hz, 4H), 4,46 (s, 1H), 3,84 – 3,68 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,30 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,72 (ddd, J = 15,6, 9,7, 3,2 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

A partir del pico 4: MS (m/z) 540,218 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,40 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,45 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,80 – 4,59 (m, 3H), 4,43 (s, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 12,2, 4,7 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 2H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 1,64 – 1,58 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

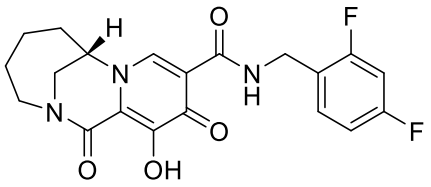
Ejemplo 171: Ensayo de citotoxicidad y antiviral en MT-4 con VIH

Ensayo antiviral en células MT-4

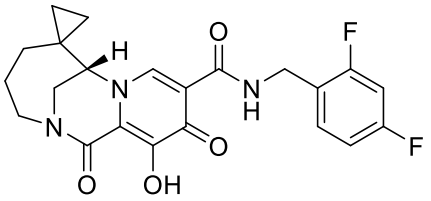
Los compuestos se probaron en un formato de ensayo de 384 pocillos de alto rendimiento para determinar su capacidad de inhibir la replicación del VIH-1 (IIIB) en células MT-4. Los compuestos se diluyeron en serie (1:3) en DMSO en placas de polipropileno de 384 pocillos y, además, se diluyeron 200 veces en el medio RPMI completo (FBS al 10 %, P/S al 1 %) usando el dispensador de microflujo Biotek y el dispensador acústico ECHO Labcyte. Cada placa contenía hasta 8 compuestos de prueba, con controles negativos (control sin fármaco) y 5 □M AZT positivos. Las células MT-4 se infectaron previamente con 10 □l de RPMI (con infección simulada) o una dilución fresca 1:250 de una nueva de reserva de virus concentrado VIH-1 IIIB. Las células MT-4 infectadas y no infectadas se diluyeron aún más en el medio RPMI completo y se añadieron a cada placa usando un dispensador de microflujo. Después de 5 días de incubación en una incubadora humidificada y de temperatura controlada (37 °C), se añadió Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo y se leyó la quimioluminiscencia usando un lector de placa Envision. Los valores EC_{50} se definieron como la concentración del compuesto que causa un 50 % de disminución en la señal de luminiscencia y se calcularon usando un modelo sigmoidal de dosis-respuesta para generar ajustes de curva. Los datos de los compuestos ilustrativos, así como para los compuestos de referencia A, B, C y D se muestran en la Tabla 1-3. Las estructuras de los compuestos de referencia A, B, C y D se muestran a continuación. Estos compuestos se describen en WO2020/197991.



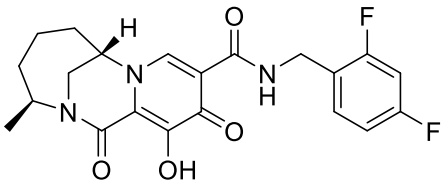
Compuesto de referencia A



Compuesto de referencia B



Compuesto de referencia C



Compuesto de referencia D

Ensayo de citotoxicidad en células MT-4

Los ensayos se realizaron como se describió anteriormente con la excepción de que se añadieron células MT-4 no infectadas a cada pocillo que contenía el compuesto de prueba. Adicionalmente, se añadió 10 µM de puromicina a la última columna de cada placa de ensayo para evaluar un nivel base de citotoxicidad. Los datos para los compuestos ilustrativos se muestran en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 172: Ensayo de reportero antiviral de desplazamiento en suero en MT-4 con VIH

Para cuantificar la cantidad de fijación de proteínas al suero humano, los compuestos de prueba y los controles se diluyen previamente (1:3) y se colocan en réplicas en placas de ensayo negras de 384 pocillos mediante transferencia acústica (Labcyte Echo). Se elaboran réplicas de juegos de placas para medios CCM (RPMI/10 % FBS) y cada concentración de suero que se va a analizar. Las células MT-4 cultivadas en lote se centrifugan y se resuspenden en medios CCM frescos a 2 x 10^6 células/ml. Las células se infectan por lotes con el virus reportero pLAI a 50 ul/ml, se dividen en alícuotas en tubos de nutación grandes y se incuban 2 h a 37 grados con mezclado continuo. Las mezclas de infección se agrupan y se dividen en tubos de centrífuga para condiciones de medios CCM y suero humano al 50 %. Los tubos se sedimentan y se resuspenden hasta 375.000 células/ml en cada condición de medios, después se añaden a las placas de ensayo a 40 ul por pocillo usando una pipeta Viaflo 384. Después de 3 días de incubación a 37 grados en una incubadora CO_2, las placas de ensayo se procesan con reactivo Renilla-glo usando ViaFlo 384 con un programa de adición/mezcla. Las placas se leen inmediatamente en un lector Envision. Las señales del ensayo se representan gráficamente y se generan curvas de respuesta a la dosis para determinar la potencia del compuesto en condiciones de medios CCM y suero humano al 50 %. Para comparar el nivel de unión de proteínas, los cambios de veces se calculan al dividir EC_{50} (HS al 50 %)/EC_{50} (CCM). Los datos de los compuestos ilustrativos, así como para los compuestos de referencia A, B, C y D se muestran en la Tabla 1-3.

Los compuestos de la presente descripción demuestran actividad antiviral en este ensayo como se describe en la Tabla 1 a continuación. En consecuencia, los compuestos de las modalidades descritas en la presente descripción pueden ser útiles para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA o síntomas ARC.

Ejemplo 173: Ensayo de estabilidad microsomal de alto rendimiento

La estabilidad metabólica de los compuestos se evaluó usando ensayos microsomales de hígado de rata o humano (Corning). En este ensayo, se dispensaron 10 nl de compuestos a una concentración de 1 mM en DMSO al 100 % en placas de polipropileno de 384 pocillos usando el dispensador de líquido acústico Echo 550 (Labcyte®). Cada placa contenía 384 pocillos con un solo compuesto de prueba en cada pocillo.

Una solución de microsomas de hígado humano (microsomas agrupados mixtos humanos Corning® Gentest™) o de rata (microsomas de hígado agrupados [Sprague-Dawley] Corning® Gentest™) a 2 mg/ml en 100 mM de K_2HPO_4/KH_2PO_4 a un pH 7,4 con 0,0225 mg/ml de alameticina de *Trichoderma viride* (Sigma-Aldrich) se incubaron en hielo durante 15 minutos. Se añadió 5 ul de esta solución a pocillos individuales después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente; y se complementó con 5 ul de una solución regeneradora de NADPH de cofactores (mezcla de reacción Corning® Gentest™ UGT) que contenía 100 mM de K_2HPO_4/KH_2PO_4 a un pH 7,4, 2,6 mM de NADP+, 6,6 mM de glucosa-6-fosfato, 6,6 mM de $MgCl_2$, 0,8 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 0,1 mM de citrato de sodio, 6,8 mM de ácido uridina difosfato-glucurónico. La concentración final de los compuestos de analito al comienzo de la reacción fue 1 uM. Las reacciones se incubaron a 37 °C y se recogieron los puntos de tiempo de 0, 5, 15, 30, 40, 50, 60 y 70 minutos para su posterior análisis. Los datos de fondo se recolectaron mediante reacciones sin compuestos de analito.

Después de recolectar en los puntos de tiempo de reacción, las muestras se inactivaron con 30 ul de una solución de acetonitrilo al 72 %, metanol al 8 %, ácido fórmico al 0,1 %, agua al 19,9 % y el estándar interno (IS, por sus siglas en inglés). Las placas de reacción se extendieron en una centrífuga a una velocidad de 4000 rcf durante 30 minutos y a 4 °C, después de una dilución de 10 ul de la reacción inactivada en 40 ul de agua desionizada, lo que produjo las placas de ensayo.

Las placas de ensayo se analizaron mediante extracción en estado sólido junto con espectrómetro de masas de tiempo de vuelo de cuadrupolo, usando el sistema Agilent QToF 6530 RapidFire 360, con cartuchos de estado sólido C4 de tipo A. El análisis se realizó en modos de ionización positivos o negativos. Las fases móviles contenían ácido fórmico en agua al 0,1 % para cargar analitos en cartuchos de extracción en estado sólido y ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1 % para una elución en un espectrómetro de masas en el modo de ionización positiva, o ácido acético en agua al 0,1 % para cargar y ácido acético en acetonitrilo al 0,1 % para la extracción en el modo de ionización negativa. Las relaciones de área pico de los recuentos integrados para los compuestos individuales a IS se representaron como un diagrama semilogarítmico de log vs. tiempo. La porción lineal inicial de la desintegración se ajustó a una ecuación de regresión lineal para derivar el tiempo medio de una desintegración del compuesto.

Los parámetros farmacológicos para el metabolismo de un compuesto analito se calcularon mediante las siguientes ecuaciones:

Parámetro	**Ecuación**
Vida media	$T_{1/2} = \frac{Ln(2)}{-1 * Pendiente}$
Depuración intrínseca *(in vitro)*	$Cl_{int,\,in\,vitro} = \frac{ln\,2}{T_{1/2} * Conc}$
Depuración intrínseca	$Cl_{int} = \frac{Cl_{int,\,in\,vitro} * Liver\ Mass * Yield}{Body\ Weight}$
Limpieza hepática prevista	$Cl = \frac{Cl_{int} * Q_H}{Cl_{int} + Q_H}$
Extracción hepática	$E = \frac{Cl}{Q_H} * 100\ \%$

Donde:

Cálculo de aclaramiento intrínseco in vitro

$$CL_{int,\ in\ vitro} = \frac{\ln 2}{\text{Concentración de vida media} *}$$

Concentración se refiere a la concentración de proteína (mg/ml) en la reacción.

Sistema	**Concentración**
Microsomas hepáticos de "cofactor mixto" (UDPGA NADPH)	1,0 mg de proteína/ml

Cálculo de aclaramiento intrínseco in vivo

Esto escala la depuración intrínseca in vitro hasta el valor que se predeciría para toda la masa del tejido hepático (pero sin restricción por flujo sanguíneo). El valor depende del tamaño del hígado (dependiente de la especie) y del rendimiento de la proteína microsomal según corresponda (supuesto que es independiente de la especie).

$$CL_{int} = \frac{CL_{int,\ in\ vitro} * \text{Masa del hígado} * \text{Resultado}}{\text{Peso corporal}}$$

Matriz	**Rendimiento**
Fracción Microsomal	45 mg/g de hígado

Especie	**Peso corporal**	**Peso del hígado**
	Kg/kg	**g**
Humana	70	1800

Cálculo de la depuración prevista

La depuración hepática dependerá de la interrelación entre la depuración intrínseca y el flujo sanguíneo hepático y puede predecirse a partir de datos *in vitro* usando una variedad de enfoques.

$$CL = \frac{CL_{int} * Q_H}{CL_{int} + Q_H}$$

Especie	**Flujo sanguíneo hepático**
	L/h/kg
Humana	1,3

Cálculo de la extracción hepática

Este es simplemente el aclaramiento predicho expresado como una proporción de flujo sanguíneo hepático.

$$E = CL / Q_H * 100\ \%$$

La depuración intrínseca de los compuestos instantáneos, así como para los compuestos de referencia A-F, se calcularon siguiendo el procedimiento anterior.

Ejemplo 174: Vida media

Estudios no clínicos in vivo

Todos los estudios no clínicos se realizaron de acuerdo con la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio que los Institutos Nacionales de la Salud de los EE. UU. adoptaron y promulgaron, y fueron aprobados por el Comité institucional para el cuidado y uso de animales o equivalente nacional.

El compuesto de prueba PK se determinó en monos (Labcorp, Madison, WI) después de una infusión intravenosa de dosis única durante 30 minutos. El vehículo de dosificación era una mezcla de N-metilpirrolidona, polietilenglicol 300 y agua para la administración intravenosa en monos. Se extrajeron muestras de sangre en serie antes de la dosis, 0,25, 0,48 (antes del final de la infusión), 0,58, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, y 168 horas después de la dosis (basado en el inicio de la infusión) y las concentraciones del compuesto de prueba de plasma se cuantificaron usando un método LC-MS/MS.

A continuación se presentan las medias vidas de Cyno para compuestos ejemplares seleccionados así como los Compuestos de referencia A, B, C y D.

Compuesto	Vida media de Macaca fascicularis (h)
Ejemplo 40	12
Ejemplo 1	29
Compuesto de referencia A	3
Compuesto de referencia B	5
Compuesto de referencia D	3

Bioanálisis de plasma

Las muestras de plasma no clínicas se prepararon añadiendo 200 µl de solución estándar fría de acetonitrilo/interna a placas de 96 pocillos que contenían alícuotas de 50 µl de cada muestra de plasma. Después de la precipitación de proteínas, cada uno de los sobrenadantes (50 µl) se transfirió a placas de 96 pocillos limpias y se diluyó con 450 µl de agua. El volumen de inyección de muestra fue de 2 µl. Las muestras se analizaron mediante un método de LC-MS/MS de monitoreo de reacción múltiple. El sistema LC-MS constaba de un LX-2 de cohesión múltiple con dos bombas DIONEX UltiMate 3000 RS idénticas, columna de HPLC Hypersil Gold C18 (50 x 2,1 mm, tamaño de partícula de 1,9 µm; Thermo Fisher Scientific), y el sistema de LC-MS/MS de espectrómetro de masa ABSciex QTRAP5500. La

cromatografía se realizó usando ácido fórmico al 0,1 % y alcohol isopropílico al 1 % en solución acuosa (MP A) y ácido fórmico al 0,1 % y alcohol isopropílico al 1 % en acetonitrilo (MP B). El flujo se mantuvo a 0,5 mL/min (gradiente: 0 −0,5 minutos, MP B al 5 %; 1,83 minutos, MP B al 30 %; 2,83 −3,50 minutos, MP B al 95 %; 3,5−5 minutos, MP B al 5 %).

Análisis farmacocinético

Los parámetros PK de plasma para los compuestos de prueba en monos se estimaron mediante análisis no compartimental usando el programa informático Phoenix WinNonlin, versión 6,3 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Los siguientes parámetros PK en plasma se estimaron en especies no clínicas (según corresponda): concentración plasmática pico observada ($C_{máx.}$), tiempo para alcanzar Cmáx. ($T_{máx.}$), última concentración plasmática cuantificable (Cúltimo), $t_{1/2}$, tiempo de Cúltimo ($T_{último}$), área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) desde el tiempo 0 hasta Cúltimo ($AUC_{último}$), AUC desde el tiempo 0 hasta el infinito ($AUC_{inf.}$), CL, tiempo medio de permanencia (MRT, por sus siglas en inglés) y volumen de distribución en equilibrio (V_{ss}).

Abreviaturas

AUC: área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo;

$AUC_{inf.}$: área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito;

CL: depuración;

$C_{máx.}$: concentración plasmática pico observada;

HPLC: cromatografía de líquidos de alto rendimiento;

LC-MS/MS: cromatografía de líquidos-espectrometría de masa en tándem;

PK: farmacocinética/s;

$T_{máx.}$: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima;

V_{ss}: volumen de distribución en equilibrio;

Tabla 1:

Ejemplo núm.	**MT4 EC_{50} (nM)**	**CC_{50} (nM)**	**RLUC CCM EC_{50} (nM)**	**HS al 50 % con RLUC HS EC_{50} (nM)**	**Cambio RLUC HS al 50 %**
1	0,8	20.406	0,3	92,0	307x
2	11,2	50.000	2,6	9,2	4x
3	0,9	20.060	0,2	71,2	356x
4	5,7	50.000	3,0	4,6	2x
5	1,6	25.752	0,4	27,4	69x
6	0,5	9276	0,2	543,3	2717x
7	1,9	38.172	0,5	1,6	3x
8	0,8	14.817	0,2	75,2	376x
9	0,8	10.150	0,5	145,8	292x
10	1,7	5859	1,0	5,5	6x
11	1,8	8732	1,7	15,4	9x
12	1,7	23.451	1,1	35,6	32x
13	4,3	50.000	1,5	2,1	1x
14	1,6	16.746	0,8	4,1	5x
15	2,4	50.000	0,8	3,8	5x
16	2,6	49.437	2,8	52,9	19x
17	0,6	20.503	0,2	225,5	1128x
18	4,5	50.000	1,6	2,4	2x
19	1,0	22.903	0,2	162,6	813x
20	1,2	12.434	0,3	168,4	561x
21	1,4	29.270	0,3	72,7	242x
22	1,3	23.662			
23	1,2	50.000	0,5	0,9	2x
24	5,9	50.000	2,8	4,9	2x
25	100,0	50.000	34,0	58,1	2x
26	0,5	12.990	0,3	9,5	32x
27 (pico 1)	1,3	33130	0,2	175,4	877x
27 (pico 2)	0,6	45.624	0,3	160,3	534x

28	0,9	46.956	0,4	51,5	129x
29	1,7	50.000	0,8	167,7	210x
30	1,2	39.965	0,5	79,4	159x
31	1,4	29.996	0,3	47,2	157x
32	1,5	21.182	0,4	260,7	652x
33	0,7	14.070	0,4	341,6	854x
34	0,6	13.560	0,2	76,7	384x
35	0,9	20.264	0,3	102,0	340x
36	0,7	19.470	0,2	27,6	138x
37	1,6	49.891	0,7	8,3	12x
38	1,2	22.097	0,3	1,5	5x
39	1,0	23.479	0,3	35,4	118x
40	0,8	34.094	0,2	22,5	113x
41	0,6	21.488	0,4	0,5	1x
42	100,0	50.000	157,1	550,4	4x
43	6,1	33.411	1,5	279,1	186x
44	0,7	24.378	0,1	160,0	1600x
45	2,0	50.000	0,4	1,8	5x
46	1,7	7715	0,1	2,3	23x
47	1,8	27.456	0,5	6,5	13x
48	0,4	22.903	0,2	8,1	41x
49	0,7	29.839	0,3	124,4	415x
50	0,8	50.000	0,5	10,3	21x
51	1,3	41.061	0,3	5,2	17x
52	0,9	27.016	0,3	6,2	21x
53	1,7	9469	0,3	166,1	554x
54	0,7	27.277	0,3	53,7	179x
55	1,7	50.000	1,1	51,0	46x
56	6,2	50.000	3,4	5,0	1x
57	27,9	50.000	13,8	6,0	<1x
58	77,4	50.000			
59	51,4	50.000	22,8	49,1	2x
60	78,6	50.000	25,2	31,2	1x
61	7,6	50.000	1,9	3,4	2x
62	31,1	50.000	7,8	13,4	2x

63	45,9	50.000	11,1	15,5	1x

x en la tabla anterior indica veces. Por ejemplo, “2x” significa 2 veces.

Tabla 2:

Ejemplo núm.	**MT4 EC_{50} (nM)**	**CC_{50} (nM)**	**RLUC CCM EC_{50} (nM)**	**HS al 50 % con RLUC HS EC_{50} (nM)**	**Cambio RLUC HS al 50 %**
64	2,9	22.903	0,6	299,7	500x
65	1,6	26.331	0,6	107,0	178x
66	3,9	30.072	0,8	561,2	702x
67	1,3	20.017	0,3	190,2	634x
68	1,2	15.739	0,3	85,4	285x
69	1,3	26.260	0,2	94,1	471x
70	1,3	26.565	0,4	176,2	441x
71	3,3	32.102	0,2	82,4	412x
72	1,2	31.909	0,3	108,3	361x
73	1,1	31.210	0,2	65,2	326x
74	2,1	22.325	0,4	4,9	12x
75	1,8	14.072	0,3	1,8	6x
76	2,2	10.109	0,4	3,3	8x
77	2,9	1484	0,5	17,7	35x
78	1,0	3185	0,3	3,6	12x
78	1,4	1367	0,2	8,6	43x
79	4,8	50.000	1,0	1,4	1x
80	81,5	50.000	15,7	30,1	2x
81	2,1	19.627	0,5	0,6	1x
82	7,1	5463	1,3	186,1	143x
83	2,3	16.190	0,3	41,1	137x
84	1,6	25.831	0,3	22,3	74x
85	1,0	29.643	0,2	28,7	144x
86	1,2	11.909	0,3	68,4	228x
87	1,2	10.509	0,2	31,8	159x
88	2,6	50.000	0,3	279,8	933x
89	1,3	50.000	0,4	63,8	160x

90	4,3	22.304	1,3	22,1	17x
90	3,2	20.007	1,2	10,7	9x
91	1,4	19.971	0,2	157,7	789x
92	0,7	24.909	0,2	409,4	2047x
93	0,7	13.620	0,2	621,8	3109x
94	1,0	30.154	0,2	684,3	3422x
95	0,6	24.132			
96	1,1	31.441	0,2	1,2	6x
97	2,5	10.363	0,5	1,8	4x
98	3,0	12.679	0,5	7,4	15x
99	1,5	36.511	0,2	19,7	99x
100	1,5	50.000	0,3	13,5	45x
101	98,1	50.000	34,0	408,4	12x
102	11,5	8792	2,0	30,0	15x
103	1,5	50.000	0,2	0,4	2x
104	2,6	50.000	0,9	0,3	0x
105	1,2	50.000	0,3	15,5	52x
106	0,9	50.000	0,2	64,2	321x
107	0,8	50.000	0,3	10,2	34x
108	3,5	50.000	0,5	7,8	16x
109	1,6	2887	0,3	3,9	13x
110	1,2	11.968	0,3	2,9	10x
111	2,3	7232	0,4	1,9	5x
112	0,7	50.000	0,2	0,4	2x
113	0,7	50.000	0,1	0,7	7x
114	6,1	50.000	1,9	5,9	3x
115	1,2	50.000	0,3	5,1	17x
116	5,8	50.000			
116	1,8	50.000	0,3	1,0	3x
117	2,3	32.180	0,4	0,6	2x
117	5,5	50.000	0,8	0,5	1x
118	2,6	50.000	0,4	0,4	1x
119	1,5	50.000	0,5	2,3	5x
120	0,9	49.355	0,2	188,7	944x
120	0,8	50.000	0,2	2,6	13x

121	86,5	50.000	16,9	19,9	1x
122	6,4	38.022	0,9	7,6	8x
123	8,4	50.000	2,1	1,4	1x
124	0,8	29.829	0,2	0,4	2x
125	0,7	24.211	0,2	30,2	151x
126	0,5	31.882	0,1	10,7	107x
126	0,7	32.577	0,1	4,7	47x
127	1,2	49.862	0,1	13,3	133x
128	1,1	20.521	0,2	18,4	92x
129	0,5	27.404	0,2	8,0	40x
130	0,9	9839	0,2	362,9	1815x
131	1,9	28.926	0,5	8,1	16x
132	1,4	30.319			
133	1,7	20.212	0,5	102,5	205x
134	4,8	8499	1,9	6,3	3x
135	7,1	6883	2,6	581,3	224x
136	5,8	16.562	1,7	8,7	5x
137	1,5	42.420	0,3	13,3	44x
138	2,0	23.228	0,5	13,1	26x
139	1,4	30.893	0,1	83,7	837x
140	1,8	22.823	0,1	1,7	17x
141	0,9	30.359	0,2	263,4	1317x
142	3,9	50.000	0,5	0,7	1x
143	1,4	24.392	0,1	78,4	784x
144	1,3	4811	0,1	2,3	23x
145	3,8	50.000	1,1	7,5	7x

x en la tabla anterior indica veces. Por ejemplo, “2x” significa 2 veces.

Tabla 2A:

Ejemplo núm.	**MT4 EC_{50} (nM)**	**CC_{50} (nM)**	**RLUC CCM EC_{50} (nM)**	**RLUC 50 % HS EC_{50} (nM)**	**Cambio RLUC HS al 50 %**
146	1,3	16.888			
147	4,1	7532	1,3	12,3	10x

148	3,4	50.000	1,1	21,0	19x
149a	2,0	50.000	0,8	4,8	6x
149b	1,4	39.091	0,4	5,7	16x
150	2,1	26.970			
151	1,8	13.843	0,3	69,2	203x
152	4,2	14.153			
153	0,9	17.633	0,2	16,1	67x
154	4,2	4143	1,2	22,1	18x
155	1,0	28.423	0,5	59,8	129x
156	18,1	50.000	25,0	79,8	3x
157	1,1	50.000	0,3	4,1	12x
158	1,7	2115	0,8	3,2	4x
159	1,8	50.000	0,8	1,1	1x
160	1,5	50.000	1,6	0,5	0x
161	1,4	50.000	0,4	0,9	2x
162	3,6	50.000	1,4	5,7	4x
163	1,5	50.000	0,9	2,0	2x
164	3,0	45.714			
165	1,4	6591	0,3	5,4	19x
166	0,9	4599	0,2	1,3	7x
167	1,7	35.779	0,6	8,7	15x
168 (pico 1)	1,1	28.944	0,4	2,0	5x
168 (pico 2)	2,0	37.042	0,6	16,4	26x
169 (pico 1)	4,9	39.008	1,4	10,0	7x
169 (pico 2)	4,3	45.128	2,0	4,0	2x
170 (pico 1)	1,3	42.043	0,3	5,0	16x
170 (pico 2)	1,7	42.554	0,2	2,6	15x
170 (pico 3)	1,2	8241	0,3	43,4	132x
170 (pico 4)	1,7	33.117	0,3	14,5	52x

x en la tabla anterior indica veces. Por ejemplo, “2x” significa 2 veces.

Tabla 3

Compuesto	MT4 EC_{50} (nM)	RLUC CCM EC_{50} (nM)	RLUC 50 % HS EC_{50} (nM)	Cambio RLUC HS al 50 %
Ejemplo 40	0,8	0,2	22,5	112x
Ejemplo 1	0,8	0,25	92,0	368x
Compuesto de referencia A	1,1	0,35	2,0	6x
Compuesto de referencia B	1,5	0,28	1,1	4x
Compuesto de referencia C	1,2	0,25	2,0	8x
Compuesto de referencia D	1,3	0,22	7,5	34x

x en la tabla anterior indica veces. Por ejemplo, “2x” significa 2 veces.

Ejemplo 150: Cambio mutante doble (veces sobre el silvestre)

El ensayo de doble mutante del VIH evalúa los cambios en la eficacia de los compuestos antivirales contra los mutantes virales en comparación con el silvestre. Cada una de las tres cepas de virus mutante en este panel contiene dos sustituciones de aminoácidos (G140S/Q140R, E138K/Q148K y E92Q/N155H) de HXB2 parental. Los compuestos y controles de prueba se diluyeron en serie y se colocaron en réplicas en placas de ensayo negras de 384 pocillos usando transferencia acústica (Echo). Se prepararon conjuntos de placas de réplicas para cada cepa. Las células MT-4 cultivadas en lote se centrifugan y se resuspenden en medios CCM (RPMI p/10 % FBS, 1 %PS) a 2 x 10^6 células/ml. Las células se infectaron por lotes con cada cepa mutante en volúmenes optimizados (actualmente HXB2 25 ul/ml; G140S/Q140R, E138K/Q148K y E92Q/N155H a 40 ul/ml de células). El tamaño de cada mezcla de infección se basó en el número de placas de muestra que se van a probar. Cada mezcla de infección se transfirió a tubos cerrados de 5 ml y mutó rápidamente en un agitador a 37 grados de incubadora durante 1 hora. Después las mezclas de infección se diluyeron 25X en medio de CCM fresco y luego se añadieron a las placas de ensayo a 40 ul por pocillo usando una pipeta Viaflo 384. Después de 5 días de incubación a 37 grados en una incubadora CO_2, las placas de ensayo se procesan con

reactivo Cell-titer glo usando ViaFlo 384 con un programa de adición/mezcla. Las placas se leen inmediatamente en un lector Envision. Las señales de ensayo se representaron y las curvas de respuesta a la dosis generadas para determinar el compuesto individual EC_{50}s. El efecto de cada mutación se evaluó comparando EC_{50}s de cepas mutantes y silvestres.

Tabla 4.

Compuesto	**Cambio mutante doble (veces sobre el silvestre)**		
	E92Q/N155H	**G140S/Q148R**	**E138K/Q148K**
Ejemplo 40	1x	5x	4x
Ejemplo 1	1x	4x	3x
Compuesto de referencia A	2x	10x	13x
Compuesto de referencia B	3x	12x	18x
Compuesto de referencia C	2x	5x	3x
Compuesto de referencia D	1x	5x	6x

x en la Tabla anterior indica veces. Por ejemplo, “2x” significa 2 veces.

Todas las patentes de los EE. UU., publicaciones de solicitudes de patentes de los EE. UU., solicitudes de patentes de los EE. UU., patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones que no son patentes mencionadas en esta especificación son incorporadas en la presente descripción como referencia, en su totalidad en la medida en que no sean inconsistentes con la presente descripción.

A partir de lo anterior se apreciará que, aunque se han descrito modalidades específicas en la presente descripción con fines ilustrativos, pueden realizarse diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la descripción. Por consiguiente, la descripción no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.