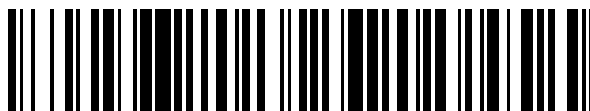


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 302**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 491/18 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2008 E 08733076 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2129224**

54 Título: **Compuestos de 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona**

30 Prioridad:

03.04.2007 US 907478 P

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

22.07.2016

73 Titular/es:

**ANADYS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**TRAN, CHINH VIET;
RUEBSAM, FRANK;
MURPHY, DOUGLAS ERIC;
DRAGOVICH, PETER;
ZHOU, YUEFEN;
CHEN, LIJIAN;
KUCERA, DAVID;
BLATTER, FRITZ y
VIERTELHAUS, MARTIN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 578 302 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona

5 **Campo de la invención**

La invención se dirige a compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, que son útiles en el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C.

10 **Antecedentes de la invención**

La hepatitis C es un importante problema de salud a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que 170 millones de personas son portadoras crónicas del virus de la hepatitis C (VHC), con 4 millones de personas portadoras solo en Estados Unidos. En Estados Unidos, la infección por VHC representa el 40 % de la enfermedad hepática crónica, y la enfermedad del VHC es la causa más común de trasplante de hígado. La infección por VHC produce una infección crónica, y aproximadamente el 70 % de las personas infectadas desarrollarán cambios histológicos crónicos en el hígado (hepatitis crónica) con un riesgo del 10-40 % de cirrosis y un riesgo en vida estimado del 4 % de carcinoma hepatocelular. El CDC estima que cada año en Estados Unidos hay 35.000 nuevos casos de infección por VHC y aproximadamente diez mil muertes atribuidas a la enfermedad del VHC.

El patrón de cuidado actual es una combinación de interferón pegilado/ribavirina a un coste de aproximadamente 31.000 dólares/año. Estos fármacos tienen difíciles problemas de dosificación y efectos secundarios que impiden su uso en casi la mitad de los pacientes diagnosticados. El tratamiento con interferón pegilado se asocia con síntomas amenazantes similares a la gripe, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, ideas suicidas y leucocitopenia. La ribavirina se asocia con la anemia hemolítica y defectos de nacimiento.

La respuesta global a esta terapia convencional es baja, pues aproximadamente un tercio de los pacientes no responde. De aquellos que responden, una gran fracción recae a los seis meses de completarse los 6-12 meses de terapia. Por consiguiente, la tasa de respuesta a largo plazo para todos los pacientes que inician el tratamiento solo es del aproximadamente 50 %. La tasa de respuesta relativamente baja y los efectos secundarios significativos de los tratamientos actuales con fármacos anti-VHC, unidos a los efectos negativos a largo plazo de la infección crónica por VHC, generan una necesidad médica continua de un tratamiento mejor. Los fármacos antivirales para tratar las enfermedades de los virus de ARN como el VHC son escasos y, como se ha descrito anteriormente, se suelen asociar a múltiples efectos adversos.

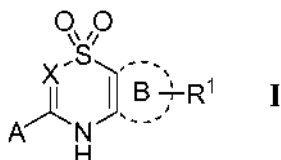
Una serie de publicaciones han descrito inhibidores de NS5B útiles en el tratamiento de la infección por la hepatitis C. Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2008/0031852 (que describe compuestos [1,2-*b*]piridazinona; la publicación de solicitud de patente en EEUU n.º US 2006/0189602 (que desvela ciertas piridazinonas); la publicación de solicitud de patente en EE UU n.º US 2006/0252785 (que desvela heterocíclicos seleccionados); y las publicaciones internacionales n.º WO 03/059356, WO 2002/098424 y WO 01/85172 (que describen cada una determinada clase de tiadiazinas sustituidas). La publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2005/0075331 A1 desvela agentes antiinfecciosos que inhiben la polimerasa del virus de la hepatitis C (VHC). Los compuestos desvelados en dicha referencia comprenden un resto de tiadiazina sustituida.

Mientras que, en algunos casos, hay medicamentos disponibles para reducir los síntomas de la enfermedad, hay pocos fármacos para inhibir eficazmente la replicación del virus subyacente. La significancia y prevalencia de las enfermedades de los virus de ARN, entre las que se incluyen, pero sin limitación, la infección crónica por el virus de la hepatitis C, unidas a la disponibilidad y a la eficacia limitadas de los productos farmacéuticos antivirales actuales, han creado una necesidad apremiante y continua de nuevos productos farmacéuticos para tratar estas enfermedades.

50 **Sumario de la invención**

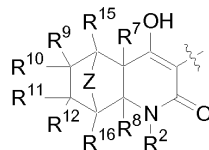
La presente invención describe nuevos compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles en el tratamiento o en la prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona.

En un aspecto general, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:

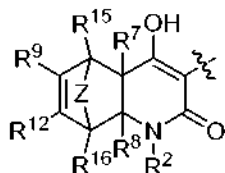


60 en la que

X es N o CR³,
A es

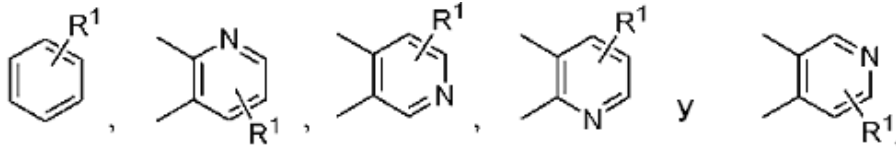


5 o

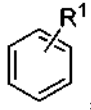


- el anillo B es arilo o heterociclilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1-3 restos R¹, en el que R¹ es H, halo, nitro, -CHR⁴-S(O)₂R⁵, -C(S(O)₂R⁵)=CHR⁴-, -NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)₂R⁵ o -NR⁴S(O)₂NR⁵R⁶, en los que R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, C(O)O-(alquilo C₁-C₆), arilo o heterociclilo, o R⁴ y R⁵ o R⁵ y R⁶ se combinan con el/los átomo/s al/a los que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros;
- R² es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -alquilen C₁-C₆(cicloalquilo C₃-C₈), -alquilen C₁-C₆(arilo),-alquilen C₁-C₆(heterociclilo), arilo o heterociclilo;
- R³ es H, halo o alquilo C₁-C₆;
- Z es -(CR¹³R¹⁴)_n- u O;
- n es 1 o 2;
- R⁷ y R⁸ son independientemente H o alquilo C₁-C₆;
- R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo;
- en la que los restos alquilo, alquilen, arilo, cicloalquilo o heterociclilo anteriores proporcionados en R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- alquilamina,
 - amino,
 - arilo, cicloalquilo, heterociclilo,
 - alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamina C₁-C₆, dialquilamina C₁-C₆,
 - alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, pudiendo estar cada uno de los cuales interrumpido por uno o más heteroátomos,
 - carboxilo
 - ciano,
 - halo,
 - hidroxilo,
 - ceto,
 - nitro,
 - C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)(alquilamina C₁-C₆), -C(O)(dialquilamina C₁-C₆), -C(O)₂-(alquilo C₁-C₆),
 - C(O)₂-(cicloalquilo C₃-C₈), -C(O)₂-(arilo), -C(O)₂-(heterociclilo), -C(O)₂-(alquilen C₁-C₆)arilo, -C(O)₂-(alquilen C₁-C₆)heterociclilo, -C(O)₂-(alquilen C₁-C₆)cicloalquilo, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(cicloalquilo C₃-C₈),
 - C(O)(arilo), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(alquilen C₁-C₆)arilo, -C(O)(alquilen C₁-C₆)heterociclilo y -C(O)(alquilen C₁-C₆)cicloalquilo,
- pudiendo estar cada uno de los anteriores sustituyentes opcionales además opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre amino, ciano, halo, hidroxilo, nitro, alquilamina C₁-C₆, dialquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆, estando cada alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo;
- o una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que el Anillo B se selecciona entre:



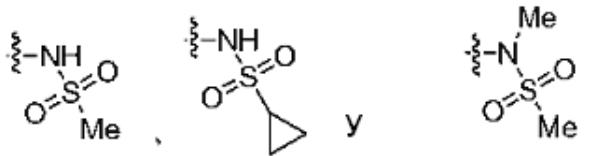
5 En otra realización, el Anillo B es:



en el que R¹ es H, halo, nitro, -CHR⁴-S(O)₂R⁵, -C(S(O)₂R⁵)=CHR⁴-, -NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)₂R⁵ o -NR⁴S(O)₂NR⁵R⁶.

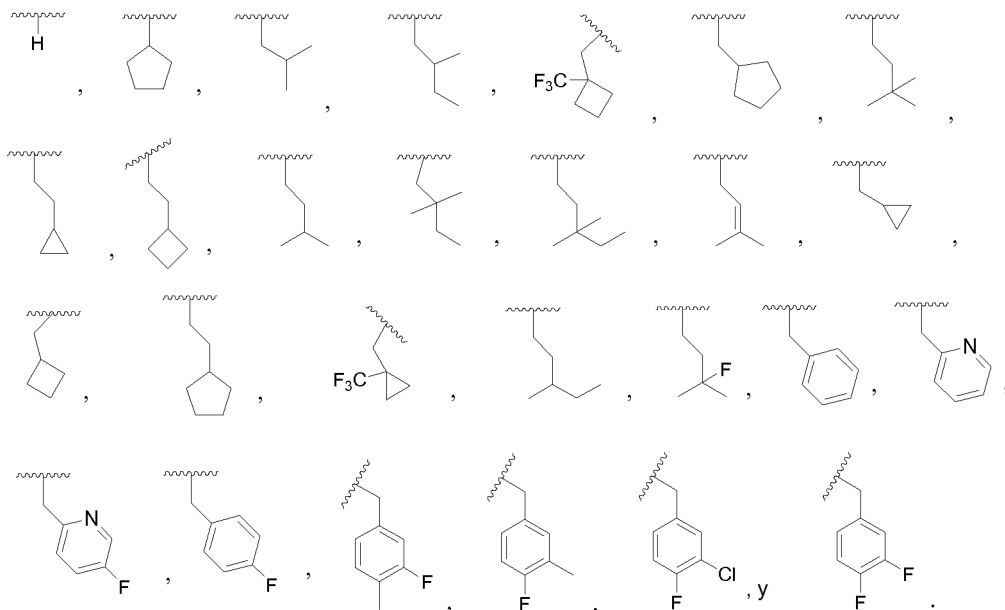
10 En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R¹ es -NR⁴S(O)₂R⁵, en la que R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R¹ se selecciona entre:



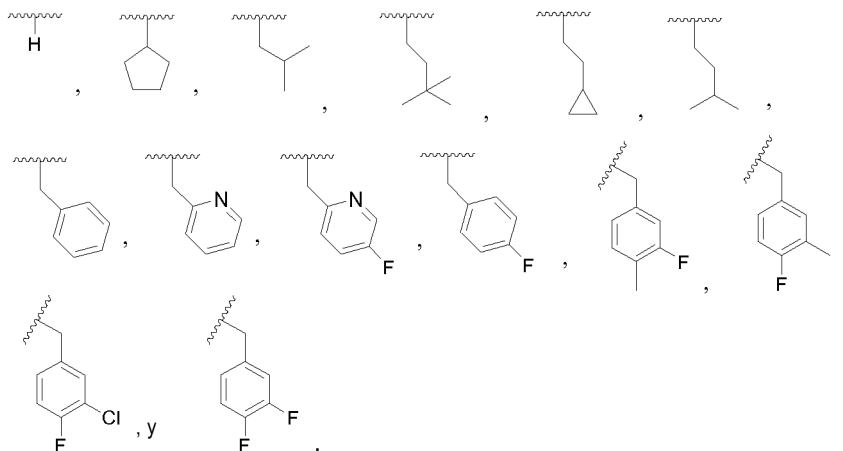
15

En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R² se selecciona entre:

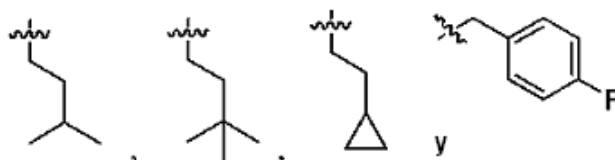


20

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R² se selecciona entre:

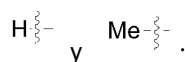


5 En otra realización más, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R² se selecciona entre:



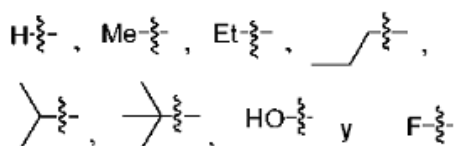
En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R³ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R³ se selecciona entre:

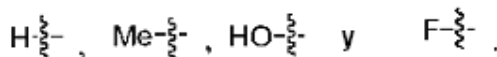


15 En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R⁷ y R⁸ son H.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre:



20 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre:



25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son H o hidroxil.

30 En otra realización más, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son H.

En una realización, n es 1.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados entre:

- (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 5 (*rac*-*di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 (*rac*-*di-endo*)-*N*-{3-[3-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*S*,2*S*,7*R*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 10 *N*-{3-[(1*R*,2*R*,7*S*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 15 *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 20 (*rac*-*di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 25 (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 30 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 35 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-*N*-metil-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-*N*-metil-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 40 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-4,5-dihidro-1*H*-1λ⁶-tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 45 (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(2-ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-*N*-metil-metanosulfonamida,
 50 (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 55 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 60 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 65 (*rac*-*di-exo*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-11-oxa-3-aza-

- tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
(1R,2S,7R,8S)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butí)-3-aza-
tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
5 {3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
(*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[3-(3-dimetil-butí)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il)-metanosulfonamida,
10 (*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butí)-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-*N*-metil-metanosulfonamida,
15 {3-[(1R,2S,7R,8S)-6-hidroxi-3-(3-metil-butí)-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-
1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
(1R,2S,7R,8S)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-bencenosulfonamida,
{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butí)-4-oxo-11-oxa-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido (*rac*-di-*exo*)-ciclopropanosulfónico,
20 {3-[3-(3-dimetil-butí)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido (*rac*-di-*exo*)-ciclopropanosulfónico,
N-{3-(1R,2S,7R,8S)-3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-
1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
25 {3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butí)-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo
[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido (*rac*-di-*exo*)-ciclopropanosulfónico,
{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido (*rac*-di-*exo*)-ciclopropanosulfónico,
30 carbamato de *N*-{3-(1R,2S,7R,8S)-3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-
1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida-*N*-isopropilo,
(*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
N-{3-[(2S,7R)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
35 *cis*-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
[(2R,7S)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tetracíclo[6.3.2.0^{2,7}0^{9,11}]tridec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
[(2S,7R)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tetracíclo[6.3.2.0^{2,7}0^{9,11}]tridec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
40 (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-dioxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-hidroxi-3-(3-metil-butí)-3-
aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-
1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido piridin-3-sulfónico,
(1R,2S,7R,8S)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-sulfamida,
45 (1R,2S,7R,8S)-*N*-{3-[3-bencil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(1R,2S,7R,8S)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-isobutí-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
50 (1R,2S,7R,8S)-*N*-{3-[3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-
1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butí)-4-oxo-11-oxa-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-*N*-metil-metanosulfonamida,
N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(3-fluoro-4-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-
1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
55 (1R,2S,7R,8S)-5-(7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-
aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
N-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
60 (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-
tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
(1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-
tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
(1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[3,2-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-
tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
65 *N*-{3-[(1R,2S,7R,8S)-3-(2-ciclopropil-etí)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-

dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6,9-dihidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 5 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de L-arginina,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de L-lisina,
 10 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de hemi-magnesio,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de sodio, y
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de potasio.

15 La invención también se dirige a sales farmacéuticamente aceptables y a solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. También se describen métodos ventajosos de fabricación de los compuestos de Fórmula I.

20 En un aspecto, la invención describe un método de tratamiento o de prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero que lo necesita, preferentemente en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. En una realización, la invención describe un método de tratamiento o de prevención de la infección por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I que es un inhibidor de la polimerasa NS5B del VHC.

25 En otro aspecto, la invención describe un método de tratamiento o de prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, la invención describe un método de tratamiento o de prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un agente terapéutico adicional, preferentemente un agente antiviral adicional o un agente inmunomodulador.

35 Descripción detallada de la invención

Cuando, en la presente memoria descriptiva, se usan los siguientes términos y expresiones, tienen las siguientes definiciones.

40 Las expresiones "que comprende/n", "que tiene/n" e "que incluye/n" se usan en el presente documento en un sentido amplio, no limitante

45 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye radicales de hidrocarburo monovalentes saturados C₁-C₁₂ que tienen restos lineales o ramificados, o una combinación de los restos anteriores.

El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye un radical divalente C₁-C₁₂ derivado de alquilo, como se ilustra mediante -CH₂CH₂CH₂CH₂-

50 El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye restos alquilo C₁-C₁₂ que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, siendo alquilo como se ha definido anteriormente e incluyendo los isómeros *E* y *Z* de dicho resto alquenilo.

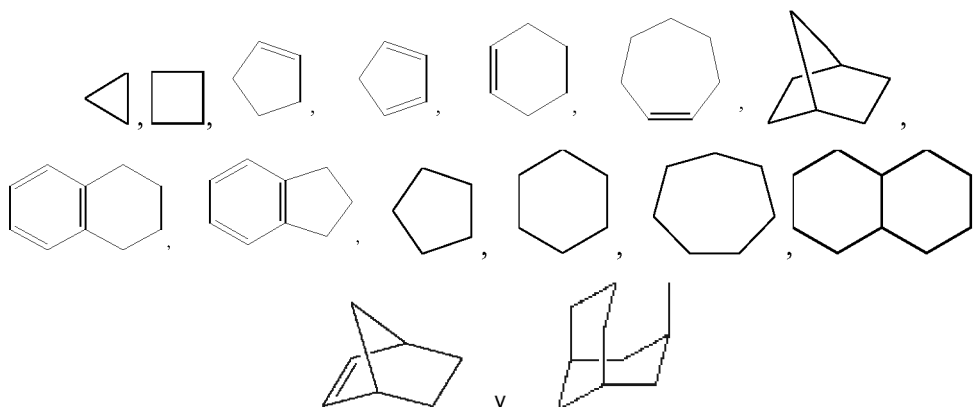
55 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye restos alquilo C₁-C₁₂ que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, siendo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos O-alquilo, en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

60 El término "Me" significa metilo, "Et" significa etilo y "Ac" significa acetilo.

65 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo monocíclico o condensado, espiro o bicíclico o tricíclico no condensado, no aromático, saturado o parcialmente saturado que, en el presente documento, contiene un total de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 8 átomos de carbono en el anillo. Los cicloalquilos ilustrativos incluyen anillos monocíclicos que tienen de 3 a 7, preferentemente de 3 a 6, átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos ilustrativos de cicloalquilo se derivan de, pero sin limitación, los siguientes:



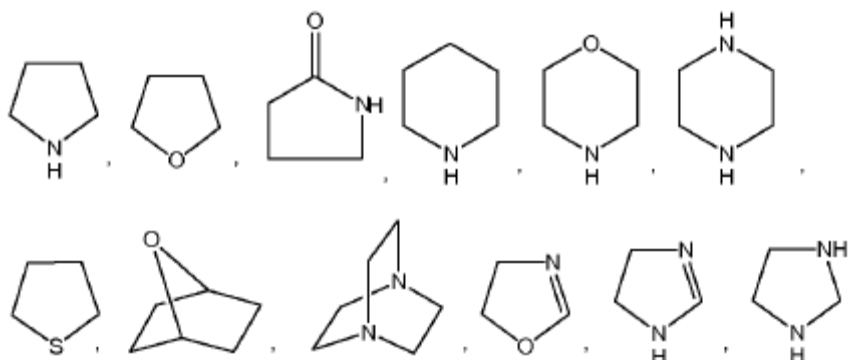
5

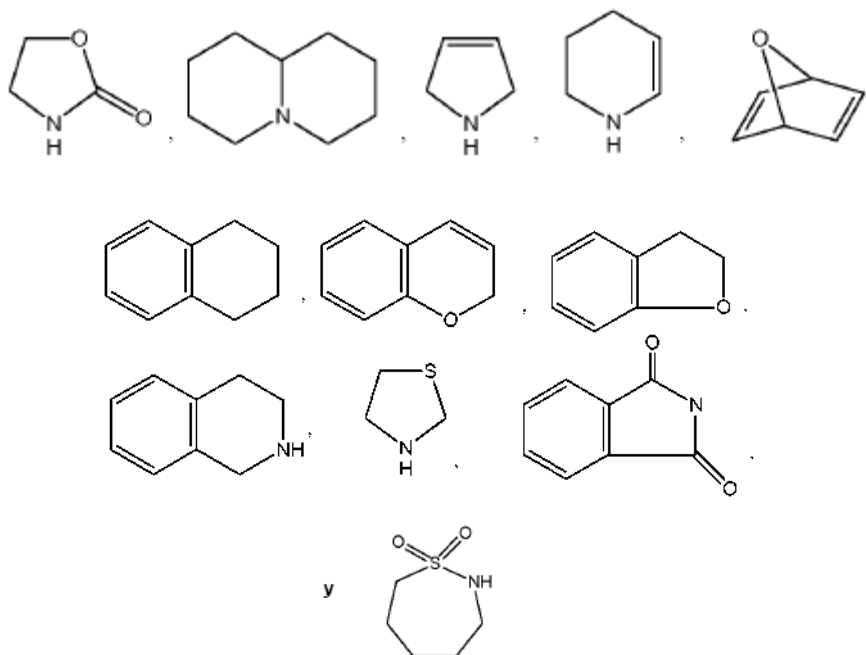
El término "arilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, que contiene un total de 6 a 10 átomos de carbono.

10

El término "heterocíclico" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos heterocíclicos aromáticos (por ejemplo, heteroarilos) y no aromáticos que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno entre O, S y N, teniendo cada grupo heterocíclico de 4 a 10 átomos en su sistema de anillos, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que solo tienen 3 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolinizino. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como los derivados de los grupos mencionados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-2-ilo (unido a C) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-2-ilo (unido a C). El heterocíclico de 4 a 10 miembros puede estar opcionalmente sustituido en uno cualquiera o varios átomos de carbono, azufre o nitrógeno del anillo con uno a dos oxo por anillo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Otros ejemplos ilustrativos de compuestos heterocíclicos de 4 a 10 miembros se obtienen, pero sin limitación, de los siguientes:

35





5 A menos que se defina lo contrario, "alquilo", "alquileo", "alqueno", "alquino", "arilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" están, cada uno opcional e independientemente, sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 10 -alquilamina, amino, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamina C₁-C₆, dialquilamina C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, pudiendo estar cada uno de los cuales interrumpido por uno o más heteroátomos, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, -C(O)OH, -C(O)₂-(alquilo C₁-C₆),
 15 -C(O)₂-(cicloalquilo C₃-C₈), -C(O)₂-(arilo), -C(O)₂-(heterociclilo), -C(O)₂-(alqueno C₁-C₆)arilo, -C(O)₂-(alqueno C₁-C₆)heterociclilo, -C(O)₂-(alqueno C₁-C₆)cicloalquilo, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(cicloalquilo C₃-C₈), -C(O)(arilo), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(alqueno C₁-C₆)arilo, -C(O)(alqueno C₁-C₆)heterociclilo y -C(O)(alqueno C₁-C₆)cicloalquilo, pudiendo estar cada uno de estos sustituyentes opcionales además opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre amino, ciano, halo, hidroxilo, nitro, alquilamina C₁-C₆, dialquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆, estando cada alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo, por ejemplo, CF₃.

El término "inmunomodulador" se refiere a productos naturales o sintéticos que son capaces de modificar el sistema inmune normal o anómalo mediante estimulación o supresión.

20 El término "prevenir" se refiere a la capacidad de un compuesto o de una composición de la invención para prevenir una enfermedad identificada en el presente documento en pacientes diagnosticados de la enfermedad o que están en riesgo de desarrollar dicha enfermedad. El término también engloba prevenir la progresión adicional de la enfermedad en pacientes que ya padecen o tienen síntomas de dicha enfermedad.

25 El término "paciente" o "sujeto" significa un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, etc.) o un mamífero, incluyendo animales y mamíferos quiméricos o transgénicos. En el tratamiento o la prevención de la infección por el VHC, el término "paciente" o "sujeto" significa preferentemente un mono o un ser humano, lo más preferentemente un ser humano. En una realización específica, el paciente o sujeto está infectado por o expuesto al virus de la hepatitis C. En ciertas realizaciones, el paciente es un lactante humano (edad de 0 a 2 años), niño (edad de 2 a 17 años), adolescente (edad de 12 a 17), adulto (edad de 18 años en adelante) o paciente geriátrico (edad de 70 años en adelante). Además, el paciente incluye pacientes inmunocomprometidos tales como pacientes positivos en el VIH, pacientes con cáncer, pacientes que se someten a inmunoterapia o quimioterapia. En una realización particular, el paciente es un individuo sano, es decir, no muestra síntomas de otras infecciones víricas.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto de la invención suficiente para proporcionar un beneficio en el tratamiento o en la prevención de una enfermedad vírica, para retrasar o reducir al mínimo los síntomas asociados con la infección vírica o enfermedad inducida por virus, o para curar o mejorar la enfermedad o infección, o la causa de la misma. En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico *in vivo*. Usada en relación con una cantidad de un compuesto de la invención, el término engloba preferentemente una cantidad no tóxica que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad, o aumenta la eficacia terapéutica de o sinergiza con otro agente terapéutico.

La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otro principio activo suficiente para prevenir la infección, la recaída o la propagación de la infección vírica. Una cantidad profilácticamente eficaz se puede referir a una cantidad suficiente para prevenir la infección inicial o la recaída o la propagación de la infección o una enfermedad asociada con la infección. Usada en relación con una cantidad de un compuesto de la invención, la expresión engloba preferentemente una cantidad no tóxica que mejora la profilaxis global o aumenta la eficacia profiláctica de o sinergiza con otro agente profiláctico o terapéutico.

La expresión "en combinación" se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico simultánea o secuencialmente, y de una manera que sus respectivos efectos son aditivos o sinérgicos.

El término "tratar" se refiere a:

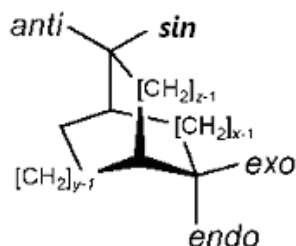
- (i) prevenir que se produzca una enfermedad, un trastorno o una afección en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad, al trastorno y/o a la afección, pero que todavía no ha sido diagnosticado de la misma;
- (ii) inhibir la enfermedad, el trastorno o la afección, es decir, detener su desarrollo; y
- (iii) aliviar la enfermedad, el trastorno o la afección, es decir, producir la regresión de la enfermedad, del trastorno y/o de la afección.

Los términos "R" y "S" indican la configuración estereoquímica específica de un sustituyente en un átomo de carbono asimétrico en una estructura química como se representa.

El término "rac" indica que un compuesto es un racemato, que se define como una mezcla equimolar de un par de enantiómeros. Un compuesto "rac" no muestra actividad óptica. La denominación o la fórmula química de un racemato se distingue de las de los enantiómeros mediante el prefijo (±)- o *rac-* (o *racem-*) o mediante los símbolos *RS* y *SR*.

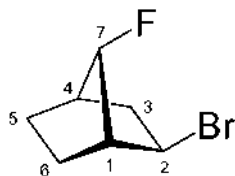
Los términos "endo" y "exo" son descriptores de la orientación relativa de los sustituyentes unidos a átomos no cabeza de puente en un biciclo[x.y.z]alcano ($x \geq y > z > 0$).

Los términos "sin" y "anti" son descriptores de la orientación relativa de los sustituyentes unidos a átomos cabeza de puente en un biciclo[x.y.z]alcano ($x \geq y > z > 0$).

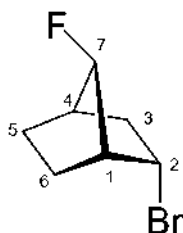


El término "exo" se da a un sustituyente (por ejemplo, Br unido a C-2 en el siguiente ejemplo) que se orienta hacia el puente con numeración mayor (puente z, por ejemplo, C-7 en el siguiente ejemplo); si el sustituyente se orienta lejos del puente con numeración mayor recibe la descripción "endo".

El término "sin" se da a un sustituyente unido al puente con numeración mayor (puente z, por ejemplo, F unido a C-7 en el siguiente ejemplo) y se orienta hacia el puente con numeración menor (puente x, por ejemplo C-2 y C-3 en el siguiente ejemplo); si el sustituyente se orienta lejos del puente con menor numeración recibe la descripción "anti".



2-exo-bromo-7-sin-fluoro-biciclo[2.2.1]heptano

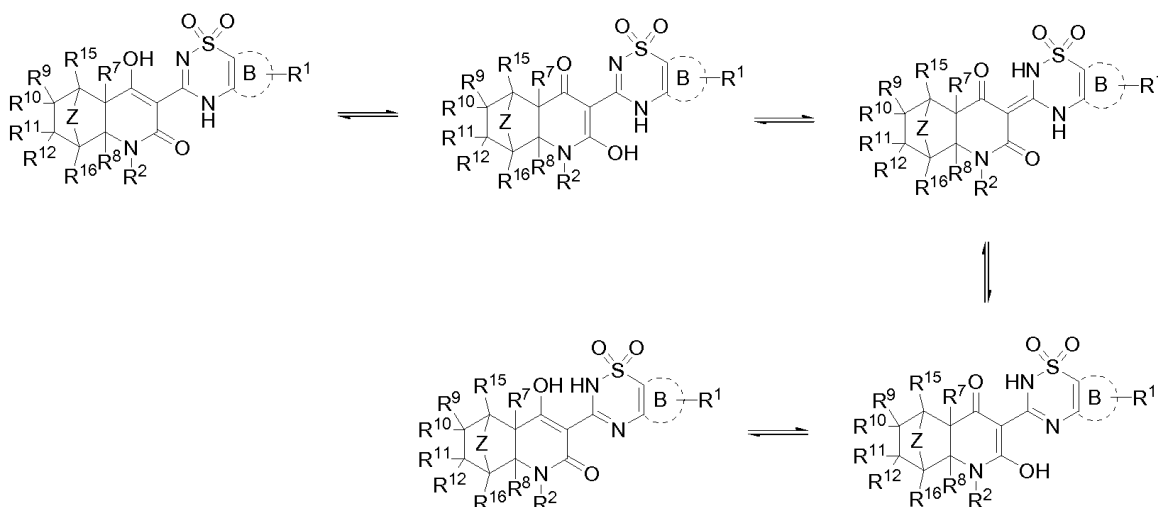


2-endo-bromo-7-anti-fluoro-biciclo[2.2.1]heptano

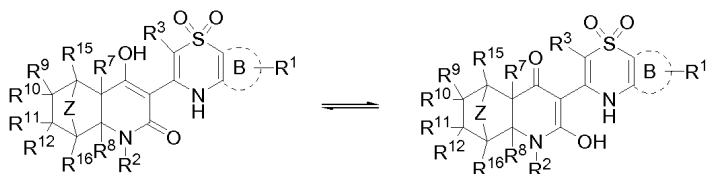
Los términos "cis" y "trans" son descriptores que muestran la relación entre dos ligandos unidos a átomos separados que están conectados por un doble enlace o están contenidos en un anillo. Se dice que los dos ligandos están situados *cis* entre sí si están en el mismo lado del plano. Si están en lados opuestos, su posición relativa se describe como *trans*. El plano de referencia apropiado de un doble enlace es perpendicular al de los enlaces σ relevantes y pasa a través del doble enlace. Para un anillo, es el plano medio del/de los anillo/s.

Los compuestos de la invención pueden presentar el fenómeno de la tautomería. Aunque la Fórmula I no puede representar expresamente todas las posibles formas tautoméricas, se ha de entender que la Fórmula I pretende representar cualquier forma tautomérica del compuesto representado y que no se limita simplemente a una forma de compuesto específico representado por los dibujos de la fórmula. A modo ilustrativo y, de ningún modo, como limitación del intervalo de tautómeros, los compuestos de Fórmula I pueden existir de las siguientes maneras:

Cuando X = N:

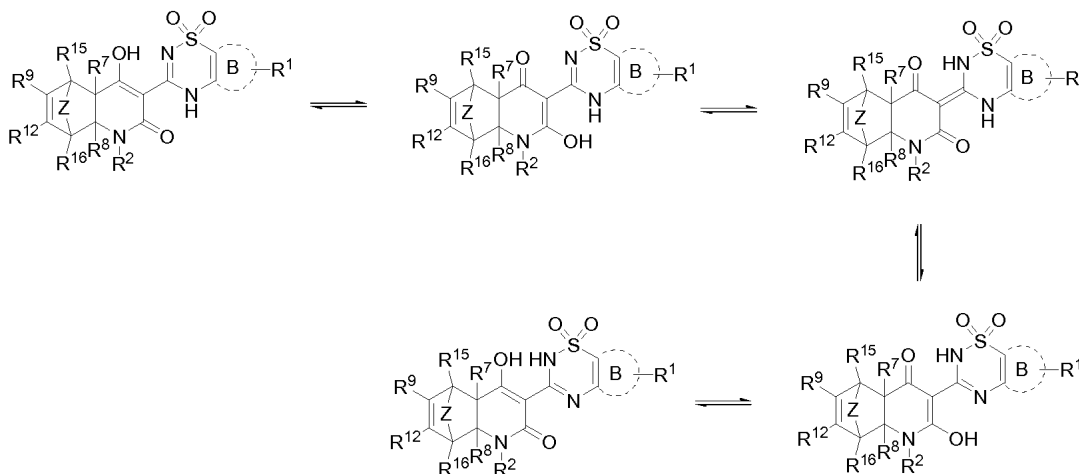


Cuando X = CR³:

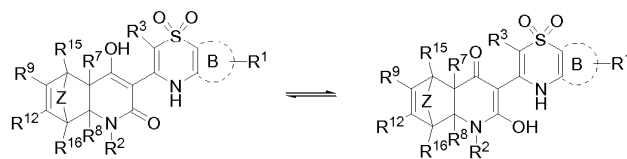


O los compuestos de Fórmula I pueden existir de las siguientes maneras:

Cuando X = N:



Cuando $X = CR^3$:



5 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros individuales (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que la totalidad de dichos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos esté dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, los compuestos de la invención que son ópticamente activos se usan en forma ópticamente pura.

10 Como los expertos en la materia entienden en general, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral (es decir, un átomo de carbono asimétrico) es aquel que consiste esencialmente en uno de los dos posibles enantiómeros (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es aquel que es tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se usan en una forma que está al menos un 90 % exenta de otros enantiómeros o diastereómeros de los compuestos, es decir, una forma que contiene al menos el 90 % de un solo isómero (80 % de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("e.d.")), más preferentemente al menos un 95 % (90 % de e.e. o e.d.), incluso más preferentemente al menos un 97,5% (95 % e.e. o e.d.), y lo más preferentemente al menos un 99 % (98 % de e.e. o e.d.).

20 Además, se pretende que la Fórmula I cubra las formas solvatadas, así como las formas no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, la Fórmula I incluye compuestos de la estructura indicada en formas tanto hidratadas como no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, acetato de pentilo, ácido acético o etanolamina.

25 Además de los compuestos de Fórmula I, la presente divulgación incluye profármacos farmacéuticamente aceptables (no como parte de la invención reivindicada), metabolitos farmacéuticamente activos (no como parte de la invención reivindicada) y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y metabolitos.

30 "Un profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto antes de mostrar su/s efecto/s farmacológico/s. Por lo general, el profármaco se formula con el/los objetivo/s de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el cumplimiento por parte del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de los órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad) y/o reducir los efectos secundarios (por ejemplo, la toxicidad). El profármaco se puede preparar fácilmente a partir de los compuestos de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica tales como los descritos por "Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry", 1, 172-178, 949-982 (1995). Véase también Bertolini y col, *J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016 (1997); Shan, y col, *J. Pharm. Sci.*, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.*, 34, 220-230 (1995); Bodor, *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331 (1984); Bundgaard, "Design of Prodrugs" (Elsevier Press 1985); Larsen, "Design and Application of Prodrugs", *Drug Design and Development* (Krogsgaard-larsen y col, eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear y col, *J. Chromatogr. B*, 748, 281-293 (2000); Spraul y col, *J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 10, 601-605 (1992); y Prox y col, *Xenobiol.* 3, 103-112 (1992).

45 "Un metabolito farmacéuticamente activo" pretende significar un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o una sal del mismo. Tras entrar en el organismo, la mayoría de los fármacos son sustratos para las reacciones químicas que pueden cambiar sus propiedades físicas y efectos biológicos. Estas conversiones metabólicas, que normalmente afectan a la polaridad de los compuestos de Fórmula I, modifican el modo en que los fármacos se distribuyen en y se excretan del organismo. Sin embargo, en algunos casos, el metabolismo de un fármaco es necesario para su efecto terapéutico. Por ejemplo, los fármacos contra el cáncer de la clase de los antimetabolitos se deben convertir a sus formas activas tras haberse transportado a una célula cancerosa.

55 Dado que la mayoría de los fármacos experimentan transformación metabólica de algún tipo, las reacciones bioquímicas que desempeñan un papel en el metabolismo de los fármacos pueden ser numerosas y diversas. El sitio principal del metabolismo de los fármacos es el hígado, aunque también pueden participar otros tejidos.

Un rasgo característico de muchas de estas transformaciones es que los productos metabólicos, o "metabolitos", son más polares que los fármacos precursores, aunque un fármaco polar a veces genera un producto menos polar. Las

sustancias con coeficientes de reparto lípido/agua altos, que pasan fácilmente a través de las membranas, también se vuelven a difundir fácilmente desde la orina tubular a través de las células tubulares renales al plasma. Por lo tanto, dichas sustancias tienden a tener un bajo aclaramiento renal y una larga persistencia en el organismo. Si un fármaco se metaboliza en un compuesto más polar, uno con un coeficiente de reparto inferior, su reabsorción tubular se reducirá enormemente. Además, los mecanismos secretores específicos para los aniones y los cationes en los túbulos renales proximales y en las células hepáticas parenquimatosas funcionan sobre sustancias muy polares.

Como un ejemplo específico, la fenacetina (acetofenacetina) y la acetanilida son ambas agentes analgésicos y antipiréticos moderados, pero, dentro del organismo, se transforman en un metabolito más polar y más eficaz, la *p*-hidroxiacetanilida (acetaminofén), que se emplea ampliamente hoy en día. Cuando se da una dosis de acetanilida a una persona, los metabolitos sucesivos alcanzan el máximo y decaen en plasma secuencialmente. Durante la primera hora, la acetanilida es el principal componente del plasma. En la segunda hora, a medida que cae el nivel de acetanilida, la concentración del metabolito acetaminofén alcanza un máximo. Por último, tras unas cuantas horas, el principal componente del plasma es un metabolito adicional que es inerte y que se puede excretar del organismo. Por lo tanto, las concentraciones en plasma de uno o más metabolitos, así como del propio fármaco, pueden ser farmacológicamente importantes.

"Una sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal que conserva la eficacia biológica de los ácidos y de las bases libres del compuesto especificado y que no es biológicamente ni de otra manera no deseado. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, suficientemente básico o ambos, y, por consiguiente, reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen esas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tal como sales que incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídlico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un α -hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperacina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la materia entienden que los compuestos y las sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas, cocrystalinas o polimórficas, pretendiéndose que todas ellas estén dentro del alcance de la presente invención y de las fórmulas especificadas.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y DE PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La presente invención proporciona métodos de tratamiento o prevención de una infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que los necesita.

La presente invención proporciona además métodos de introducción de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o de una combinación de dichos compuestos en el torrente sanguíneo de un paciente en el tratamiento y/o la prevención de infecciones por el virus de la hepatitis C.

Sin embargo, la magnitud de una dosis terapéutica o profiláctica de un compuesto de Fórmula I de la invención o de una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o la prevención aguda o crónica de una infección variará con la naturaleza y la gravedad de la infección, y la vía por la que se administra el principio activo. La dosis, y en algunos casos, la frecuencia de la dosis, también variarán de acuerdo con la infección que se vaya a tratar, la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente. Los expertos en la materia pueden seleccionar fácilmente las pautas posológicas adecuadas con la debida consideración a dichos factores.

Los métodos de la presente invención son particularmente adecuados para los pacientes humanos. En particular, los métodos y las dosis de la presente invención pueden ser útiles para pacientes inmunocomprometidos incluyendo, pero sin limitación, pacientes con cáncer, pacientes infectados por el VIH y pacientes con una enfermedad inmunodegenerativa. Además, los métodos pueden ser útiles para pacientes inmunocomprometidos que se encuentren actualmente en un estado de remisión. Los métodos y las dosis de la presente invención también son útiles para pacientes sometidos a otros tratamientos antivirales. Los métodos de prevención de la presente invención son particularmente útiles para los pacientes en riesgo de infección vírica. Estos pacientes incluyen, pero sin limitación, personal sanitario, por ejemplo, médicos, profesionales de enfermería, trabajadores de centros de cuidados paliativos; personal militar; maestros; puericultores; pacientes que viajan a, o viven en, lugares extranjeros, en particular en lugares del tercer mundo, incluyendo trabajadores de ayuda social, misionarios y diplomáticos extranjeros. Por último, los métodos y las composiciones incluyen el tratamiento de pacientes que no responden o a pacientes resistentes al tratamiento, tales como aquellos con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, etc.

15 Dosis

La toxicidad y la eficacia de los compuestos de la invención se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como el cociente de DL_{50}/DE_{50} .

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y los estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosis de los compuestos para su uso en seres humanos. La dosis de dichos compuestos está preferentemente en un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar en este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y de la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para alcanzar un intervalo de concentración circulante en plasma que incluya la CE_{50} (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que alcanza una inhibición semimáxima de los síntomas) determinada en cultivo celular; como alternativa, la dosis del compuesto de Fórmula I se puede formular en modelos animales para alcanzar un intervalo de concentración circulante en plasma del compuesto que corresponda a la concentración necesaria para alcanzar una magnitud fijada de respuesta. Dicha información se puede usar para determinar con mayor exactitud las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Los protocolos y las composiciones de la invención se ensayan preferentemente *in vitro*, y después *in vivo*, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* que se pueden usar para determinar si la administración de un protocolo terapéutico específico está indicada, incluyen ensayos de cultivo celular *in vitro* en los que las células que responden a los efectos de los compuestos de Fórmula I se exponen al ligando, y se mide la magnitud de la respuesta mediante una técnica apropiada. Luego se realiza la evaluación del compuesto de Fórmula I con respecto a la potencia del compuesto de Fórmula I y el grado de conversión del profármaco de compuesto de Fórmula I. Los compuestos para su uso en los métodos de la invención se pueden ensayar en sistemas de modelos animales adecuados antes de ensayarlos en seres humanos, incluyendo, pero sin limitación, en ratas, ratones, pollos, vacas, monos, conejos, hámsteres, etc. Los compuestos se pueden usar después en los ensayos clínicos apropiados.

La magnitud de una dosis terapéutica o profiláctica de un profármaco de un compuesto de Fórmula I de la invención, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o la prevención aguda o crónica de una infección o afección variará con la naturaleza y la gravedad de la infección, y la vía por la que se administre el principio activo. La dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variarán de acuerdo con la infección que se vaya a tratar, la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente. Los expertos en la materia pueden seleccionar fácilmente las pautas posológicas adecuadas con la debida consideración de dichos factores. En una realización, la dosis administrada depende del compuesto específico que se vaya a usar, y del peso y del estado del paciente. Además, la dosis puede ser diferente para los diversos compuestos de Fórmula I concretos; las dosis adecuadas se pueden predecir basándose en las medidas *in vitro* anteriormente mencionadas y basándose en los estudios en animales, de modo que serán adecuadas dosis menores para los compuestos de Fórmula I que muestren eficacia a menores concentraciones que otros compuestos de Fórmula I cuando se miden en sistemas descritos o referenciados en el presente documento. En general, la dosis diaria está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 5 a 15 mg/kg. Para el tratamiento de seres humanos infectados por el virus de la hepatitis C, se administran de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 g al día en aproximadamente de una a cuatro divisiones al día, preferentemente de 100 mg a 12 g al día, más preferentemente de 100 mg a 8.000 mg al día.

Además, la dosis diaria recomendada se puede administrar en ciclos como agentes individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos. En una realización, la dosis diaria se administra en una sola dosis o en dosis igualmente

divididas. En una realización relacionada, la dosis diaria recomendada se puede administrar una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana.

5 En una realización, los compuestos de la invención se administran para proporcionar la distribución sistémica del compuesto en el paciente. En una realización relacionada, los compuestos de la invención se administran para producir un efecto sistémico en el organismo.

10 En otra realización, los compuestos de la invención se administran a través de administración oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección embolada, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica, los compuestos de la invención se administran a través de administración mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección embolada, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. En una realización específica adicional, los compuestos de la invención se administran a través de administración oral. En una realización específica adicional, los compuestos de la invención no se administran a través de administración oral.

15 Como los entendidos en la materia sabrán, diferentes cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser aplicables para diferentes infecciones. De forma similar, cantidades suficientes para tratar o prevenir dichas infecciones, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con las terapias convencionales también están englobadas por las cantidades de dosis y frecuencia de dosis descritas anteriormente.

20 Terapia de combinación

Los métodos específicos de la invención comprenden además la administración de un agente terapéutico adicional (es decir, un agente terapéutico distinto de un compuesto de la invención). En ciertas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, antibióticos, agentes antieméticos, antidepresivos y agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivirales, agentes anticancerosos, agentes inmunomoduladores, interferones α , interferones β , ribavirina, agentes alquilantes, hormonas, citocinas o moduladores del receptor de tipo toll. En una realización, la invención engloba la administración de un agente terapéutico adicional que es específico del VHC o demuestra actividad anti-VHC.

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con antibióticos. Por ejemplo, se pueden formular con un macrólido (por ejemplo, tobramicina (Tobi®)), una cefalosporina (por ejemplo, cefalexina (Keflex®), cefradina (Velosef®), cefuroxima (Ceftin®), cefprozil (Cefzil®), cefaclor (Ceclor®), cefixima (Suprax®) o cefadroxilo (Duricef®)), una claritromicina (por ejemplo, claritromicina (Biaxin®)), una eritromicina (por ejemplo, eritromicina (EMycin®)), una penicilina (por ejemplo, penicilina V (V-Cillin K® o Pen Vee K®)) o una quinolona (por ejemplo, ofloxacina (Floxin®), ciprofloxacina (Cipro®) o norfloxacina (Noroxin®)), antibióticos aminoglucósidos (por ejemplo, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibecacina, neomicina, neomicina, undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina y espectinomocina), antibióticos de afenicol (por ejemplo, azidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol), antibióticos de ansamicina (por ejemplo, rifamida y rifampina), carbacefemos (por ejemplo, loracarbef), carbapenemos (por ejemplo, biapenem e imipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, ceftazolidim, cefepim, cefepim, cefpiramida y cefpiroma), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol y cefminox), monobactamas (por ejemplo, aztreonam, carumonam y tigemonam), oxacefemos (por ejemplo, flomoxef y moxalactam), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, epicilina, fenbencilina, floxacilina, penamcilina, hidroyoduro de penetamato, penicilina o-benetasina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatrina, penicilina V hidrabamina, penimepicilina y fenchicilina potásica), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina y lincomicina), anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina y demeclociclina), 2,4-diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprim), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona y cloruro de furazolio), quinolonas y análogos de los mismos (por ejemplo, cinoxacina, clinafloxacina, flumequina y grepagloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina y sulfacitina), sulfonas (por ejemplo, diatimosulfona, glucosulfona de sodio y solasulfona), cicloserina, mupirocina y tuberina.

55 Los compuestos de Fórmula I de la invención también pueden administrarse o formularse en combinación con un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, pero sin limitación, metocloprómida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipermidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinoles, tietilperacina, tioproperacina, tropisetron y mezclas de los mismos.

65 Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un antidepresivo. Los antidepresivos adecuados incluyen, pero sin limitación, binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptan, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida,

5 octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, *N*-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, *L*-triptófano, venlafaxina, viloxazina y zimeldina.

10 Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente antifúngico. Los agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero sin limitación, anfotericina B, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, intratecal, flucitosina, miconazol, butoconazol, clotrimazol, nistatina, terconazol, tioconazol, ciclopirox, econazol, haloprogrina, naftifina, terbinafina, undecilenato y griseofulvina.

15 Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios útiles incluyen, pero sin limitación, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida; antagonistas de los leucotrienos, incluyendo, pero sin limitación, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro y auranofina; esteroides incluyendo, pero sin limitación, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximatasona, dexametasona, flunisolida, fluocinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona; y otros agentes antiinflamatorios incluyendo, pero sin limitación, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzobromarona.

35 Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con otro agente antiviral. Los agentes antivirales útiles incluyen, pero sin limitación, inhibidores de proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y análogos de nucleósidos. Los agentes antivirales incluyen, pero sin limitación, zidovudina, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, levovirina, viramidina y ribavirina, así como foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, amprenavir, lopinavir, ritonavir, interferones α , interferones β , adefovir, clevadina, entecavir, pleconaril.

40 El compuesto de Fórmula I de la invención puede administrarse o formularse en combinación con un agente inmunomodulador. Los agentes inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, micofenolato mofetilo, rapamicina (sirolimus), mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, malononitriloamidas (por ejemplo, leflunamida), moduladores del receptor de linfocitos T y moduladores del receptor de citocinas, miméticos de péptidos y anticuerpos (por ejemplo, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, fragmentos Fv, ScFv, Fab o F(ab)₂, o fragmentos de unión al epítipo), moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico antisentido y triples hélices), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de moduladores del receptor de los linfocitos T incluyen, pero sin limitación, anticuerpos contra el receptor de linfocitos T (por ejemplo, anticuerpos anti-CD4 (por ejemplo, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1® (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos anti-CD3 (por ejemplo, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson) o Rituxan (IDEC)), anticuerpos anti-CD5 (por ejemplo, un inmunoconjugado ligado a ricina anti-CD5), anticuerpos anti-CD7 (por ejemplo, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales de ligando anti-CD40 (por ejemplo, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, CAMPATH 1H (Ilex)), anticuerpos anti-CD2, anticuerpos anti-CD11a (por ejemplo, Xanelim (Genentech)), anticuerpos anti-B7 (por ejemplo, IDEC-114 (IDEC)), CTLA4-inmunoglobulina y moduladores del receptor de tipo toll (TLR) moduladores. Los ejemplos de moduladores de receptores de citocinas incluyen, pero sin limitación, receptores de citocinas solubles (por ejemplo, el dominio extracelular de un receptor de TNF α o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor de IL- β o un fragmento del mismo, y el dominio extracelular de un receptor de IL-6 o un fragmento del mismo), citocinas o fragmentos de las mismas (por ejemplo, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , el interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ y GM-CSF), anticuerpos contra el receptor de citocinas (por ejemplo, anticuerpos contra el receptor de IFN, anticuerpos contra el receptor de IL-2 (por ejemplo, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos contra el receptor de IL-4, anticuerpos contra el receptor de IL-6, anticuerpos contra el receptor de IL-10 y anticuerpos contra el receptor de IL-12, anticuerpos anti-citocinas (por ejemplo, anticuerpos anti-IFN, anticuerpos anti-TNF α , anticuerpos anti-IL-1 β , anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-8 (por ejemplo, ABX-IL-8 (Abgenix)) y anticuerpos anti-IL-12).

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe enzimas virales, incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de la proteasa del VHC tales como BILN 2061, SCH-503034, ITMN-191 o VX-950; e inhibidores de la polimerasa de NS5B tales como NM107 (y su profármaco NM283), R1626, R7078, BILN1941, GSK625433, GILD9128 o HCV-796.

5 Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe la polimerasa del VHC tales como los descritos en Wu, *Curr Drug Targets Infect Disord.* **2003**, 3(3), 207-19 o en combinación con compuestos que inhiben la función helicasa del virus tales como los descritos en Bretner M., y *col Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* **2003**, 22(5-8), 1531, o con inhibidores de otras dianas específicas del VHC
10 tales como los descritos en Zhang X. *IDrugs*, **2002**, 5(2), 154-8.

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente que inhibe la replicación viral.

15 Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con citocinas. Los ejemplos de citocinas incluyen, pero sin limitación, interleucina-2 (IL-2), interleucina-3 (IL-3), interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-7 (IL-7), interleucina-9 (IL-9), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12), interleucina 15 (IL-15), interleucina 18 (IL-18), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoyetina (Epo), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF),
20 factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), prolactina e interferón (IFN), por ejemplo, IFN- α e IFN- γ .

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con hormonas. Los ejemplos de hormonas incluyen, pero sin limitación, la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH),
25 hormona de crecimiento (GH), hormona liberadora de la hormona crecimiento, ACTH, somatostatina, somatotropina, somatomedina, hormona paratiroidea, factores de liberación hipotalámicos, insulina, glucagón, encefalinas, vasopresina, calcitonina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, opioides sintéticos y naturales, hormonas estimulantes de tiroides de insulina y endorfinas.

30 Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con interferones β que incluyen, pero sin limitación, interferón β -1a, interferón β -1b.

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con interferones α ,
35 que incluyen, pero sin limitación, interferón α -1, interferón α -2a (roferón), interferón α -2b, intrón, Peg-Intrón, Pegasys, interferón consenso (infergen) y albuferón.

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un potenciador de la absorción, particularmente los que se dirigen al sistema linfático, incluyendo, pero sin limitación, glicocolato de sodio; caprato de sodio; *N*-1auril- β -D-maltopiranosido; EDTA; micela mixta; y los publicados en Muranishi *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **7**, 1-33, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. También se pueden usar otros potenciadores de la absorción conocidos. Por lo tanto, la invención también engloba una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula I de la invención y uno o más potenciadores de la absorción.

45 Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un inhibidor de monooxigenasa del citocromo P450, tal como, pero sin limitación, ritonavir o una sal, un éster y un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para mejorar la farmacocinética (por ejemplo, aumentar la semivida, aumentar el tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma, aumentar los niveles en sangre) de un compuesto de Fórmula I que es metabolizado por la monooxigenasa del citocromo P450. Por lo tanto, la invención
50 también engloba una composición farmacéutica que comprende compuestos de Fórmula I de la invención y uno o más inhibidores de la monooxigenasa del citocromo P450.

Los compuestos de Fórmula I de la invención se pueden administrar en combinación con alimentos para mejorar la absorción de los compuestos de Fórmula I en el tracto gastrointestinal y aumentar la biodisponibilidad de los
55 compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden administrarse o formularse en combinación con un agente alquilante. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, triazenos, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán,
60 clorambucilo, hexametilmelamina, tiotepa, busulfán, carmustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Los compuestos de la invención y el otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, más preferentemente, sinérgicamente. En una realización, una composición que comprende un compuesto de la invención se administra simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o estar en una composición diferente de la que comprende los compuestos de la invención. En otra realización, un compuesto de la invención se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico. En una
65

realización separada, un compuesto de la invención se administra a un paciente que no ha sido sometido previamente o no está actualmente en tratamiento con otro agente terapéutico, particularmente un agente antiviral.

5 En una realización, los métodos de la invención comprenden la administración de uno o más compuestos de Fórmula I de la invención sin un agente terapéutico adicional.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS FARMACÉUTICAS

10 La invención también engloba composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias individuales que comprenden un compuesto de Fórmula I de la invención, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Las formas de dosificación individuales de la invención pueden ser adecuadas para la administración oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección embolada, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas de la invención normalmente también comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. También se contemplan las formas farmacéuticas estériles.

15 En una realización alternativa, la composición farmacéutica englobada por dicha realización incluye un compuesto de Fórmula I de la invención, o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, los enumerados anteriormente.

20 Por lo general, la composición, la forma y el tipo de las formas farmacéuticas variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento agudo de una enfermedad o una enfermedad relacionada puede contener cantidades mayores de uno o más principios activos que las que contiene una forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De igual manera, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los principios activos que las que contiene una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras maneras en las que las formas farmacéuticas específicas englobadas por la presente invención variarán entre sí serán muy evidentes para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

25 Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero sin limitación: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; trociscos; grageas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendas; cremas; tiritas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizados o inhaladores nasales); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite), soluciones y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

30 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más vehículos, excipientes o diluyentes. Los excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos del sector farmacéutico, y en el presente documento, se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Que un determinado excipiente sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el modo en que la forma farmacéutica se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales tales como los comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en las formas farmacéuticas parenterales. La idoneidad de un determinado excipiente también puede depender de los principios activos específicos de la forma farmacéutica.

35 La presente invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, del 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio de simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como el período de caducidad o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Carstensen, "Drug Stability: Principles & Practice", 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia, dado que la hidratación y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, el manejo, el envasado, el almacenamiento, el transporte y el uso de las formulaciones.

40 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad, y condiciones de baja hidratación o baja humedad.

45 Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras preferentemente se envasan usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de modo que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero sin limitación, laminados herméticamente sellados, plásticos, envases monodosis (por ejemplo, viales), envases de blíster y envases de tiras.

La invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que un principio activo se descompone. Dichos compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizantes", incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores del pH o tampones de sales.

Como las cantidades y el tipo de los excipientes, las cantidades y los tipos específicos de principios activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitación, la vía por la que se va a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas de la invención que comprenden compuestos de Fórmula I de la invención, o una de sus sales o uno de sus hidratos farmacéuticamente aceptables, comprenden de 0,1 mg a 1.500 mg por unidad para proporcionar dosis de aproximadamente 0,01 a 200 mg/kg al día.

Formas farmacéuticas orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas farmacéuticas diferenciadas, tal como, pero sin limitación, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes con sabor). Dichas formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y se pueden preparar mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la materia. Véase, en general, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando el/los principios activos bien mezclados con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas líquidas orales o en aerosol incluyen, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero sin limitación, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas se preparan mezclando de forma uniforme y bien los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeo. Los comprimidos fabricados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en forma suelta tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas farmacéuticas orales de la invención incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, n.º. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas desveladas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. Por lo general, el aglutinante o la carga de las composiciones farmacéuticas de la invención están presentes del aproximadamente 50 al aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitación, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o los aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Almidón 1500 LM.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan al exponerse a un medio acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar en

almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco, puede que no se disgreguen a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, para formar las formas farmacéuticas orales sólidas de la invención, se debe usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado abundante ni demasiado escasa como para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los expertos en la materia. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden del aproximadamente 0,5 al aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, especialmente del aproximadamente 1 al aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y en las formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero sin limitación, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W. R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico comercializado por Cabot Co. De Boston MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes normalmente se usan en una cantidad de menos del aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o las formas farmacéuticas a las que se incorporan.

Formas farmacéuticas de liberación retardada

Los principios activos de la invención se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes en EEUU n.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para los expertos en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los principios activos de la invención. Por lo tanto, la invención engloba formas farmacéuticas unitarias individuales adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que están adaptados a la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar el tratamiento del fármaco con respecto al alcanzado por sus homólogos no controlados. Lo ideal es que el uso de un preparado de liberación controlada óptimamente diseñado en el tratamiento médico se caracterice por el empleo de un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar la afección en una mínima cantidad de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la ampliación de la actividad del fármaco, la reducción de la frecuencia de las dosis y un mejor cumplimiento por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al tiempo de inicio de la acción o a otras características tales como los niveles en sangre del fármaco y, por tanto, pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un mayor período de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco se debe liberar de la forma farmacéutica a una velocidad que sustituya la cantidad de fármaco que se metabolice y excrete del organismo. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular mediante varias condiciones incluyendo, pero sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Formas farmacéuticas parenterales

Las formas farmacéuticas parenterales se pueden administrar a los pacientes por varias vías incluyendo, pero sin limitación, subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección embolada), intramuscular e intraarterial. Dado que su administración normalmente evita las defensas naturales del paciente contra los contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferentemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero sin limitación, soluciones listas para inyección, productos secos y/o liofilizados listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (povos reconstituibles), suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar las formas farmacéuticas parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato; vehículos hidromiscibles tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

En las formas farmacéuticas parenterales de la invención, también se pueden incorporar compuestos que aumenten la solubilidad de uno o más de los principios activos desvelados en el presente documento.

Formas farmacéuticas transdérmicas

Las formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o de "tipo matriz", que se pueden aplicar en la piel y llevarse durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de los principios activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas englobadas por la presente invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido en el que se aplicará en particular una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos.

Dependiendo del tejido específico que se vaya a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con los principios activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de la penetración para ayudar a la administración de los principios activos en el tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero sin limitación: acetona, varios alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (povidona, polividona); urea; y varios ésteres de azúcar solubles e insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitano).

El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido en el que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más principios activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar la administración. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para modificar ventajosamente la hidrofiliadad o lipofiliadad de uno o más principios activos de modo que se mejore la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como agentes potenciadores de la administración o agentes potenciadores de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Formas farmacéuticas tópicas

Las formas farmacéuticas tópicas de la invención incluyen, pero sin limitación, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por el experto en la materia. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) e "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985).

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar las formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas englobadas por la presente invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido en el que se aplicará en particular una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos.

Dependiendo del tejido específico que se vaya a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con los principios activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de la penetración para ayudar a la administración de los principios activos en el tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero sin limitación: acetona, varios alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tal como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (povidona, polividona); urea; y varios ésteres de azúcar solubles e insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitano).

Formas farmacéuticas mucosas

- Las formas farmacéuticas mucosas de la invención incluyen, pero sin limitación, soluciones oftálmicas, pulverizados y aerosoles, u otras formas conocidas por el experto en la materia. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) e "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosos de la cavidad bucal se pueden formular como colutorios o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un vehículo. En otra realización, el aerosol carece de vehículo.
- Los compuestos de Fórmula I de la invención también se pueden administrar directamente en los pulmones por inhalación. Para la administración por inhalación, un compuesto de Fórmula I se puede administrar convenientemente en los pulmones mediante una serie de diferentes dispositivos. Se puede usar, por ejemplo, un inhalador de dosis medida ("MDI") que utilice botes que contengan un propulsor de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado para administrar un compuesto de fórmula I directamente en el pulmón. Los dispositivos MDI están disponibles en una serie de proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.
- Como alternativa, se puede usar un dispositivo de inhalador de polvo seco (DPI) para administrar un compuesto de Fórmula I en el pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh y col, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999, 40, 397). Los dispositivos DPI normalmente usan un mecanismo tal como un estallido de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un envase que el paciente puede inhalar después. Los dispositivos DPI también se conocen bien en la técnica y se pueden adquirir en una serie de vendedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema DPI de múltiples dosis ("MDDPI"), que permite la administración de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI están disponibles en empresas tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.
- Otro tipo de dispositivo que se puede usar para administrar un compuesto de Fórmula I en el pulmón es un dispositivo de pulverizado líquido suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de pulverizado líquido usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones de fármacos líquidas que después se pueden inhalar directamente en el pulmón.
- En una realización, se usa un dispositivo nebulizador para administrar un compuesto de Fórmula I en el pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármacos líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que se pueden inhalar fácilmente. (Véase, por ejemplo, Verschoyle y col., *British J. Cancer*, 1999, 80, Supl. 2, 96). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (Véase, Armer y col., patente de EE.U.U n.º 5.954.047; van der Linden y col., patente de EE.U.U n.º 5.950.619; van der Linden y col., patente en de EE.U.U n.º 5.970.974), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics.
- En una realización, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para administrar compuestos de Fórmula en el pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar soluciones o suspensiones de fármacos líquidas (véase, por ejemplo, Noakes y col., patente de EE.U.U n.º 4.765.539; Coffee, patente de EE.U.U n.º 4.962.885; Coffee, solicitud PCT, WO 94/12285; Coffee, solicitud PCT, WO 94/14543; Coffee, solicitud PCT, WO 95/26234, Coffee, solicitud PCT, WO 95/26235, Coffee, solicitud PCT, WO 95/32807). Las propiedades electroquímicas de la formulación de los compuestos de Fórmula I pueden ser parámetros importantes para optimizar cuando se administra este fármaco en el pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y dicha optimización es realizada habitualmente por el experto en la materia. Los dispositivos de aerosol EHD pueden administrar fármacos más eficazmente en el pulmón que las tecnologías de administración pulmonar existentes. Los expertos en la materia conocerán otros métodos de administración intrapulmonar de los compuestos de Fórmula I.
- Las formulaciones de fármacos líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverizado líquido y dispositivos de aerosol EHD normalmente incluirán un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para modificar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión del compuesto de Fórmula I. Preferentemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos de formulación de soluciones o suspensiones de fármacos líquidas adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol son conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Biesalski, patente de EE.U.U n.º 5.112.598; Biesalski, 5.556.611). Un compuesto de Fórmula I también se puede formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de Fórmula I también se puede formular como un preparado de absorción lenta. Dichas formulación de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que se pueden usar para administrar los compuestos de Fórmula I. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido, aunque habitualmente con el coste de provocar una mayor toxicidad. Un compuesto de Fórmula I también se puede administrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed Eng.*, 1987, 14, 201; Buchwald y col., *Surgery*, 1980, 88, 507; Saudek y col., *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 574). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos (véase "Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); "Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance", Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 1983, 23, 61; véase también Levy y col., *Science*, 1985, 228, 190; During y col., *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 351; Howard y col., *J. Neurosurg.*, 71, 105 (1989)). En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad de la diana de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, siendo así solo necesaria una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, vol. 2, pág. 115 (1984)). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada (véase, por ejemplo, Langer, *Science*, 1990, 249, 1527).

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar las formas farmacéuticas de aplicación a través de las mucosas englobadas por la presente invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen de la zona y del método en el que se administrará en particular una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Teniendo esto en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitación, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butan-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos, que no sean tóxicos y que sean farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido en el que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más principios activos. De igual manera, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar la administración. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para modificar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos de modo que se mejore la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o como un tensioactivo, y como un agente potenciador de la administración o agente potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

KITS

La invención proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que comprenden un compuesto de Fórmula I útil para el tratamiento o la prevención de una infección por el virus de la hepatitis C. En otras realizaciones, la invención proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que comprenden un compuesto de Fórmula I útil para el tratamiento o la prevención de una infección por el virus de la hepatitis C y uno o más envases que comprenden un agente terapéutico adicional, incluyendo, pero sin limitación los enumerados anteriormente, en particular, un agente antiviral, un interferón, un agente que inhibe enzimas víricas o un agente que inhibe la replicación vírica, preferentemente el agente terapéutico adicional es específico del VHC o demuestra actividad anti-VHC.

La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases que comprenden uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Opcionalmente, asociado con dicho/s envase/s puede haber un aviso en la forma prescrita por un organismo estatal que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso que refleje la aprobación por el organismo de la fabricación, del uso o de la venta para la administración humana.

Los agentes de la invención se pueden preparar usando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis que se describen más adelante, empleando las técnicas generales conocidas en la técnica usando materiales de partida que se puedan obtener fácilmente. La síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención se puede realizar satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo adecuadamente grupos interferentes, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en general en la técnica se reconocerán como que tienen aplicabilidad para preparar

otros compuestos de la invención.

Preparación de compuestos

- 5 En los esquemas de síntesis descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius, y todas las partes y los porcentajes son en peso.

Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Todos los disolventes se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich, EMD Chemicals o Fisher, y se usaron como se recibieron.

10 Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron generalmente con una presión positiva de argón o nitrógeno a una temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción fueron dotados de tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos con jeringas. El material de vidrio se secó en un horno y/o se secó con calor.

Las reacciones se ensayaron por TLC y/o se analizaron por LC-MS o HPLC, y se finalizaron a juzgar por el consumo de material de partida. La cromatografía en capa fina analítica (TLC) se realizó en placas de vidrio precubiertas con placas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de 0,25 mm (EMD Chemicals), y se visualizaron con luz UV (254 nm) y/o yodo en gel de sílice y/o calentamiento con tinciones de TLC tales como ácido fosfomolibdico etanólico, solución de ninhidrina, solución de permanganato de potasio o solución de sulfato cérico. La cromatografía en capa fina preparativa (prepTLC) se realizó en placas de vidrio precubiertas con placas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de 0,5 mm (20 x 20 cm, de Thompson Instrument Company), y se visualizaron con luz UV (254 nm).

25 Los tratamientos finales normalmente se realizaron duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o disolvente de extracción, y después lavando con las soluciones acuosas indicadas usando el 25% en volumen del volumen de extracción a menos que se indique lo contrario. Las soluciones de producto se secaron sobre Na₂SO₄ y/o MgSO₄ anhidro antes de la filtración y evaporación de los disolventes a presión reducida en un evaporador rotatorio y se anotaron como disolventes eliminados al vacío. La cromatografía en columna se completó a presión positiva usando gel de sílice 60 de Merck, alúmina neutra de malla 230-400 o malla 50-200, cromatografía ultrarrápida ISCO, usando columnas de gel de sílice preempaquetadas RedSep, cromatografía de columna ultrarrápida Analogix, usando columnas de gel de sílice preempaquetadas SuperFlash. La hidrogenólisis se realizó a la presión indicada en los ejemplos o a presión ambiente.

35 Los espectros de RMN de ¹H y RMN de ¹³C se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX400 funcionando a 400 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones de CDCl₃ (presentados en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,27 ppm para el protón y 77,00 ppm para el carbono), CD₃OD (3,4 y 4,8 ppm para los protones y 49,3 ppm para el carbono), DMSO-d₆ (2,49 para el protón) o internamente trimetilsilano (0,00 ppm) cuando sea apropiado. Se usaron otros disolventes de RMN cuando se necesitaron. Cuando se describen multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho), sa (singlete ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se presentan en hercios (Hz).

45 Los espectros de infrarrojos (IR) se registraron en un espectrómetro ATR FT-IR como aceites o sólidos puros, y cuando se dan se presentan en números de onda (cm⁻¹). Los espectros de masas presentados son (+)-ES o APCI (+) LC/MS realizados por el Departamento de Química Analítica de Anadys Pharmaceuticals, Inc. Los análisis de elementos fueron realizados por Atlantic Microlab, Inc. en Norcross, GA. Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato capilar abierto, y están sin corregir.

50 Los valores de exceso enantiomérico (ee) se determinaron mediante análisis de HPLC usando las columnas Chiralpak (Chiral Technologies Inc.) AS-RH 2,1 x 150 mm, 5 micrómetros, λ = 132 nm o AS-RH, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, λ = 310 nm.

55 AS-RH 2,1 x 150 mm, 5 micrómetros: separación mediante HPLC con gradiente binario. Disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, disolvente B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Se inyectaron 10 µl de muestra disuelta en metanol al 50 % - agua al 50 % [0,1 mg/ml].

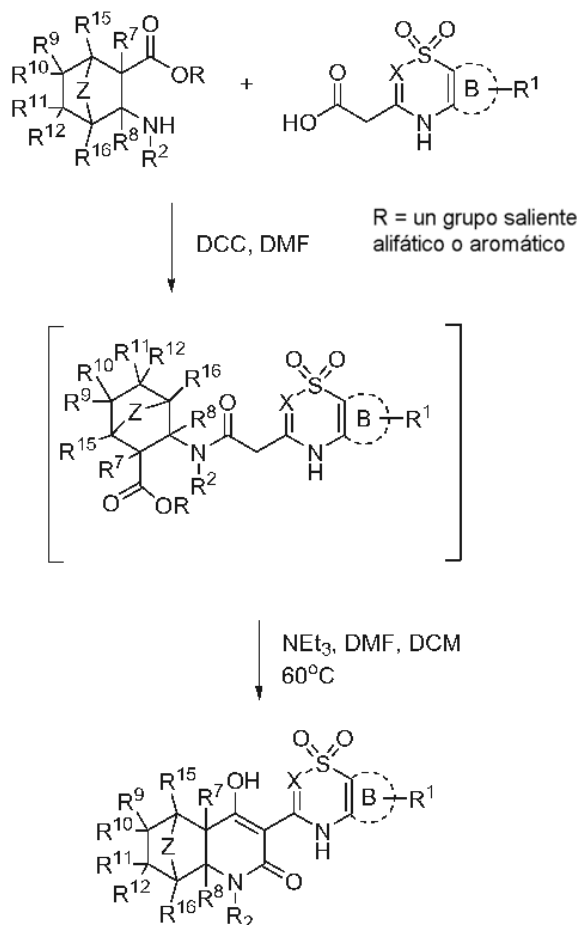
Tiempo (min)	% B	Caudal (ml/min)
0,0	55	0,3
5,0	95	0,3
5,5	95	0,3
6,0	55	0,3
12,0	55	0,3

60 AS-RH 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros: separación mediante HPLC con gradiente binario. Disolvente A: TFA al 0,05 % en agua, disolvente B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo. Se inyectaron 3-5 µl de muestra disuelta en acetonitrilo [1 mg/ml].

Tiempo (min)	% B	Caudal (ml/min)
0,0	50	0,8
8,0	95	0,8
10,0	95	0,8
11,0	50	0,8
13,0	50	0,8

- Las rutas de síntesis y los procedimientos experimentales descritos utilizan muchas abreviaturas químicas comunes, 2,2-DMP (2,2-dimetoxipropano), Ac (acetilo), ACN (acetonitrilo), Bn (bencilo), BnOH (alcohol bencílico), Boc (*tert*-butoxicarbonilo), Boc₂O (dicarbonato de di-*tert*-butilo), Bz (benzoílo), CSI (isocianato de clorosulfonilo), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCC (*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida), DCE (1,2-dicloroetano), DCM (diclorometano), DEAD (diethylazodicarboxilato), DIEA (diisopropiletilamina), DMA (*N,N*-dimetilacetamida), DMAP (4-(*N,N*-dimetilamino)piridina), DMF (*N,N*-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), Et (etilo), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), HBTU (hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio), HF (fluoruro de hidrógeno), HOAc (ácido acético), HOBT (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol), HPLC (cromatografía líquida de alta presión), IPA (alcohol isopropílico), KHMDS (bis(trimetilsilil)amida de potasio), (KN(TMS)₂) (bis(trimetilsilil)amida de potasio), KO^tBu (*tert*-butóxido de potasio), LDA (diisopropilamida de litio), MCPBA (ácido 3-cloroperibenzoico), Me (metilo), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro de sodio), NaCNBH₃ (cianoborohidruro de sodio), NaH (hidruro de sodio), NaN(TMS)₂ (bis(trimetilsilil)amida de sodio), NaOAc (acetato de sodio), NaOEt (etóxido de sodio), Phe (fenilalanina), PPTS (*p*-toluenosulfonato de piridinio), PS (polímero soportado), Py (piridina), pyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía de capa fina), Tol (toluoílo), Val (valina) y similares.
- El Esquema 1 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona saturada de Fórmula I.

Esquema 1



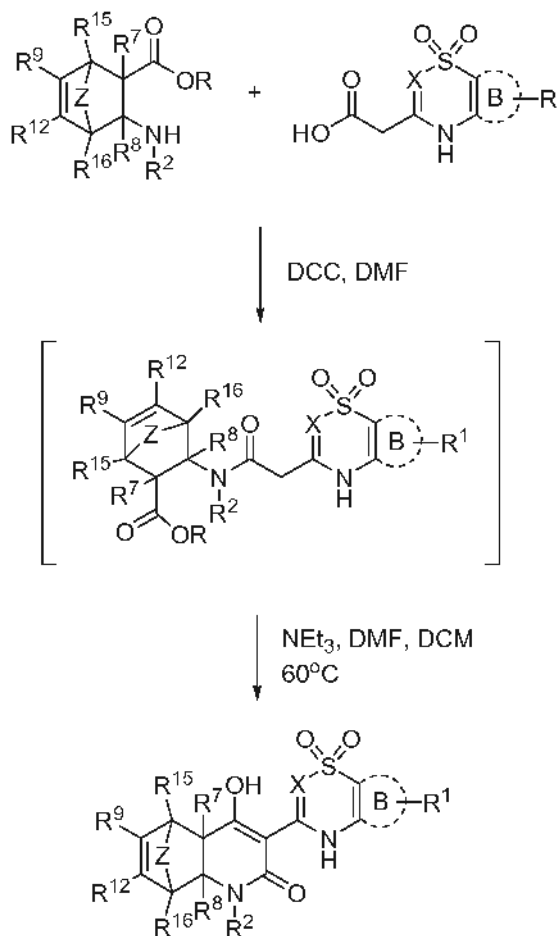
Los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N, que se pueden obtener según lo descrito por uno de los métodos de los Esquemas 3, 4, 6, 7 u 8, se pueden condensar con un ácido carboxílico intermedio (o una sal del mismo, por ejemplo, sal de sodio) usando las condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales usadas para la formación de enlaces de amida tales como DCC, proporcionando la amida mostrada.

Este producto intermedio se puede ciclar con o sin aislamiento, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), dando los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona saturados deseados.

El Esquema 2 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I.

10

Esquema 2



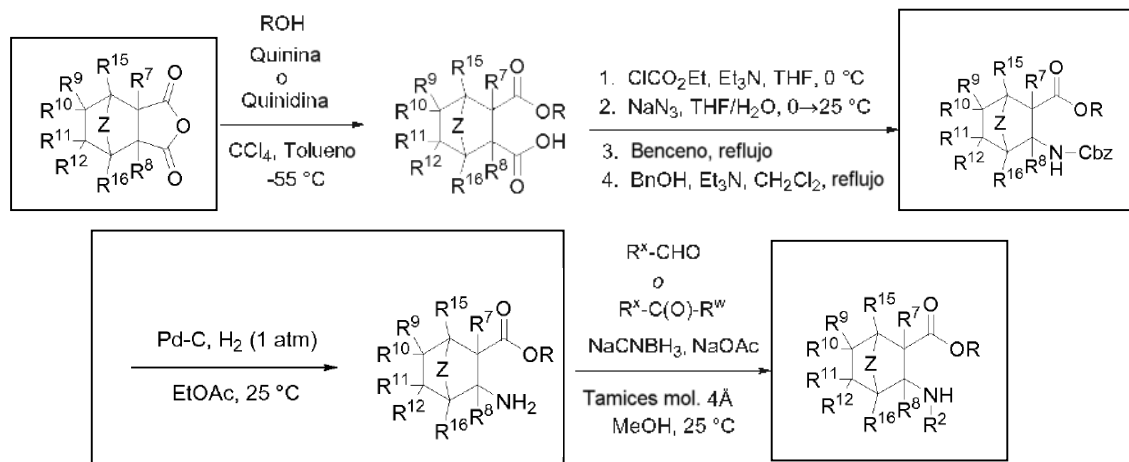
Los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos sustituidos en N cíclicos insaturados (con R como se define en el Esquema 1), que se pueden obtener según lo descrito por uno de los métodos de los Esquemas 5 o 9, se pueden condensar con un ácido carboxílico intermedio (o una sal del mismo, por ejemplo, sal de sodio) usando las condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales usadas para la formación de enlaces de amida tales como DCC, proporcionando la amida mostrada. Este producto intermedio se puede ciclar con o sin aislamiento, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), dando los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona insaturados deseados.

20

El Esquema 3 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N a partir de anhídridos saturados.

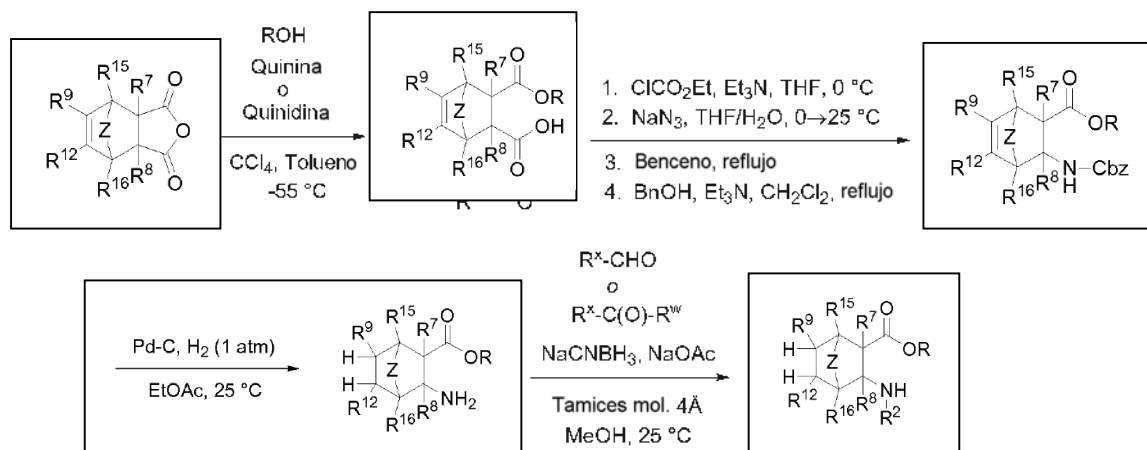
25

Esquema 3



- 5 Es posible desimetrizar meso-anhídridos cíclicos saturados disponibles en el mercado con la ayuda de enzimas o reactivos quirales tales como alcaloides de la cinchona (por ejemplo, quinina o quinidina) como se describe en la literatura para proporcionar monoésteres de ácidos dicarboxílicos cíclicos saturados ópticamente activos (con R como se define en el Esquema 1). Véase *J. Org. Chem.*, 65, 6984-6991 (2000); *Synthesis*, 11, 1719-1730 (2001), y las referencias citadas en el mismo.
- 10 Estos productos intermedios se pueden seguir elaborando para obtenerse ésteres de β-aminoácidos cíclicos saturados ópticamente activos protegidos (por ejemplo, protegidos con Cbz) a través de una reacción de transposición tal como la transposición de Curtius (mostrada) o una degradación de Hofmann. La hidrogenación de los ésteres de β-aminoácidos cíclicos saturados protegidos en condiciones convencionales se puede usar para eliminar el grupo protector y proporcionar los ésteres de β-aminoácidos cíclicos saturados ópticamente activos, que se pueden aislar (y usar), bien como bases libres o como sus sales correspondientes. Los ésteres de β-aminoácidos cíclicos saturados ópticamente activos (o sus sales) se pueden tratar luego con aldehídos o cetonas, en los que R^x y R^w son independientemente alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₈, -alquilen C₁-C₅(cicloalquilo C₃-C₈), -alquilen C₁-C₅(arilo), -alquilen C₁-C₅(heterociclilo), arilo o heterociclilo, o R^w se puede combinar con R^x para formar un anillo de 3 a 8 miembros, en presencia de un agente reductor (tal como cianoborohidruro de sodio), proporcionando los productos intermedios de ésteres de β-aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N ópticamente activos deseados. Como alternativa, la secuencia de reacción descrita anteriormente se puede realizar sin enzimas ni reactivos quirales, conduciendo a los correspondientes productos intermedios y productos aquirales.
- 25 El Esquema 4 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar productos intermedios de ésteres de β-aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N a partir de anhídridos insaturados.

Esquema 4



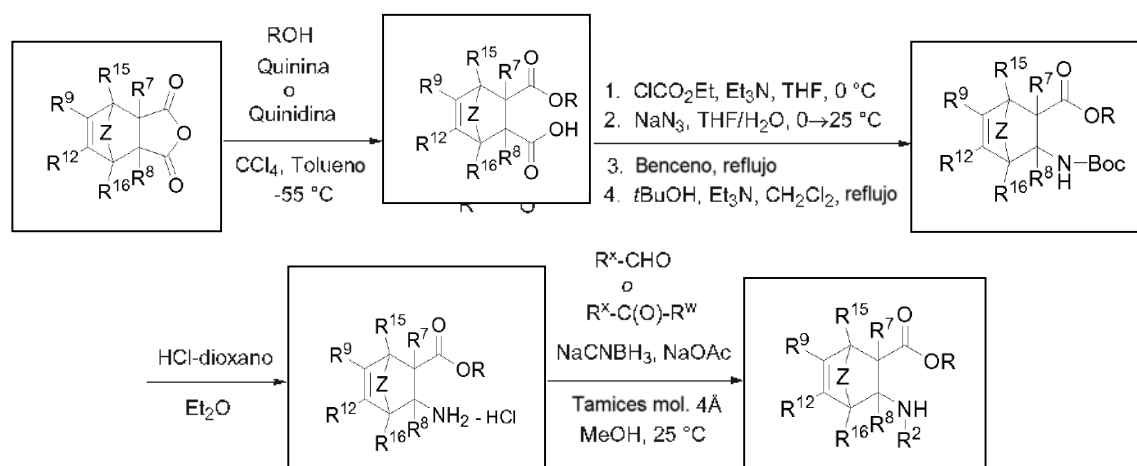
- 30 Es posible desimetrizar meso-anhídridos cíclicos insaturados disponibles en el mercado como se describe anteriormente (Esquema 3) para proporcionar monoésteres de ácidos dicarboxílicos cíclicos insaturados ópticamente activos (con R como se define en el Esquema 1). Estos productos intermedios se pueden seguir elaborando para obtenerse ésteres de β-aminoácidos cíclicos insaturados ópticamente activos protegidos (por ejemplo, protegidos con

Cbz) a través de una reacción de transposición tal como la transposición de Curtius (mostrada) o una degradación de Hofmann. La hidrogenación de los ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados ópticamente activos protegidos en condiciones convencionales elimina el grupo protector y reduce la olefina, proporcionando los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados ópticamente activos, que se pueden aislar (y usar), bien como bases libres o como sus sales correspondientes.

Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados ópticamente activos (o sus sales) se pueden tratar luego con aldehídos o cetonas (con R^x y R^w como se ha definido en el Esquema 3), en presencia de un agente reductor (tal como cianoborohidruro de sodio), proporcionando los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N ópticamente activos deseados. Como alternativa, la secuencia de reacción descrita anteriormente se puede realizar sin enzimas ni reactivos quirales, conduciendo a los correspondientes productos intermedios y productos aquirales.

El Esquema 5 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos sustituidos en N cíclicos insaturados a partir de anhídridos insaturados.

Esquema 5

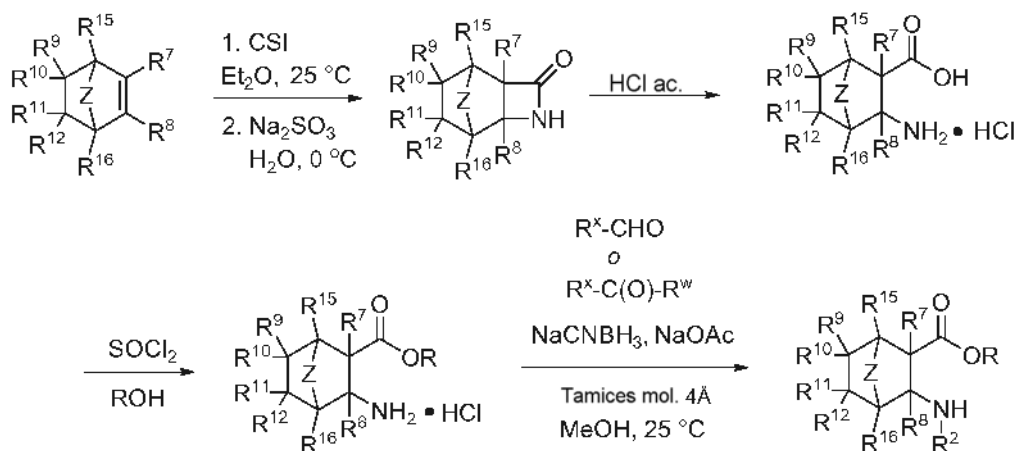


Es posible desimetrizar meso-anhídridos cíclicos insaturados disponibles en el mercado como se describe anteriormente (Esquema 4) para proporcionar monoésteres de ácidos dicarboxílicos cíclicos insaturados ópticamente activos (con R como se define en el Esquema 1). Estos productos intermedios se pueden seguir elaborando para obtenerse ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados ópticamente activos protegidos (por ejemplo, protegidos con Boc) a través de una reacción de transposición tal como la transposición de Curtius (mostrada) o una degradación de Hofmann. El grupo protector Boc se puede eliminar después selectivamente en presencia de la olefina, conduciendo así a los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados ópticamente activos, que se pueden aislar (y usar), bien como las sales o como sus bases libres correspondientes.

Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados ópticamente activos (o sus sales) se pueden tratar luego con aldehídos o cetonas (con R^x y R^w como se ha definido en el Esquema 3), en presencia de un agente reductor (tal como cianoborohidruro de sodio), proporcionando los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos sustituidos en N cíclicos insaturados ópticamente activos deseados. Como alternativa, la secuencia de reacción descrita anteriormente se puede realizar sin enzimas ni reactivos quirales, conduciendo a los correspondientes productos intermedios y productos aquirales.

El Esquema 6 proporciona un procedimiento general alternativo que se puede usar para preparar productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N.

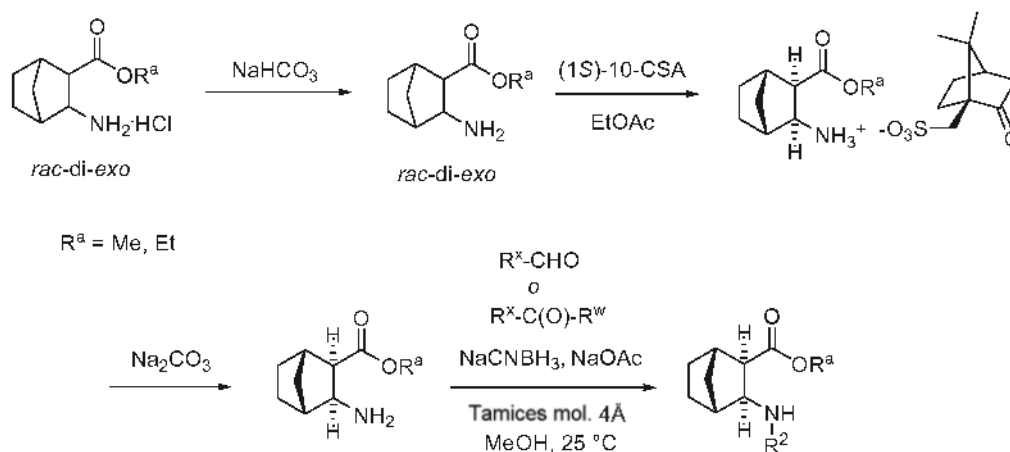
Esquema 6



- 5 Las olefinas bicíclicas, tales como el norborneno, pueden hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonilo, proporcionando las β -lactamas mostradas. Estos productos intermedios se pueden hidrolizar en presencia de un ácido fuerte (tal como ácido clorhídrico), proporcionando los β -aminoácidos cíclicos saturados (o sus sales), que luego se pueden seguir elaborando en los correspondientes ésteres usando condiciones convencionales (con R como se define en el Esquema 1). Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados se pueden tratar entonces con aldehídos o cetonas (con R^x y R^w como se ha definido en el Esquema 3) en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, proporcionando los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N deseados.

- 15 El Esquema 7 proporciona un esquema general que describe un método que se puede usar para resolver los enantiómeros *di-exo* mediante cristalización diastereomérica.

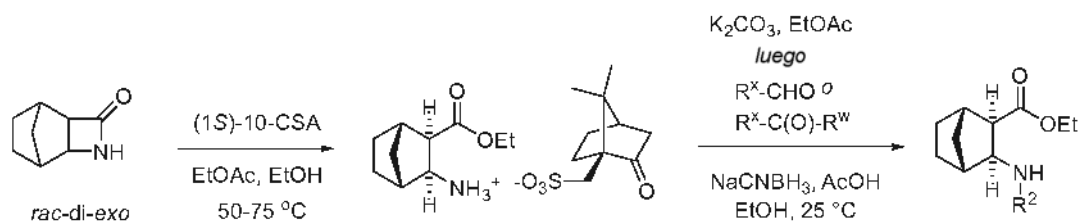
Esquema 7



- 20 Los derivados de éster de *di-exo*- β -aminoácido racémicos obtenidos a partir de norborneno como se describe anteriormente, se pueden resolver mediante la formación de sales diastereoméricas con un ácido ópticamente puro, tal como ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico. Los derivados de éster de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)- β -aminoácido forman una sal cristalina con ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico que puede se puede aislar selectivamente por filtración en un disolvente apropiado (por ejemplo, acetato de etilo) y tratarse con una base, tal como carbonato de sodio, proporcionando los ésteres de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)- β -aminoácidos cíclicos enantioméricamente puros libres. Los ésteres de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)- β -aminoácidos cíclicos enantioméricamente puros (o sus sales) se pueden tratar entonces con aldehídos o cetonas (con R^x y R^w como se ha definido en el Esquema 3) en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, proporcionando los productos intermedios de ésteres de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)- β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N ópticamente puros deseados.

El Esquema 8 proporciona un procedimiento alternativo que se puede usar para preparar productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N enantioméricamente puros.

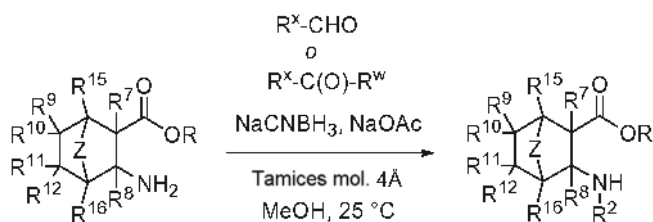
Esquema 8



- 5 La β -lactama (preparada como se describe en el Esquema 6) se puede abrir y resolver mediante la formación de sales diastereoméricas con un ácido ópticamente puro, tales como ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (como se describe en el Esquema 7) en presencia de un alcohol (por ejemplo, etanol), proporcionando directamente el éster de (1R,2R,3S,4S)- β -aminoácido diastereoméricamente puro como una sal con ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico. El tratamiento con una base, tal como carbonato de potasio, seguido por la alquilación reductora con aldehídos o cetonas (con R^x y R^w como se ha definido en el Esquema 3) en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, proporciona los productos intermedios de ésteres de (1R,2R,3S,4S)- β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N enantioméricamente puros deseados.

15 El Esquema 9 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N.

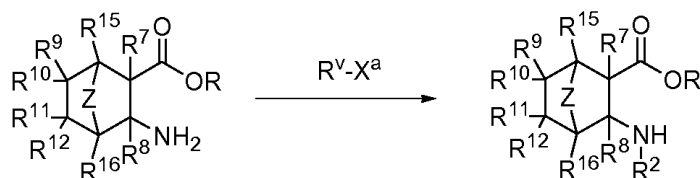
Esquema 9



- 20 Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados (o sus sales, con R como se define en el Esquema 1) se pueden adquirir, preparar a partir de los correspondiente β -aminoácidos cíclicos saturados disponible en el mercado o se pueden preparar mediante métodos descritos en los Esquemas 3, 4, 6 o 7. Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados se pueden tratar entonces con aldehídos o cetonas (con R^x y R^w como se ha definido en el Esquema 3) en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, proporcionando los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N deseados. En cada caso, los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados o los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N deseados pueden ser ópticamente activos.

30 El Esquema 10 proporciona un procedimiento general alternativo que se puede usar para preparar productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N.

Esquema 10

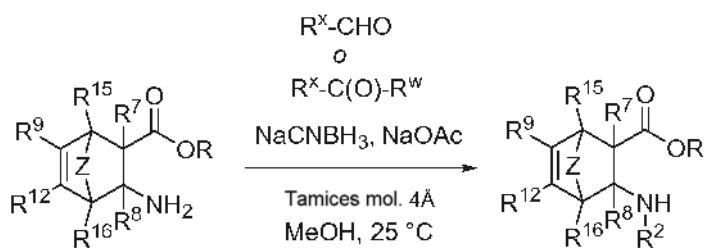


- 35 Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados (o sus sales, con R como se define en el Esquema 1) se pueden adquirir, preparar a partir de los correspondiente β -aminoácidos cíclicos saturados disponible en el mercado o se pueden preparar mediante métodos descritos en los Esquemas 3, 4, 6 o 7. Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados se pueden tratar entonces con haluros o pseudohaluros X^a (por ejemplo, bromuros, yoduros o triflatos), en los que R^v es arilo o heterociclilo, en presencia de un catalizador metálico tal como cobre (por ejemplo, en condiciones de reacción de Ullmann) o paladio (por ejemplo, en condiciones de reacción de Buchwald-Hartwig), proporcionando los

productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N deseados. En cada caso, los ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados o los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados sustituidos en N deseados pueden ser ópticamente activos.

- 5 El Esquema 11 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos sustituidos en N cíclicos insaturados.

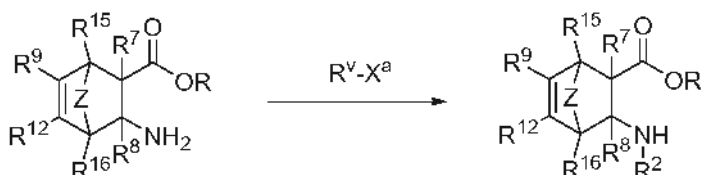
Esquema 11



10 Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados (o sus sales, con R como se define en el Esquema 1) se pueden adquirir, preparar a partir de los correspondiente β -aminoácidos cíclicos insaturados disponible en el mercado o se pueden preparar mediante el método descrito en el Esquemas 5. Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados se pueden tratar entonces con aldehídos o cetonas (con R^x y R^w como se ha definido en el Esquema 3) en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro de sodio, proporcionando los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos sustituidos en N cíclicos insaturados deseados. En cada caso, los ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados o los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos cíclicos saturados insustituidos en N deseados pueden ser ópticamente activos.

20 El Esquema 12 proporciona un procedimiento general alternativo que se puede usar para preparar productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos sustituidos en N cíclicos insaturados.

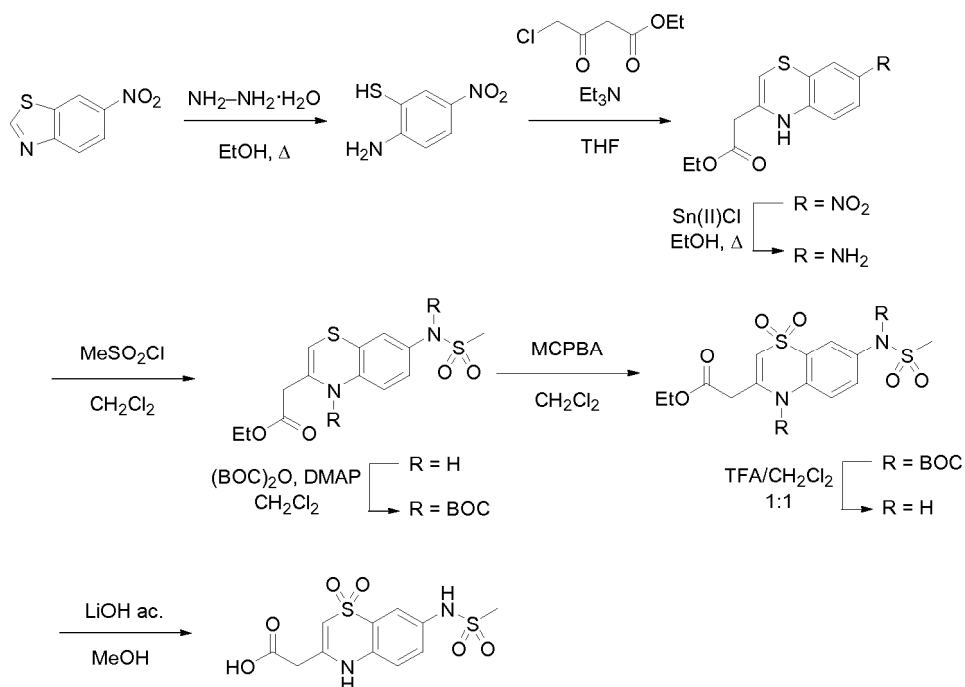
Esquema 12



30 Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados (o sus sales, con R como se define en el Esquema 1) se pueden adquirir, preparar a partir de los correspondiente β -aminoácidos cíclicos insaturados disponible en el mercado o se pueden preparar mediante el método descrito en el Esquemas 5. Los ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados se pueden tratar entonces con haluros o pseudohaluros X^a (por ejemplo, bromuros, yoduros o triflatos), en los que R^v es arilo o heterociclilo, en presencia de un catalizador metálico tal como cobre (por ejemplo, en condiciones de reacción de Ullmann), proporcionando los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos sustituidos en N cíclicos insaturados deseados. En cada caso, los ésteres de β -aminoácidos cíclicos insaturados o los productos intermedios de ésteres de β -aminoácidos sustituidos en N cíclicos insaturados deseados pueden ser ópticamente activos.

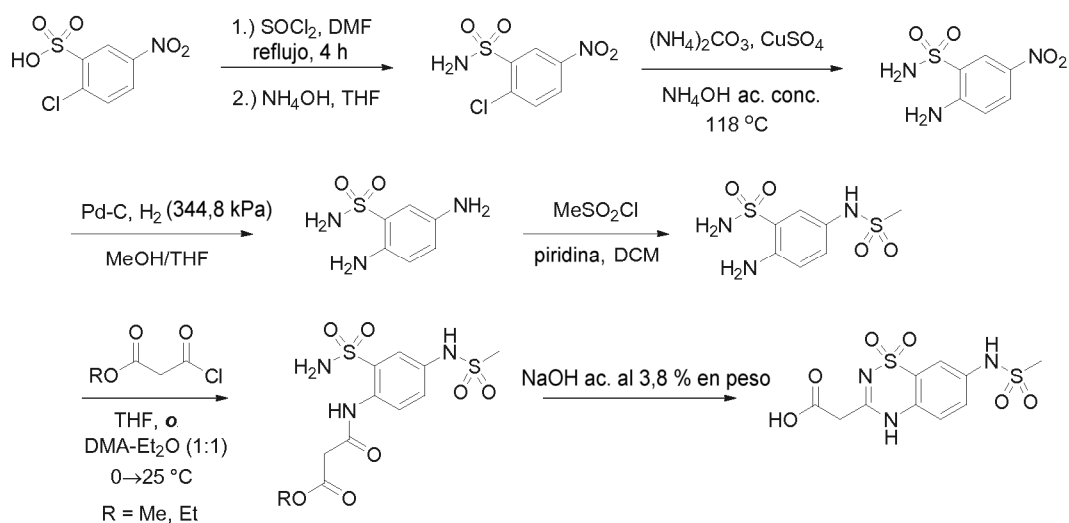
40 El Esquema 13 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar productos intermedios de ácido 7-sustituido-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il-acético.

Esquema 13



- 5 El 6-nitrobenzotiazol disponible en el mercado se puede tratar con hidrazina, obteniéndose el 2-amino-5-nitro-benzenotiol, que posteriormente puede hacerse reaccionar con cloroacetato, dando el etiléster de ácido (7-nitro-4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-il)acético. La reducción del grupo nitro al grupo amino se puede realizar mediante la reacción con cloruro de estaño (II). La siguiente reacción con cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de metilsulfonilo, se puede usar para obtenerse las correspondientes sulfonamidas. La protección de ambos nitrógenos con un grupo protector adecuado tal como un grupo Boc se puede lograr mediante el uso de métodos convencionales de protección de grupos amino. Los sulfuros se pueden oxidar usando un reactivo oxidante adecuado (por ejemplo MCPBA), dando las sulfonas. Finalmente, la desprotección de los grupos amino usando ácido trifluoroacético, seguida de la hidrólisis de los ésteres se puede usar para proporcionar los productos intermedios de ácido deseados.
- 15 El Esquema 14 proporciona un procedimiento general que se puede usar para preparar productos intermedios de ácido 7-sustituido-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il-acético.

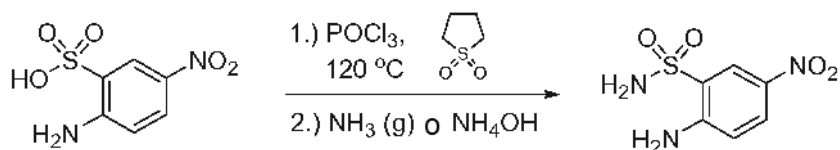
Esquema 14



El ácido 2-cloro-5-nitro-bencenosulfónico disponible en el mercado se puede tratar con cloruro de tionilo, dando el cloruro de sulfonilo, que se puede tratar adicionalmente con amoníaco, proporcionando el producto intermedio de sulfonamida. El cloruro se puede desplazar con amoníaco mediante el tratamiento con hidróxido de amonio y carbonato de amonio en presencia de sulfato de cobre (II). La reducción del grupo nitro en condiciones de hidrogenación convencionales proporciona el producto intermedio de anilina, que se puede tratar con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de metilsulfonilo, proporcionando la sulfonamida correspondiente. La acilación del resto 2-amino con cloruros de malonilo, por ejemplo, 3-cloro-3-oxo-propionato de etilo, da la amida correspondiente, que a la vez se puede ciclar al dióxido de tiadiazina e hidrolizar, dando el ácido intermedio deseado.

5 El Esquema 15 proporciona un procedimiento alternativo que se puede usar para preparar el producto intermedio de 2-amino-5-nitro-bencenosulfonamida.

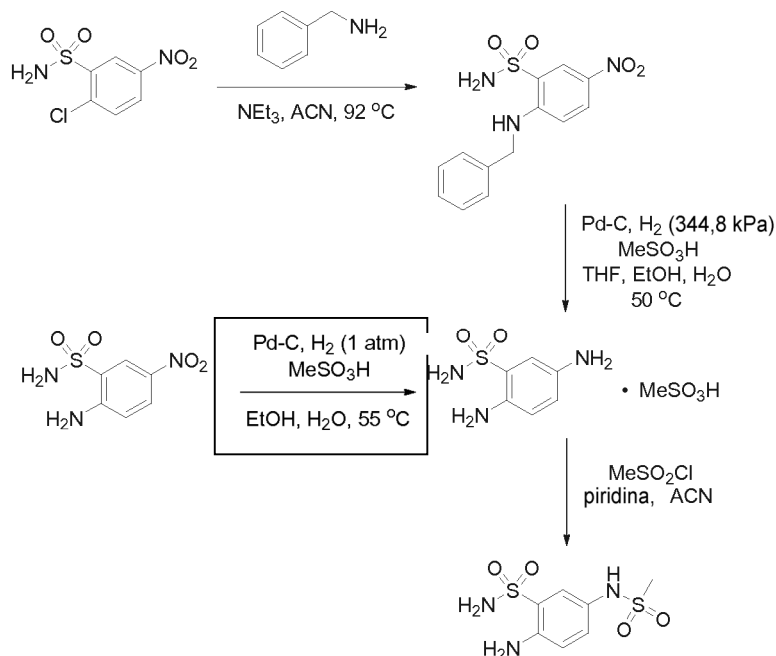
Esquema 15



15 El ácido 2-amino-5-nitro-bencenosulfónico disponible en el mercado se puede convertir en el correspondiente cloruro de sulfonilo con cloruro de fosforilo en presencia de un codisolvente adecuado, tal como sulfolano. El tratamiento con amoníaco, por ejemplo, solución acuosa de hidróxido de amonio o gas amoníaco, proporciona el producto intermedio de 2-amino-5-nitro-bencenosulfonamida deseado.

20 El Esquema 16 proporciona un procedimiento alternativo que se puede usar para preparar el producto intermedio de 2-amino-5-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida.

25 Esquema 16



(Nota: 101.3 Pa = 1 atm; 344,8 kPa = 50 psi).

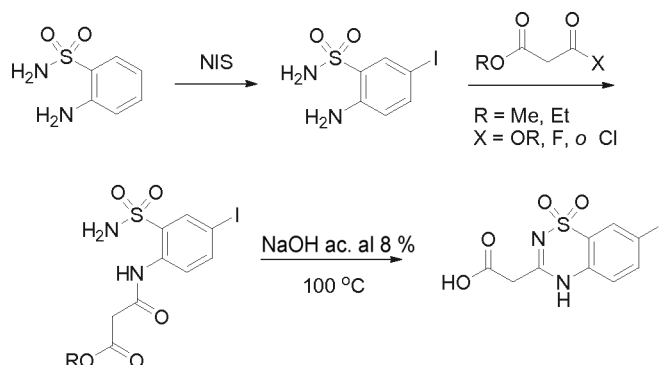
30 El producto intermedio de 2-cloro-5-nitro-bencenosulfonamida (preparado como se describe en el Esquema 14) se puede tratar con una amina bencílica, tales como bencilamina, para desplazar el resto de cloro. La hidrogenación en condiciones convencionales en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido metanosulfónico) se puede usar para eliminar el grupo bencílico y, al mismo tiempo, para reducir el grupo nitro, proporcionando el producto intermedio de 2,5-diamino-bencenosulfonamida en forma de una sal. Como alternativa, la sal de 2,5-diamino-bencenosulfonamida

se puede preparar mediante la reducción de la 2-amino-5-nitro-bencenosulfonamida (preparada como se describe en los Esquemas 14 y 15) en condiciones de hidrogenación convencionales en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido metanosulfónico). La posterior reacción con cloruro de metanosulfonylo proporciona el producto intermedio de 2-amino-5-metanosulfonylamino-bencenosulfonamida deseado.

5 El Esquema 17 proporciona un procedimiento que se usó para preparar el producto intermedio de ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético.

Esquema 17

10



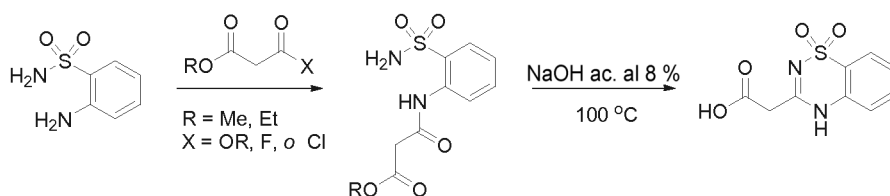
15

La 2-aminobencenosulfonamida disponible en el mercado se puede tratar con *N*-yodosuccinimida (NIS), proporcionando 2-amino-5-yodo-bencenosulfonamida. La acilación con un monoéster de haluro de malonilo, tal como 3-cloro-3-oxo-propionato de etilo, o con un malonato de dialquilo, tal como malonato de dietilo, proporciona la amida correspondiente, que a la vez se puede ciclar al dióxido de tiadiazina e hidrolizarse al ácido intermedio deseado (o una sal del mismo, por ejemplo, sal de sodio).

20

El Esquema 18 proporciona un procedimiento que se usó para preparar el producto intermedio de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético.

Esquema 18



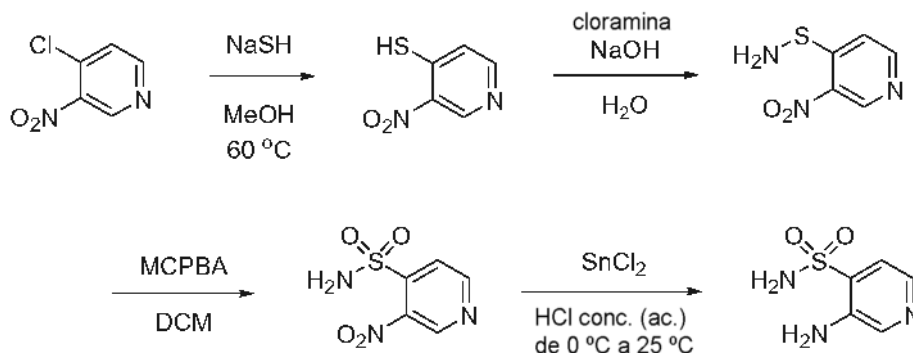
25

La 2-aminobencenosulfonamida disponible en el mercado se puede acilar con un monoéster de haluro de malonilo, tal como 3-cloro-3-oxo-propionato de etilo, o con un malonato de dialquilo, como malonato de dietilo, proporcionando la amida correspondiente, que, a la vez, se puede ciclar al dióxido de tiadiazina e hidrolizarse al ácido intermedio deseado (o una sal del mismo, por ejemplo, sal de sodio).

30

El Esquema 19 proporciona un procedimiento que se usó para preparar el producto intermedio de amida del ácido 3-amino-piridin-4-sulfónico.

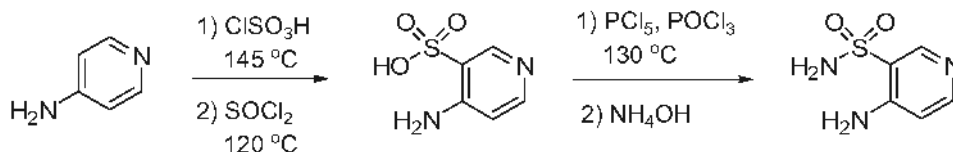
Esquema 19



- 5 El producto intermedio de amida del ácido 3-amino-piridin-4-sulfónico se puede preparar siguiendo los procedimientos descritos en *Tetrahedron* **1998**, 54, 13645-13654 (etapas 2-4). La 4-cloro-3-nitro-piridina disponible en el mercado se puede tratar con hidrato de sulfuro sódico para desplazar el resto de cloro. El tratamiento con cloramina seguido de la oxidación del azufre con un agente oxidante, tal como MCPBA, proporciona el producto intermedio de nitro-sulfonamida. La reducción del grupo nitro usando condiciones convencionales (por ejemplo, cloruro de estaño (II)) proporciona el producto intermedio de amida del ácido 3-amino-piridin-4-sulfónico deseado.

El Esquema 20 proporciona un procedimiento que se usó para preparar el producto intermedio de amida del ácido 4-amino-piridin-3-sulfónico.

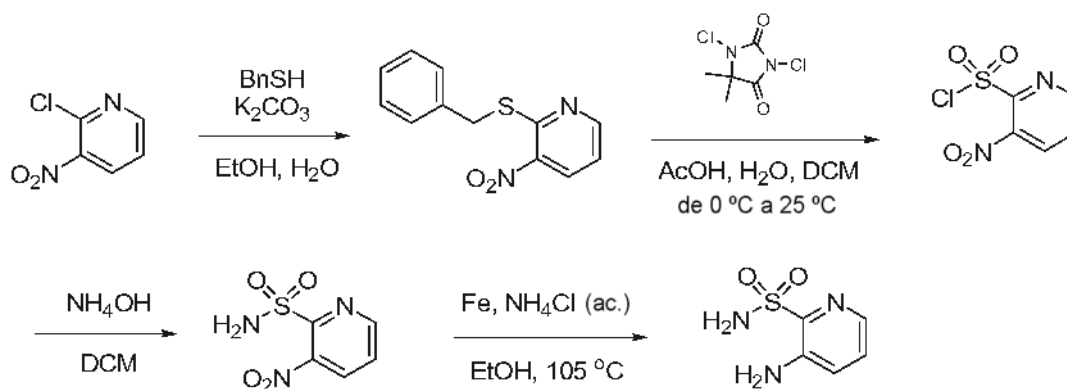
Esquema 20



- La piridin-4-ilamina disponible en el mercado se puede tratar con ácido clorosulfónico en presencia de cloruro de tionilo, proporcionando el producto intermedio de cloruro de sulfonilo. El tratamiento con solución acuosa de hidróxido de amonio proporciona el producto intermedio de amida del ácido 4-amino-piridin-3-sulfónico deseado.

El Esquema 21 proporciona un procedimiento que se usó para preparar el producto intermedio de amida del ácido 3-amino-piridin-2-sulfónico.

Esquema 21



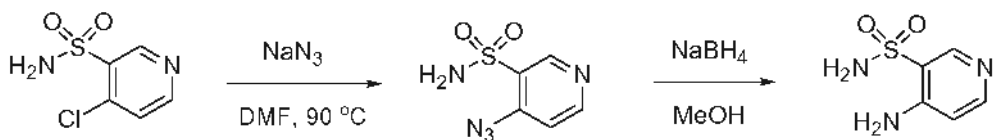
- La 2-cloro-3-nitro-piridina disponible en el mercado se puede tratar con mercaptano de bencilo en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio), proporcionando el producto intermedio de sulfuro. La oxidación con 1,3-dicloro-5,5-dimetil-hidantoína proporciona el cloruro de sulfonilo, que se puede tratar con solución acuosa de hidróxido de amonio, proporcionando el producto intermedio de sulfonamida. La reducción del grupo nitro en condiciones de hidrogenación convencionales proporciona el producto intermedio de amida del ácido

3-amino-piridin-2-sulfónico.

El Esquema 22 proporciona un procedimiento que se usó para preparar el producto intermedio de amida del ácido 4-amino-piridin-3-sulfónico.

5

Esquema 22

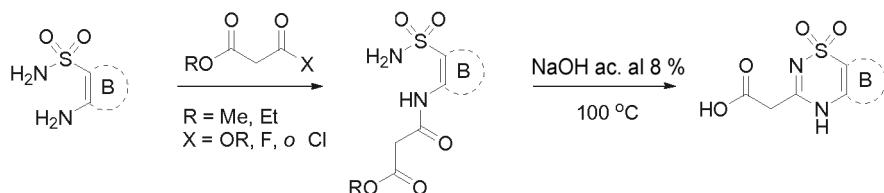


10 La amida del ácido 4-cloro-piridin-3-sulfónico se puede tratar con azida de sodio para proporcionar el producto intermedio de azido, que se puede reducir con un agente reductor (por ejemplo, borohidruro de sodio), proporcionando el producto intermedio de amida del ácido 4-amino-piridin-3-sulfónico.

El Esquema 23 proporciona un procedimiento que se usó para preparar los ácidos intermedios derivados de los productos intermedios de amidas de ácidos aminopiridin-sulfónicos.

15

Esquema 23



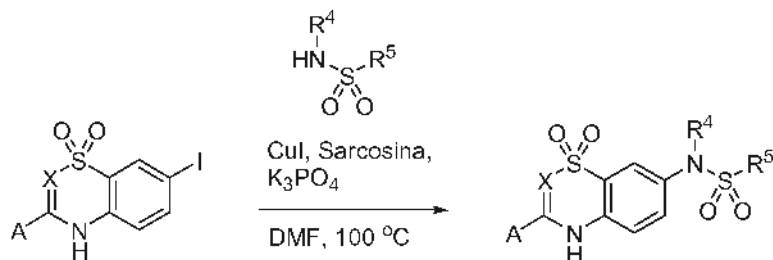
20 Los productos intermedios de amida del ácido aminopiridin-sulfónico descritos en los Esquemas 19-21 se pueden acilar con un monoéster de haluro de malonilo, tal como 3-cloro-3-oxo-propionato de etilo, o con un malonato de dialquilo, tal como malonato de dietilo, proporcionando la correspondiente amida, que, al mismo tiempo, se puede ciclar al dióxido de tiadiazina e hidrolizarse, dando el ácido intermedio deseado (o una sal del mismo, por ejemplo, sal de sodio).

25

El Esquema 24 proporciona un procedimiento general que se usó para preparar compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I a partir de los correspondientes precursores de yodo.

30

Esquema 24

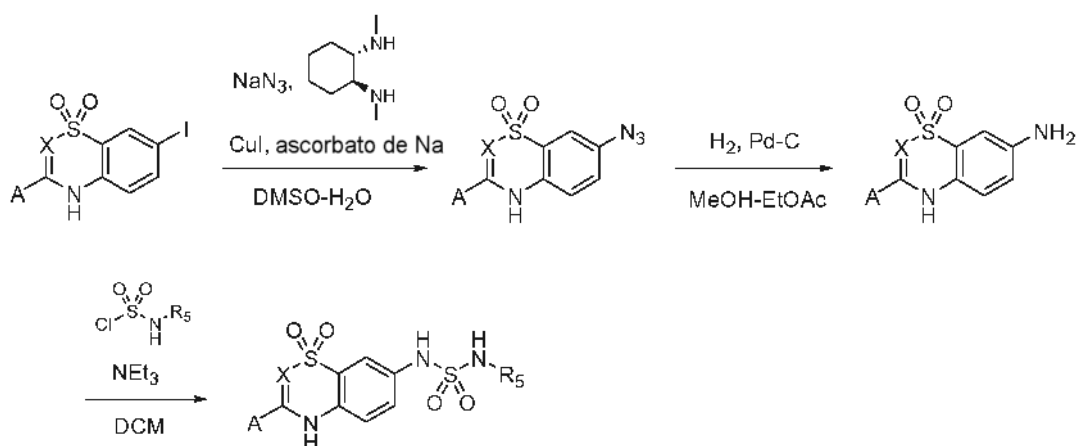


35 Las 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-onas opcionalmente sustituidas se pueden tratar con sulfonamidas sustituidas en una reacción de desplazamiento mediada con cobre, proporcionando los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I deseados.

El Esquema 25 proporciona un procedimiento general que se usó para preparar compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I portadores de un resto de sulfamida a partir de los correspondientes precursores de yodo.

40

Esquema 25

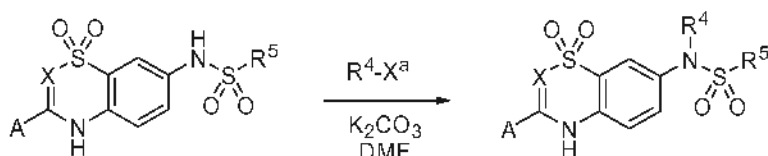


5 Las 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-onas opcionalmente sustituidas se pueden tratar con azida sódica para desplazar el resto de yodo. La reducción del producto intermedio de azido usando condiciones convencionales, tales como la hidrogenación catalítica, proporciona el producto intermedio de anilina. La reacción adicional con un cloruro de sulfamoilo opcionalmente sustituido en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) proporciona los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I deseados.

10 El Esquema 26 proporciona un procedimiento general que se usó para preparar compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I sustituidos en N.

Esquema 26

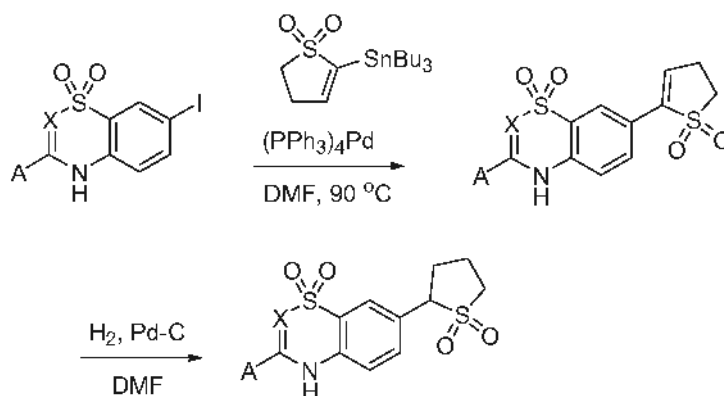
15



20 El resto de sulfonamida de las 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-onas opcionalmente sustituidas se puede someter a *N*-alquilación mediante el tratamiento con un agente de alquilación, tal como haluros o pseudohaluros de alquilo X^a (por ejemplo, cloruros, bromuros, yoduros, mesilatos, tosilatos, triflatos o cloroformatos), en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio), proporcionando los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I sustituidos en N deseados.

25 El Esquema 27 proporciona un procedimiento que se usó para preparar los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I a partir de los correspondientes precursores de yodo.

Esquema 27

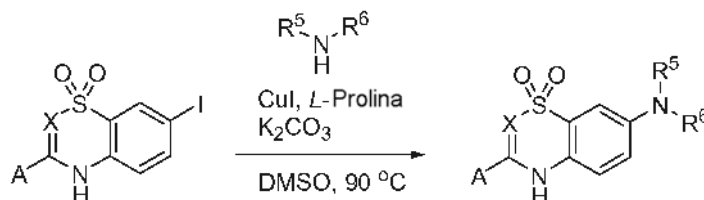


30

Las 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-onas opcionalmente sustituidas se pueden tratar con estannanos, tales como la sulfona cíclica insaturada mostrada anteriormente, en una reacción catalizada por paladio de tipo *Stille*, proporcionando los productos intermedios insaturados mostrados. La reducción del alqueno usando condiciones de hidrogenación convencionales proporciona los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I deseados.

El Esquema 28 proporciona un procedimiento general que se usó para preparar los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I a partir de los precursores de yodo correspondientes.

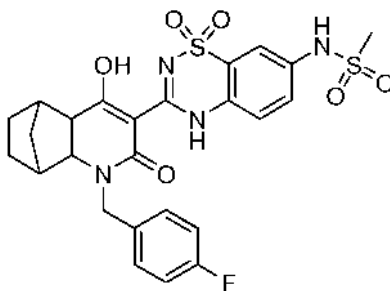
Esquema 28



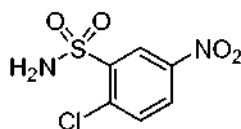
Las 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-onas opcionalmente sustituidas se pueden tratar con aminas en una reacción de desplazamiento mediada con cobre, proporcionando los compuestos de 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de Fórmula I deseados.

Ejemplo 1:

(*rac*-*di-exo*)-*N*-(3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

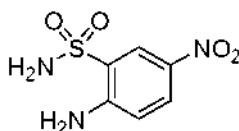


a) 2-Cloro-5-nitrobenzenosulfonamida



A una solución de cloruro de tionilo (11 ml) y ácido 2-cloro-5-nitro-benzenosulfónico (4,78 g, 20,1 mmol), se añadió *N,N*-dimetilformamida (0,92 μl), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se inactivó entonces la mezcla de reacción cuidadosamente vertiéndola en agua, y el producto se aisló por filtración al vacío. El cloruro de sulfonilo se disolvió en una cantidad mínima de tolueno y después se añadió a una mezcla de solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio (25 ml) y tetrahidrofurano (25 ml) a -10 °C. Tras agitar durante 2 h, se inactivó la reacción mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6,0 M hasta que se alcanzó el pH 4. Se separaron las capas, y la capa orgánica se concentró al vacío hasta obtenerse una suspensión. Se añadió pentano, y el producto se aisló por filtración al vacío, proporcionando 2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida (2,0 g, 8,48 mmol, 42,4 %), en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,94 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,97 (sa, 2H), 8,40 (dd, 1H, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 3,1 Hz), 8,64 (d, 1H, *J* = 3,1 Hz).

b) 2-Amino-5-nitrobenzenosulfonamida

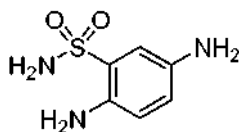


Se cargaron 2-cloro-5-nitro-bencenosulfonamida (1,95 kg, 8,30 mol), carbonato de amonio (1,983 kg, 20,64 mol) y sulfato de cobre (II) (394 g, 2,47 mol) a un autoclave, y se diluyeron con solución acuosa de hidróxido de amonio al 30 % (11,7 l, 330 mol). Se calentó la mezcla hasta 118 °C durante 3 días y luego se enfrió hasta 23 °C. Se filtró la mezcla y después se lavaron los sólidos con agua (20 l). Se disolvió este sólido en metanol caliente (20 ml/g), y se filtró la mezcla para retirar los sólidos no disueltos. Se conservó el filtrado a 4 °C durante la noche, y luego se filtró el producto sólido resultante. Se concentró el filtrado parcialmente por destilación al vacío y, cuando el concentrado se hubo enfriado hasta 23 °C, se separó el producto sólido por filtración. Se combinaron las dos cosechas de sólido y se secaron adicionalmente al vacío a 45 °C, proporcionando el producto deseado, 2-amino-5-nitro-bencenosulfonamida (1,10 kg, 5,06 mol, 61 %), en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,12 (sa, 2H), 7,57 (sa, 2H), 8,07 (dd, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

Como alternativa, la 2-amino-5-nitrobenzenosulfonamida se puede preparar de la siguiente manera:

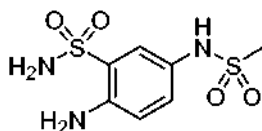
Se suspendió ácido 2-amino-5-nitrobenzenosulfónico (200,00 g, 0,917 mol) en sulfolano caliente (250 ml), y la suspensión se calentó hasta 80 °C. Se añadió oxiclorigenato de fósforo (126 ml, 1,375 mol), y la mezcla de resultante se calentó hasta 110-120 °C y se agitó durante 4 h. La solución resultante se enfrió hasta 60 °C y se añadió gota a gota a una solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio (800 ml, 11,9 mol) a <10 °C. Se enjuagó el matraz con sulfolano caliente (50 ml) y se añadió el lavado a la mezcla de reacción anterior. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 1 h, se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta 80 °C y se ajustó el pH a 6-8 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 3,0 M (~600 ml) y se dejó enfriar hasta 25 °C. Se filtró la suspensión de color verde oscuro, y se lavó la torta del filtro húmeda con agua (300 ml) y se secó a 60 °C durante la noche, dando el producto en bruto (140 g) en forma de un sólido amarillento verdoso. Se disolvió el producto en bruto en solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M (1,4 l, 0,7 mol). Se añadió carbón vegetal (14 g) y se calentó la mezcla hasta reflujo y se agitó durante 15 min. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M (100 ml). Se ajustó el pH del filtrado hasta 6-8 con solución concentrada acuosa de ácido clorhídrico (~60 ml) y se dejó enfriar que la suspensión de color amarillo hasta 25 °C. Se filtró la mezcla y se lavó la torta del filtro húmeda con agua (200 ml) y se secó a 60 °C durante la noche, proporcionando el producto deseado, 2-amino-5-nitrobenzenosulfonamida (130 g, 0,599 mol, 65 %) en forma de un polvo de color amarillo brillante.

c) 2,5-Diaminobencenosulfonamida



Se cargaron 2-amino-5-nitro-bencenosulfonamida (5,00 kg, 23,0 mol), metanol (65 l), tetrahidrofurano (65 l), y paladio al 10 % sobre carbono (250 g) en un autoclave. Se cicló la mezcla con purgas de nitrógeno y de hidrógeno (3 veces), y después se agitó la mezcla bajo hidrógeno (344,7 kPa [50 psi]) a 23 °C durante la noche. Se retiró el catalizador por filtración y después se concentró el filtrado al vacío, dando un sólido marrón. Se secó el sólido adicionalmente al vacío a 45 °C, proporcionando el producto deseado, 2,5-diamino-bencenosulfonamida (4,21 kg, 22,4 mol, 98 %), en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,54 (2H, sa), 4,98 (2H, sa), 6,55-6,60 (2H, m), 6,87 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 6,99 (2H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₆H₉N₃O₂S = 187,04; encontrado = 188,3 [M+H⁺].

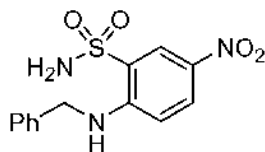
d) 2-Amino-5-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida



Se disolvió 2,5-diamino-bencenosulfonamida (4,20 kg, 22,4 mol) en diclorometano (120 l) y piridina (8,00 kg, 89,9 mol), y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,80 kg, 24,4 mol) lentamente, y se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta 23 °C y se agitó durante 2 días. Se filtró la mezcla, y el sólido resultante se lavó con diclorometano (2 x 20 l). El sólido se diluyó con agua (100 l) y solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (25 l), y luego se agitó a 23 °C durante 1 h. Se filtró la mezcla y el sólido resultante se lavó con agua (20 l) y después con metil-*tert*-butiléter (2 x 10 l). Se secó el sólido adicionalmente al vacío a 45 °C, proporcionando el producto deseado, 2-amino-5-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida (4,39 kg, 16,5 mol, 73 %) en forma de un sólido de color rosa pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,89 (3H, s), 6,82 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,20 (1H, dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 2,5 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₇H₁₁N₃O₄S₂ = 265,02; encontrada = 266,0 [M+H⁺].

Como alternativa, la 2-amino-5-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida se puede preparar de la siguiente manera:

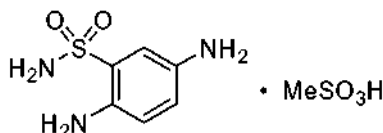
a') 2-Bencilamino-5-nitro-bencenosulfonamida



5 Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-nitro-bencenosulfonamida (2,20 kg, 9,30 mol), bencilamina (1,5 l, 13,9 mol), trietilamina (2,5 l, 18,1 mol) y acetonitrilo (22,0 l) a 92 °C durante 20 h. A continuación, se enfrió la mezcla hasta 40 °C, y después se concentró parcialmente al vacío. Se añadió el residuo a agua a 0 °C (22,0 l) y se dejó calentar la suspensión resultante hasta 23 °C y se agitó durante 2 h. Se filtró la suspensión y luego se lavó el sólido con agua (5 l). Se suspendió el sólido lavado en etanol absoluto (11 l), y luego se filtró y se lavó con etanol absoluto (5 l). Se secó el sólido adicionalmente al vacío a 45 °C, proporcionando el producto deseado,

10 2-bencilamino-5-nitro-bencenosulfonamida (2,40 kg, 7,81 mol, 84 %), en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,64 (2H, d, *J* = 4,6 Hz), 6,81 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 7,23-7,44 (6H, m), 7,77 (2H, sa), 8,11 (1H, dd, *J*₁ = 9,4 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz), 8,49 (1H, d, *J* = 3,1 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₁₃H₁₃N₃O₄S = 307,06; encontrada = 308,2 [M+H⁺] (100 %), 615,2 [2M+H⁺] (81 %).

15 b') 2,5-Diamino-bencenosulfonamida metanosulfonato



20 Se añadió ácido metanosulfónico (465 ml, 7,16 mol) lentamente a una solución de 2-bencilamino-5-nitro-bencenosulfonamida (2,20 kg, 7,16 mol) y tetrahidrofurano (11,0 l). Se añadió la solución resultante a una mezcla de paladio sobre carbono al 10 % (220 g de catalizador humedecido con agua al 50 %) y agua (1,1 l) en un reactor de hidrogenación. Se diluyó la mezcla adicionalmente con etanol absoluto (21,0 l) y luego se hidrogenó con hidrógeno a 379,2 kPa (55 psi) a 50 °C durante 21 h. Se añadió más paladio sobre carbono al 10 % (55 g de catalizador humedecido con agua al 50 %), y se prosiguió con la hidrogenación a 379,2 kPa (55 psi) y 50 °C

25 durante 22 h. La suspensión resultante se diluyó con agua (1,1 l), y después se filtró la suspensión a través de un lecho corto de Celite. Se concentró el filtrado parcialmente al vacío y después se diluyó con acetonitrilo (15,4 l). Se concentró la solución de nuevo parcialmente al vacío y se diluyó con acetonitrilo (15,4 l). La suspensión resultante se concentró parcialmente al vacío y se dejó en agitación a 23 °C durante 2 h. Se filtró la suspensión, y luego se lavó el sólido con acetonitrilo (3 l). Se secó el sólido adicionalmente al vacío a 45 °C, proporcionando el producto deseado,

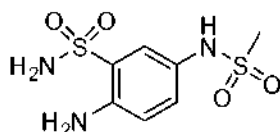
30 metanosulfonato de 2,5-diamino-bencenosulfonamida (1,88 kg, 6,64 mol, 93 %), en forma de un sólido de color púrpura. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,34 (3H, s), 6,05 (2H, b), 6,87 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,20 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz), 7,38 (2H, s), 7,53 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 9,62 (3H, b). LC-MS (ESI) calc. para C₆H₉NO₂S = 187,04; encontrada = 187,9 [M+H⁺].

35 Como alternativa, el metanosulfonato de 2,5-diamino-bencenosulfonamida se puede preparar de la siguiente manera:

Se suspendieron 2-amino-5-nitrobenzenesulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 1b, 100,00 g, 0,460 mol) y paladio al 5 % sobre carbono (húmedo, 5,00 g) en etanol (2 l) y agua (100 ml). Se añadió ácido metanosulfónico (33 ml, 0,51 mol), y la mezcla resultante se calentó hasta 55 °C y se agitó bajo hidrógeno atmosférico

40 durante 8 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado al vacío hasta un volumen de aproximadamente 450 ml. Se añadió al concentrado acetonitrilo (1 l), y la mezcla de resultante se agitó a 25 °C durante la noche. Se filtró la suspensión, proporcionando el producto deseado, metanosulfonato de 2,5-diamino-bencenosulfonamida (122,36 g, 0,432 mol, 93,8 %) en forma de un sólido de color púrpura.

45 c') 2-Amino-5-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida

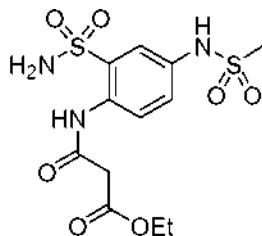


50 Se suspendió metanosulfonato de 2,5-diamino-bencenosulfonamida (1,80 kg, 6,35 mol) en acetonitrilo (24 l). Se añadió piridina (1,55 l, 19,1 mol), seguida de la adición lenta cuidadosa de cloruro de metanosulfonilo (517 ml, 6,68 mol). Tras agitar a 23 °C durante 20 h, se concentró la mezcla parcialmente al vacío a 55 °C. Se añadió agua (18 l) al concentrado, y la suspensión resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. El sólido se filtró y luego se lavó con agua

(4 l), y se secó al aire sobre el filtro. El sólido se suspendió en etanol absoluto (9 l), se agitó a 23 °C durante 9 h, y después se filtró. Se lavó el sólido con etanol absoluto (2 x 2 l), y después se secó adicionalmente al vacío a 50 °C, proporcionando el producto deseado, 2-amino-5-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida (1,45 kg, 5,48 mol, 86 %), en forma de un sólido de color púrpura.

5

e) Etiléster de ácido *N*-(4-metanosulfonilamino-2-sulfamoil-fenil)-malonámico

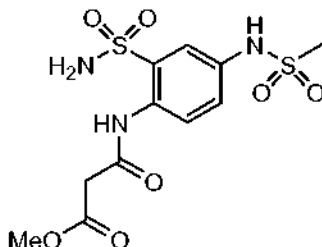


10 Se disolvió 2-amino-5-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida (23,27 g, 87,81 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (100 ml) y éter dietílico (100 ml). Se añadió 3-cloro-3-oxo-propionato de etilo (13,88 g, 92,20 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (400 ml) y se extrajo con agua (400 ml). Se extrajo la capa acuosa de nuevo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se eliminó la mayor parte del disolvente al vacío hasta un volumen de
15 ~100 ml.

Se añadieron hexanos a la solución agitada (~100 ml), tras lo que se formó un precipitado. Se recogió el precipitado por filtración al vacío, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío, proporcionando el producto analíticamente puro, etiléster de ácido *N*-(4-metanosulfonilamino-2-sulfamoil-fenil)-malonámico (31,22 g; 85,53 mmol, 97,4 %), en forma de un sólido de color marrón claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,31 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 3,00 (3H, s), 3,59 (2H, s), 4,25 (2H, cuarteto, *J* = 6,9 Hz), 7,42-7,45 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,92 (1H, d, *J* = 8,8 Hz).

20

f) Metiléster de ácido *N*-(4-metanosulfonilamino-2-sulfamoilfenil)-malonámico

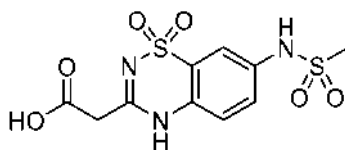


25

Se disolvió 2-amino-5-metanosulfonilamino-bencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 1d, 1,70 kg, 6,40 mol) en tetrahidrofurano (35 l), y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 3-cloro-3-oxopropionato de metilo (792 ml, 7,40 mol) lentamente, y luego se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta 23 °C y se agitó durante 2
30 días. Se retiró el disolvente al vacío, y luego se diluyó el residuo con agua (4 l) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 l). El sólido resultante se filtró, y luego se lavó con agua (5 l). Se suspendió el sólido en metanol caliente (15 ml/g), y luego se enfrió hasta 23 °C y se filtró, proporcionando el producto deseado, metiléster de ácido *N*-(4-metanosulfonilamino-2-sulfamoilfenil)-malonámico (1,68 kg, 4,61 mol, 72 %), en forma de un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,02 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,66 (3H, s), 7,38 (1H, dd, *J*₁ = 2,3 Hz, *J*₂ = 8,6 Hz), 7,53 (2H, sa), 7,73 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 9,43 (1H, s), 9,99 (1H, s).

35

g) Ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético



40

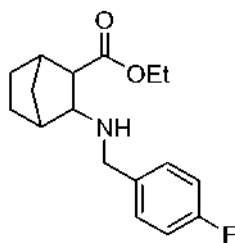
Se disolvió etiléster de ácido *N*-(4-metanosulfonilamino-2-sulfamoilfenil)-malonámico (preparado como se describe en el Ejemplo 1e, 9,55 g, 26,16 mmol) en solución acuosa de hidróxido sódico al 8 % (262 ml) y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y la solución se acidificó mediante la adición lenta de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12,0 M hasta que se alcanzó un pH 1-2. Se comenzó a formar un precipitado, y se
45 dejó la suspensión en agitación durante 30 min a 0 °C. Se recogió el precipitado por filtración al vacío, se lavó con agua

fría y se secó a alto vacío, proporcionando el producto deseado, ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (7,20 g, 21,621 mmol, 82,6 %), en forma de un sólido de color rosado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,03 (3H, s), 3,56 (2H, s), 7,33 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 10,09 (1H, s), 12,24 (1H, s), 13,02 (1H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₁₀H₁₁N₃O₆S₂ = 333,01; encontrada = 334,1 [M+H⁺].

Como alternativa, el ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético se puede preparar de la siguiente manera:

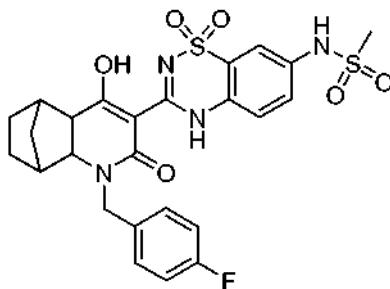
Se añadió metiléster de ácido *N*-(4-metanosulfonilamino-2-sulfamoilfenil)-malonámico (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 1,35 kg, 3,69 mol) a solución acuosa de hidróxido de sodio al 3,8 % en peso (14,0 kg). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 30 h, y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente una solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 M (9,72 l), se siguió agitando a 0 °C durante 30 min, y después se filtró la mezcla. Se lavó el sólido con agua (1,4 l), y luego se suspendió en una mezcla de metanol (1,4 l) y éter dietílico (2,7 l). Tras la filtración, se lavó el sólido con éter dietílico (2 x 1,4 l) y se secó adicionalmente al vacío a 23 °C, proporcionando el producto deseado, ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (1,07 kg, 3,21 mol, 87 %), en forma de un sólido de color marrón claro.

h) Etiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(4-Fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



Se suspendió clorhidrato de etiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1 g, 4,6 mmol) en metanol (23 ml). Se añadió acetato de sodio (0,755 g, 9,2 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,571 g, 4,6 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,578 g, 9,2 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla a 1:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,993 g, 3,41 mmol, 74 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₂₂FNO₂ = 291,16; encontrada = 292,1 [M+H⁺].

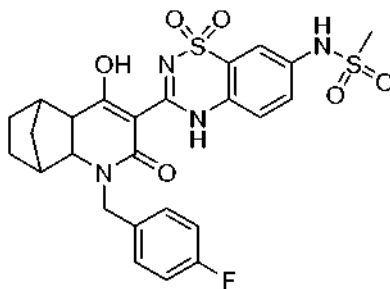
i) (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida



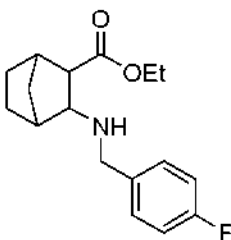
Se disolvió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,1 g, 0,299 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,5 ml). Se añadió etiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,087 g, 0,3 mmol) seguido de una solución 1,0 M de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano (0,315 ml, 0,315 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1,5 h. Se añadió trietilamina (0,124 ml, 0,9 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar, se vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (100 ml). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (50 ml), solución acuosa saturada de salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μm, metanol al 0-1 % en diclorometano), seguida de la cristalización en metanol proporcionó el producto deseado,

(*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (0,08 g, 0,141 mmol, 47 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,18-1,21 (2H, m), 1,39-1,59 (5H, m), 2,61-2,64 (1H, m), 3,03 (1H, d, *J* = 14,2 Hz), 3,05 (3H, s), 3,53 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,41 (1H, d, *J* = 14,8 Hz), 4,96 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 9,0 Hz), 7,32 (2H, dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 6,2 Hz), 7,50 (1H, dd, *J*₁ = 9,3 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,55-7,57 (2H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ = 560,12; encontrada = 561,3 [M+H⁺]. Análisis de HPLC: Chiralpak AS-RH 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros a TA, Disolvente A - Disolvente B (véase la tabla para consultar el gradiente), 0,8 ml/min, 310 nm, *t*₁ = 7,72 min, *t*₂ = 9,00 min.

10 **Ejemplo 2: (*rac-di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida**

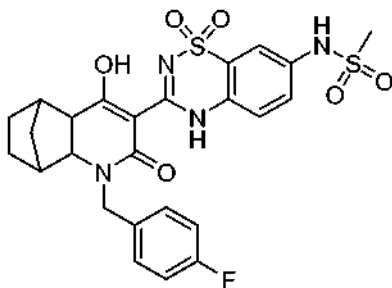


15 a) Etiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(4-Fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



20 Se suspendió clorhidrato de etiléster de ácido (*rac-di-endo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1 g, 4,6 mmol) en metanol (23 ml). Se añadió acetato de sodio (0,755 g, 9,2 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,571 g, 4,6 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,578 g, 9,2 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla a 1:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (*di-endo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,096 g, 3,77 mmol, 82 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₂₂FNO₂ = 291,16; encontrada = 292,1 [M+H⁺].

30 b) (*rac-di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida

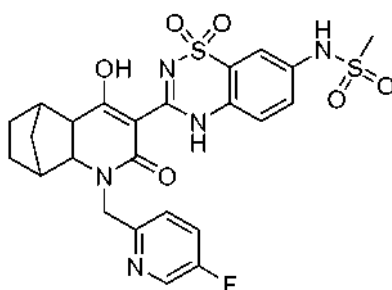


35 Se disolvió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,1 g, 0,299 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,5 ml). Se añadió etiléster de ácido (*rac-di-endo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,087 g, 0,3 mmol) seguido de una solución 1,0 M de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano (0,315 ml, 0,315 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1,5 h. Se añadió trietilamina (0,124 ml, 0,9 mmol), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar, se

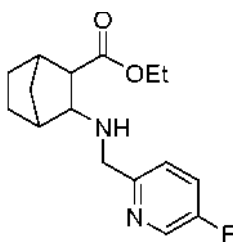
vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (100 ml). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (50 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (25 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μm , metanol al 0-1 % en diclorometano) seguido de cristalización en metanol proporcionó el producto deseado, (*rac-di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,092 g, 0,164 mmol, 55 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,25-1,48 (6H, m), 2,64-2,73 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,24 (1H, d, *J* = 23,8 Hz), 3,72 (1H, d, *J* = 11,6 Hz), 4,07 (1H, d, *J* = 14,8 Hz), 5,12 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 8,6 Hz), 7,39 (2H, dd, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 5,7 Hz), 7,51 (1H, dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,57-7,60 (2H, m), 10,18 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ = 560,12; encontrada = 561,4 [M+H⁺], análisis de HPLC : Chiralpak AS-RH 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros a TA, Disolvente A-Disolvente B (véase la tabla para consultar el gradiente), 0,8 ml/min, 310 nm, *t*₁ = 7,58 min, *t*₂ = 10,08 min.

Ejemplo 3:

(*rac-di-endo*)-*N*-{3-[3-(5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

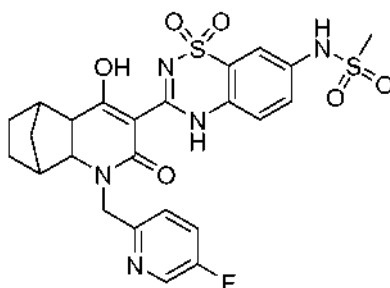


a) Etiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[(5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



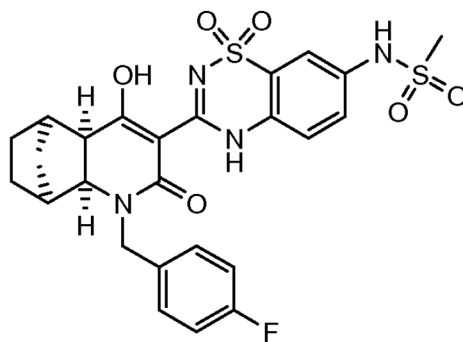
Se suspendió clorhidrato de etiléster de ácido (*rac-di-endo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1 g, 4,6 mmol) en metanol (23 ml). Se añadió acetato de sodio (0,755 g, 9,2 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g), seguidos de 5-fluoro-piridin-2-carbaldehído (0,576 g, 4,6 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,578 g, 9,2 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla a 1:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,247 g, 4,27 mmol, 93 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₆H₂₁FN₂O₂ = 292,16; encontrada = 293,1 [M+H⁺]

b) (*rac-di-endo*)-*N*-{3-[3-(5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

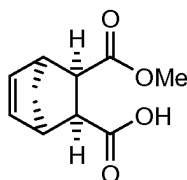


Se disolvió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,1 g, 0,299 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,5 ml). Se añadió etiléster de ácido (*rac*-di-*endo*)-3-[(5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,088 g, 0,3 mmol) seguido de una solución 1,0 M de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano (0,315 ml, 0,315 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1,5 h. Se añadió trietilamina (0,124 ml, 0,9 mmol), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar, se vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (100 ml). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (50 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La cristalización en metanol proporcionó el producto deseado, (*rac*-di-*endo*)-*N*-{3-[3-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (0,087 g, 0,156 mmol, 52 %), en forma de un polvo amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,24-1,50 (6H, m), 2,64-2,73 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,28 (1H, d, *J* = 12,2 Hz), 3,89 (1H, d, *J* = 14,9 Hz), 4,25 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 5,10 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 8,49 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₄H₂₄FN₅O₆S₂ = 561,12; encontrada = 562,4 [M+H⁺].

Ejemplo 4: *N*-{3-[(1*S*,2*S*,7*R*,8*R*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida

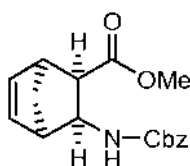


a) Ácido (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



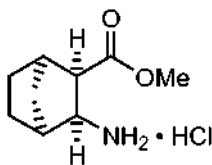
Se preparó el material de partida (a) como se describe en *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6984-6991. Se suspendió anhídrido *cis*-5-norborneno-*endo*-2,3-dicarboxílico (4,104 g, 25 mmol) en una mezcla a 1:1 de tolueno y tetracloruro de carbono (500 ml). Se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió quinina (8,92 g, 27,5 mmol), y se desgasificó el matraz y se relleno con nitrógeno. La solución se enfrió hasta -55 °C. Mientras se agitaba, se añadió metanol (3,04 ml, 75 mmol). Se agitó la mezcla a -55 °C durante 20 h. Tras calentar hasta 25 °C, se concentró la mezcla al vacío hasta obtenerse un aceite espeso. Se disolvió el aceite en acetato de etilo (400 ml), se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 400 ml), solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, ácido (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (4,8 g, 24,5 mmol, 98 %), en forma de un sólido ceroso claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,26 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 1,33 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,00 (1H, s), 3,03 (1H, s), 3,21-3,30 (2H, m), 3,45 (3H, s), 6,02-6,04 (1H, m), 6,14-6,16 (1H, m), 11,86 (1H, s).

b) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino}biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo



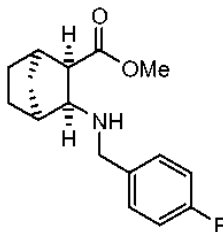
Se disolvió ácido (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (4,61 g, 23,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (9,9 ml, 70,5 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (4,48 ml, 47 mmol) con agitación vigorosa. Se observó precipitación inmediata. Se añadió más tetrahidrofurano (60 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (4,58 g, 70,5 mmol) en agua (30 ml) y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min. Se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (300 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (300 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite transparente. Se disolvió el aceite en benceno anhidro (50 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite ligeramente amarillo. Se disolvió el aceite en diclorometano (30 ml), y se añadió alcohol bencílico (2,68 ml, 25,9 mmol) seguido de trietilamina (6,61 ml, 47 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 µm, acetato de etilo al 15 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(benciloxi)carbonil]amino}biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (5,51 g, 18,31 mmol, 78 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 1,50 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 3,10 (2H, s), 3,21 (1H, dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz), 3,53 (3H, s), 4,62 (1H, dt, *J*₁ = 9,4 Hz, *J*₂ = 2,9 Hz), 5,07 (2H, c, *J* = 13,0 Hz), 5,29 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,15-6,17 (1H, m), 6,37-6,38 (1H, m), 7,29-7,35 (5H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₁₉NO₄ = 301,13; encontrada = 258,1 (100 %), 302,2 [M+H⁺] (70 %), 603,5 [2M+H⁺] (20 %).

c) Clorhidrato de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



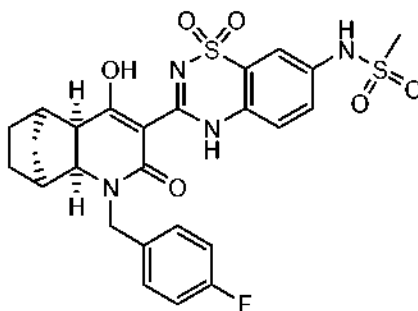
Se disolvió (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(benciloxi)carbonil]amino}biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (5,5 g, 18,27 mmol) en acetato de etilo (75 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 5 % (650 mg). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y se concentró el filtrado al vacío, proporcionando un aceite transparente espeso. Se disolvió el aceite en acetato de etilo (15 ml) y se añadió gota a gota, con agitación vigorosa, a una mezcla de una solución 4,0 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) en éter dietílico (90 ml). El producto deseado comenzó a precipitar en forma de un sólido blanco. Se agitó la mezcla durante 20 min. Se recogió el precipitado por filtración al vacío, y se lavó con más éter dietílico (15 ml). Se secó el sólido adicionalmente al vacío durante 1 h, proporcionando el producto deseado, clorhidrato de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (2,61 g, 12,69 mmol, 69 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,34-1,43 (4H, m), 1,54 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 1,68 (1H, d, *J* = 11,4 Hz), 2,47-2,48 (2H, m), 3,03 (1H, dd, *J*₁ = 11,0 Hz, *J*₂ = 4,0 Hz), 3,49-3,53 (1H, m), 3,62 (3H, s), 8,07 (3H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₉H₁₅NO₂ (amina libre) 169,11; encontrada = 170,1 [M+H⁺] (100 %), 339,2 [2M+H⁺] (50 %).

d) (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



Se disolvió clorhidrato de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (1 g, 4,86 mmol) en metanol (23 ml). Se añadió acetato de sodio (0,755 g, 9,2 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,571 g, 4,6 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,578 g, 9,2 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (300 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (1,172 g, 4,23 mmol, 92 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₆H₂₀FNO₂ = 277,15; encontrada = 278,2 [M+H⁺].

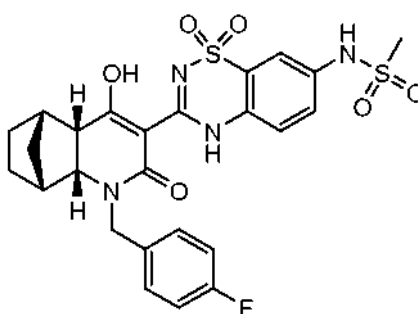
e) *N*-{3-[(1*S*,2*S*,7*R*,8*R*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida



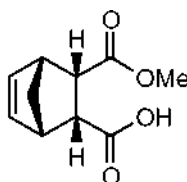
5 Se disolvió (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,087 g, 0,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,8 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,1 g, 0,3 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,07 ml, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,061 g, 10 0,315 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se añadió trietilamina (0,126 ml, 0,9 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 25 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. Se disolvió el aceite en metanol (4 ml) y el producto precipitó mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (4 ml), mientras se agitaba. Se recogió el sólido por filtración al vacío y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el producto deseado,

15 *N*-{3-[(1*S*,2*S*,7*R*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida (0,0805 g, 0,144 mmol, 48 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,23-1,48 (6H, m), 2,67-2,68 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,24 (1H, d, *J* = 15,0 Hz), 3,72 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 4,07 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 5,12 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 7,39 (2H, dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 5,8 Hz), 7,51 (1H, dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz), 7,57-7,60 (2H, m), 10,18 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ = 560,12; encontrada = 561,3 [M+H⁺], ee = 99 % [análisis de HPLC: Chiralpak AS-RH 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros a TA. Disolvente A-Disolvente B (véase la tabla para consultar el gradiente), 0,8 ml/min, 310 25 nm, *t*₁ = 7,58 min (principal), *t*₂ = 10,08 min].

Ejemplo 5: *N*-{3-[(1*R*,2*R*,7*S*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida



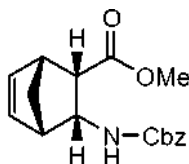
30 a) Ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



35 Se preparó el material de partida (a) como se describe en *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6984-6991. Se suspendió anhídrido *cis*-5-norborneno-*endo*-2,3-dicarboxílico (8,21 g, 50 mmol) en una mezcla a 1:1 de tolueno y tetracloruro de carbono (250 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió quinidina 17,84 g, 55 mmol), y se desgasificó el matraz y se

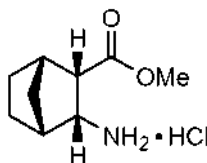
rellenó con nitrógeno. La solución se enfrió hasta $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mientras se agitaba, se añadió metanol (6,08 ml, 150 mmol). Se agitó la mezcla a $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18 h. Tras calentar hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, se concentró la mezcla al vacío hasta obtenerse un aceite espeso. Se disolvió el aceite en acetato de etilo (400 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (300 ml). Tras agitar, se separaron las capas y se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 100 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (9,15 g, 46,6 mmol, 94 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 1,33 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,00 (1H, s), 3,03 (1H, s), 3,21-3,29 (2H, m), 3,45 (3H, s), 6,02-6,04 (1H, m), 6,14-6,16 (1H, m), 11,86 (1H, s).

b) (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo



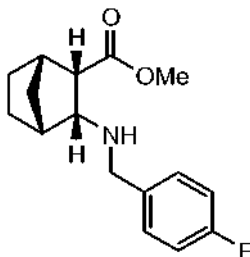
El producto intermedio (b) se preparó como se describe en *Synthesis* **2001**, *11*, 1719-1730, se disolvió ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (8,94 g, 45,57 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno, y la mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió trietilamina (19,2 ml, 136,7 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloroforniato de etilo (8,69 ml, 91,1 mmol) con agitación vigorosa. Se observó precipitación de inmediato. Se agitó la mezcla a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (8,89 g, 136,7 mmol) en agua (60 ml), y se añadió a la mezcla de reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agitó la mezcla a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se siguió agitando durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (400 ml) y se extrajo el producto en acetato de etilo (400 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite ligeramente marrón. Se disolvió el aceite en benceno anhidro (100 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite ligeramente marrón. Se disolvió el aceite en diclorometano (60 ml) y alcohol bencilico (5,19 ml, 50,13 mmol), seguido de trietilamina (12,81 ml, 91,14 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Tras enfriar hasta $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μm , acetato de etilo al 10 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo (10,1 g, 33,55 mmol, 74 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 1,50 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,10 (2H, s), 3,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,53 (3H, s), 4,59-4,64 (1H, m), 5,07 (2H, c, $J = 13,0$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,15-6,17 (1H, m), 6,37-6,38 (1H, m), 7,27-7,36 (5H, m). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4 = 301,13$; encontrada = 258,1 (100 %), 302,2 [$\text{M}+\text{H}^+$] (70 %), 603,5 [$2\text{M}+\text{H}^+$] (20 %).

c) Clorhidrato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato



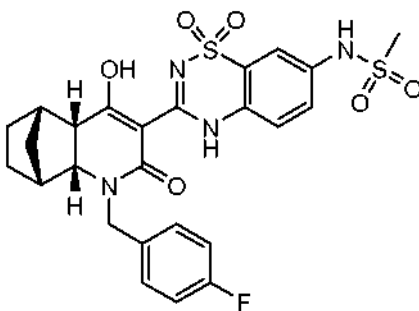
Se disolvió (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (10 g, 33,22 mmol) en acetato de etilo (150 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 5 % (1,5 mg). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y se concentró el filtrado al vacío hasta un volumen de 50 ml. Se añadió la solución gota a gota, con agitación vigorosa, a una mezcla de solución de ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (20 ml) en éter dietílico (200 ml). El producto deseado comenzó a precipitar en forma de un sólido blanco. Se agitó la mezcla durante 10 min. Se recogió el precipitado por filtración al vacío, se lavó con más éter dietílico (15 ml). Se secó el sólido adicionalmente al vacío durante 1 h, proporcionando el producto deseado, clorhidrato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (5,21 g, 25,33 mmol, 76,3 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,33-1,42 (4H, m), 1,54 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 1,69 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 2,46-2,48 (2H, m), 3,03 (1H, dd, $J_1 = 10,8$ Hz, $J_2 = 4,1$ Hz), 3,46-3,55 (1H, m), 3,62 (3H, s), 8,09 (3H, sa). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2 =$ (amina libre) 169,11; encontrada = 170,1 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100 %), 339,2 [$2\text{M}+\text{H}^+$] (50 %).

d) (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



5 Se disolvió clorhidrato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (1 g, 4,86 mmol) en metanol (23 ml). Se añadió acetato de sodio (0,755 g, 9,2 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,571 g, 4,6 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,578 g, 9,2 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (300 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la
10 capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (1,11 g, 4,0 mmol, 87 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₆H₂₀FNO₂ = 277,15; encontrada = 278,2 [M+H⁺].

15 e) *N*-{3-[(1*R*,2*R*,7*S*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida

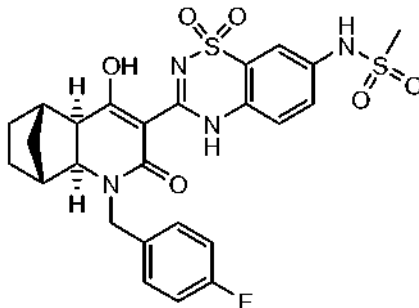


20 Se disolvió (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,087 g, 0,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,8 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,1 g, 0,3 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,07 ml, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se
25 disolvió todo, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,061 g, 0,315 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se añadió trietilamina (0,126 ml, 0,9 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 25 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. Se disolvió el aceite en
30 metanol (4 ml) y el producto precipitó mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (4 ml), mientras se agitaba. Se recogió el sólido por filtración al vacío y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*R*,7*S*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (0,0781 g, 0,139 mmol, 46 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,23-1,48 (6H, m), 2,67-2,68 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,24 (1H, d, *J* = 15,0 Hz), 3,72 (1H, d, *J* = 11,9 Hz), 4,07 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 5,12 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 7,39 (2H, dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 5,8 Hz), 7,51 (1H, dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz), 7,57-7,60 (2H, m), 10,18 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ = 560,12; encontrada = 561,3 [M+H⁺], ee = 99 % [análisis de HPLC: Chiralpak AS-RH 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros a TA, Disolvente A-Disolvente B (véase la tabla para consultar el gradiente), 0,8 ml/min, 310 nm, *t*₁ = 7,58 min, *t*₂ = 10,08 min (principal)].

40

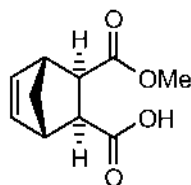
Ejemplo 6:

***N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida**



5

a) Ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



10

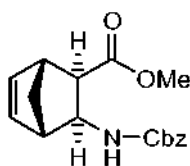
Se preparó el material de partida (a) como se describe en *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6984-6991, se suspendió anhídrido *cis*-5-norborneno-*exo*-2,3-dicarboxílico (5 g, 30,45 mmol) en una mezcla a 1:1 de tolueno y tetracloruro de carbono (610 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min. se añadió quinina (10,87 g, 33,5 mmol) y se desgasificó el matraz y se relleno con nitrógeno. La solución se enfrió hasta -55 °C. Mientras se agitaba, se añadió metanol (3,7 ml, 91,35 mmol). Se agitó la mezcla a -55 °C durante 16 h. Tras calentar hasta 25 °C, se concentró la mezcla al vacío hasta obtenerse una espuma. Se disolvió la espuma en una mezcla de acetato de etilo (400 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (400 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 200 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (5,95 g, 30,3 mmol, 99%), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,31 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 1,98 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 2,51 (2H, d, *J* = 1,6 Hz), 2,95 (2H, sa), 3,52 (3H, s), 6,17-6,21 (2H, m), 12,16 (1H, s).

15

20

25

b) (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benciloxi)carbonil]amino}biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo



30

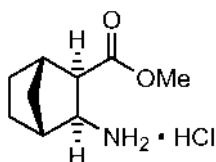
35

40

Se disolvió ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (5,9 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (133 ml). Se desgasificó el matraz y se relleno con nitrógeno, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (12,64 ml, 90 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (5,72 ml, 60 mmol) con agitación vigorosa. Se observó precipitación inmediata. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (5,86 g, 90 mmol) en agua (40 ml), y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min. Se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta 25 °C y se siguió agitando durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (300 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (300 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite de color marrón claro. Se disolvió el aceite en benceno anhidro (66 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite de color marrón claro. Se disolvió el aceite en diclorometano (40 ml), y se añadió alcohol bencílico (3,41 ml, 33 mmol) seguido de trietilamina (8,44 ml, 60 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se concentró la solución al vacío, dando un aceite espeso. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μm; 1^a columna: hexanos/acetato de etilo (3:1); 2^a

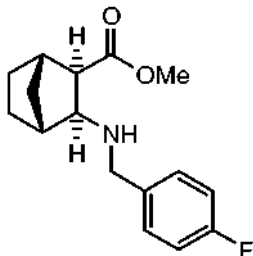
columna: diclorometano/pentano/éter dietílico) (2:4:1) proporcionó el producto deseado, (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo (6,95 g, 23,09 mmol, 77 %), en forma de un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,59 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 1,96 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 2,66 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 2,75 (1H, s), 2,96 (1H, s), 3,59 (3H, s), 4,01 (1H, t, *J* = 8,5 Hz), 5,09 (2H, c, *J* = 10,4 Hz), 5,46 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 6,17-6,22 (2H, m), 7,29-7,36 (5H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₁₉NO₄ = 301,13; encontrada = 258,1 (100 %), 302,2 [M+H⁺] (70 %), 603,5 [2M+H⁺] (20 %).

c) Clorhidrato de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-aminobicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



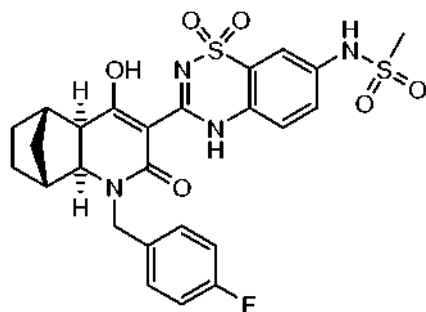
Se disolvió (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,32 mmol) en acetato de etilo (15 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 5 % (120 mg). Se desgasificó el matraz y se rellenoó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y se concentró el filtrado al vacío, proporcionando un aceite transparente espeso. Se disolvió el aceite en éter dietílico (10 ml) y se añadió gota a gota, con agitación vigorosa, a una mezcla de solución de ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (1,8 ml) en éter dietílico (18 ml). El producto deseado comenzó a precipitar en forma de un sólido blanco. Se añadió más éter dietílico (10 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se recogió el precipitado por filtración al vacío, se lavó con más éter dietílico (2 x 8 ml). Se secó el sólido adicionalmente al vacío durante 1 h, proporcionando el producto deseado, clorhidrato de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-aminobicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,64 g, 3,11 mmol, 94 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,17-1,27 (3H, m), 1,40-1,61 (2H, m), 1,91 (1H, d, *J* = 10,7 Hz), 2,36 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 2,44 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 2,75 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 3,30-3,38 (1H, m), 3,61 (3H, s), 8,05 (3H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₉H₁₅NO₂ (amina libre) = 169,11; encontrada = 170,3 [M+H⁺] (100 %), 339,3 [2M+H⁺] (50 %).

d) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-fluorobencil)amino]bicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



Se disolvió clorhidrato de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-aminobicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 6c, 0,5 g, 2,43 mmol) en metanol (12 ml). Se añadió acetato de sodio (0,4 g, 4,86 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,5 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,302 g, 2,43 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,305 g, 4,86 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (300 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-fluorobencil)amino]bicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,663 g, 2,39 mmol, 98 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₆H₂₀FNO₂ = 277,15; encontrada = 278,2 [M+H⁺].

e) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

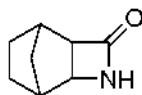


5 Se disolvió (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,6 g, 2,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,72 g, 2,16 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,5 ml, 4,54 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,435 g, 2,27 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 45 min. Se añadió trietilamina (0,91 ml, 6,48 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h.

15 Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (3 x 300 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 60 de Merck, 40-63 μm, metanol del 0 al 75 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de una espuma blanca. Se disolvió la espuma en metanol (10 ml) y el producto precipitó mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (20 ml), mientras se agitaba. Se recogió el sólido por filtración al vacío y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,573 g, 1,02 mmol, 47 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,16-1,22 (2H, m), 1,37-1,65 (4H, m), 2,49-2,53 (1H, m), 2,63 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 3,02 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 3,05 (3H, s), 3,52 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 4,41 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 4,95 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 9,0 Hz), 7,32 (2H, dd, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 5,7 Hz), 7,50 (1H, dd, *J*₁ = 9,5 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz), 7,55-7,57 (2H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ = 560,12; encontrada = 561,3 [M+H⁺], ee = 90 % [análisis de HPLC: Chiralpak AS-RH 2,1 x 150 mm, 5 micrómetros a TA, Disolvente A-Disolvente B (véase la tabla para consultar el gradiente), 0,3 ml/min, 312 nm, *t*₁ = 4,3 min (principal), *t*₂ = 6,0 min].

30 Como alternativa, la *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida se puede preparar de la siguiente manera:

f) (*rac*-di-*exo*)-3-Aza-triciclo[4.2.1.0^{2,5}]nonan-4-ona



rac-di-*exo*

35 Se disolvió biciclo[2.2.1]hept-2-eno (1,000 g, 10,6 mol) en acetato de etilo (1,7 l) y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió isocianato de clorosulfonilo (969 ml, 11,1 mol) a 0-20 °C durante 30 min. La mezcla se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 4 h, después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una mezcla de sulfito de sodio (1,500 g, 11,9 mol) en agua (6 l) a 0-20 °C. Se agitó la suspensión lechosa a 25 °C durante 30 min y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % (1,6 l, 30,3 mol) a 0-15 °C para ajustar a pH 7. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (300 ml) para ajustar el pH a 7,5-8,0. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con acetato de etilo (3 x 2 l) y se desechó el sólido. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 l), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se concentró la solución al vacío hasta sequedad, proporcionando el producto deseado, (*rac*-di-*exo*)-3-aza-triciclo[4.2.1.0^{2,5}]nonan-4-ona (1,220 g, 8,9 mol, 84 %), en forma de un sólido vítreo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,11 (2H, m), 1,24 (1H, dt, *J*₁ = 10,9 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz), 1,51-1,72 (3H, m), 2,37-2,37 (1H, m), 2,43-2,44 (1H, m), 2,99-3,00 (1H, m), 3,40 (1H, d, *J* = 3,4 Hz), 5,73 (1H, sa).

50

g) Clorhidrato de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



5 Se añadió a (*rac*-di-*exo*)-3-aza-triciclo[4.2.1.0^{2,5}]nonan-4-ona (23,37 g, 170,4 mmol) una solución acuosa de ácido clorhídrico 12,0 M (150 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se evaporó el disolvente al vacío y se secó el compuesto en bruto a alto vacío durante 0,5 h. Se trituró el compuesto en bruto con acetona y se filtró, proporcionando clorhidrato de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (28,43 g, 148,3 mmol, 87 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,15-1,26 (3H, m), 1,42-1,59 (2H, m), 1,87 (1H, d, *J* = 10,3 Hz), 2,33 (1H, d, *J* = 3,4 Hz), 2,45 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,67 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 3,23-3,26 (1H, m), 7,93 (3H, sa), 12,73 (1H, sa).

h) Clorhidrato de etiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



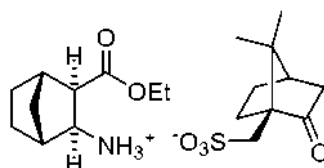
15 Se añadió a etanol absoluto (75 ml) a -10 °C cloruro de tionilo (4,1 ml, 54,5 mmol) gota a gota seguido de clorhidrato de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (9,60 g, 50,1 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h, a 25 °C durante 4 h, y se calentó a reflujo durante 0,5 h. Se concentró la solución al vacío y se secó a alto vacío, dando el clorhidrato de etiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto (11,01 g, 50,1 mmol, 100 %), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,17-1,27 (3H, m), 1,21 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,43-1,57 (2H, m), 1,91 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 2,36 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 2,42 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 2,72 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 3,28 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 4,00-4,13 (2H, m), 8,06 (3H, sa).

25 i) Etiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



30 A clorhidrato de etiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (11,01 g, 50,1 mmol), se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 0,5 h. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secó la solución sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío y se secó a alto vacío durante 2 h, proporcionando el etiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto (8,17 g, 44,6 mmol, 89 %), en forma de un aceite marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,26 (3H, m), 1,29 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,45-1,62 (2H, m), 1,86 (2H, sa), 1,95 (1H, dt, *J*₁ = 10,3 Hz, *J*₂ = 1,9 Hz), 2,09 (1H, d, *J* = 4,5 Hz), 2,49 (1H, d, *J* = 4,2 Hz), 2,56 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 3,24 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 4,09-4,21 (2H, m).

j) (1'*S*)-(+)-10-Canforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio



40

A una solución de etiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (408,47 g, 2,98 mol) en acetato de etilo (500 ml), se añadió una solución de ácido (1*S*)-(+)-10-alcanforsulfónico (691,70 g, 2,98 mol) en etanol (800 ml) a 50-75 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. Se añadió más acetato de etilo (2,7 l) a > 55 °C. Se dejó enfriar la solución hasta 50 °C y se sembró con (1'*S*)-(+)-10-alcanforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio (aprox. 20 mg). Se dejó enfriar la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. Se filtró la suspensión y la torta del filtro húmeda se lavó con acetato de etilo (2 x 500 ml). Se

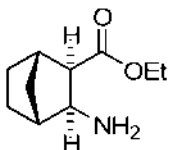
5 (1'*S*)-(+)-10-alcanforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio (334,84 g, 0,806 mol, 27 %, > 99,5 % de), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,30 (3H, t, *J* = 6,9 Hz), 1,32-1,43 (4H, m), 1,58-1,75 (3H, m), 1,89 (1H, d, *J* = 17,7 Hz), 1,95-2,07 (3H, m), 2,33 (1H, dt, *J*₁ = 18,4 Hz, *J*₂ = 3,9 Hz), 2,53 (1H, s), 2,58-2,65 (1H, m), 2,69 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 2,76-2,79 (2H, m), 3,26 (1H, d, *J* = 14,1 Hz), 3,60 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,14-4,27 (2H, m), 7,80 (3H, sa).

Como alternativa, el (1'*S*)-(+)-10-alcanforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio se puede preparar de la siguiente manera:

Se disolvió (*rac*-*di-exo*)-3-aza-triciclo[4.2.1.0^{2,5}]nonan-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 6f, 1220 g, 8,9 mol) en acetato de etilo (1,7 l). Se calentó la solución hasta 50 °C y una solución de ácido (1*S*)-(+)-10-alcanforsulfónico (2066 g, 8,9 mol) en etanol (2,5 l) a 50-75 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. Se añadió más acetato de etilo (8 l) haciendo que la temperatura cayera hasta > 55 °C, y se sembró la solución con (1'*S*)-(+)-10-alcanforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio (aprox. 100 mg). Se dejó enfriar la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó la torta de filtro húmeda con acetato de etilo (2 x 2 l). La sal en bruto se secó a 25 °C durante 48 h y luego se

20 (1'*S*)-(+)-10-alcanforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio (920 g, 2,21 mol, 25 %, > 99,9 % de), en forma de un sólido blanco.

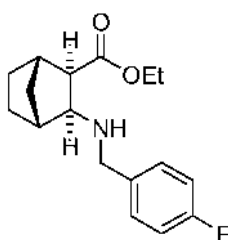
k) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



A (1'*S*)-(+)-10-alcanforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio (2,76 g, 6,64 mmol), se añadió acetato de etilo (28 ml) y solución acuosa saturada de carbonato de sodio (28 ml), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 0,5 h. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se secó la solución sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío y se secó a alto vacío durante 1 h, proporcionando etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,15 g, 6,28 mmol, 95 %), en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,26 (3H, m), 1,29 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,45-1,62 (2H, m), 1,86 (2H, sa), 1,95 (1H, dt, *J*₁ = 10,3 Hz, *J*₂ = 1,9 Hz), 2,09 (1H, d, *J* = 4,5 Hz), 2,49 (1H, d, *J* = 4,2 Hz), 2,56 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 3,24 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 4,09-4,21 (2H, m).

Para determinar el exceso enantiomérico, se derivatizó etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico a la sal de (*S*)-mandelato de la siguiente manera: a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (34,2 mg, 0,187 mmol) en acetato de etilo (1 ml), se añadió ácido (*S*)-α-hidroxifenilacetico (28,7 mg, 0,187 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 0,5 h. El sólido se filtró y se secó a alto vacío, proporcionando (*S*)-α-hidroxifenilacetato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio (11,4 mg, 0,034 mmol, 18 %, de = 97 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,20 (3H, m), 1,28 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,50-1,59 (2H, m), 1,79 (1H, d, *J* = 10,9 Hz), 2,23 (1H, s), 2,46-2,48 (2H, m), 3,04 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 4,05-4,18 (2H, m), 4,89 (1H, s), 5,49 (3H, sa), 7,22-7,31 (3H, m), 7,43 (2H, d, *J* = 6,9 Hz).

l) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorobencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

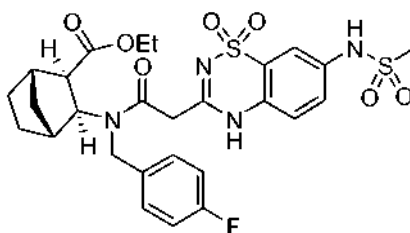


A una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,15 g, 6,28 mmol) en etanol (30 ml), se añadió 4-fluorobenzaldehído (0,68 ml, 6,31 mmol), ácido acético glacial (0,4 ml, 6,99 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,04 g, 15,7 mmol) a 25 °C. Tras agitar durante 3 h, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) durante 0,5 h. Se filtró la mezcla a través de Celite. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Cuando se eliminó todo el disolvente, se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorobencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,74 g, 5,97 mmol, 95 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,05-1,16 (2H, m), 1,21 (1H, dt, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz), 1,27 (3H, t, *J* = 7,4 Hz), 1,45-1,61 (2H, m), 1,94 (1H, dt, *J*₁ = 10,1 Hz, *J*₂ = 1,9 Hz), 2,28 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 2,43 (1H, d, *J* = 3,3 Hz), 2,60 (1H, dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz), 2,94 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 3,66 (1H, d, *J* = 13,2 Hz), 3,80 (1H, d, *J* = 13,5 Hz), 4,13 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 6,97 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 7,26 (2H, t, *J* = 7,1 Hz).

Como alternativa, el etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorobencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico se puede preparar de la siguiente manera:

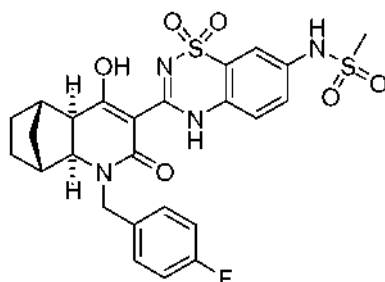
Se suspendieron (1*S*)-(+)-10-alcanforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-amino (preparado como se describe en el Ejemplo 6j, 2000 g, 4,81 mol) y carbonato de potasio en polvo (1320 g, 9,62 mol) en acetato de etilo (20 l). Se agitó la suspensión a 25 °C durante 16 h y se filtró. El filtrado de acetato de etilo se concentró al vacío, proporcionando la amina libre (1050 g) en forma de un líquido. Se disolvió el líquido en etanol (10 l), y se añadieron 4-fluorobenzaldehído (558 ml, 5,3 mol) y ácido acético (362 ml, 6,3 mol), haciendo que la temperatura se elevara hasta 28-30 °C. Se dejó enfriar la solución hasta 25 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución turbia de cianoborohidruro de sodio (756 g, 12,03 mol) en etanol (5 l) en 20 min, haciendo que la temperatura se elevara hasta 45-50 °C. Se dejó enfriar la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. Se concentró la mezcla al vacío hasta un volumen de aproximadamente 13-14 l. Se añadió agua (1-2 l), y la mezcla resultante se concentró adicionalmente al vacío. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (4 l) y agua (4 l) con agitación. Se ajustó el pH a 8,0-8,5 mediante la adición de más solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~500 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h antes de que los sólidos se recogieran por filtración, y se lavó la torta del filtro húmeda con agua (2 l). Se secó el sólido al vacío a 35 °C durante 64 h, proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorobencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1350 g, 4,63 mol, 96 %), en forma de un sólido blanco.

m) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-Fluorobencil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



A una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorobencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (100,6 mg, 0,345 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml), se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1g, 120,8 mg, 0,362 mmol), 4-dimetilaminopiridina (10,6 mg, 0,086 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamin)propil]-3-etilcarbodiimida (70,9 mg, 0,362 mmol). Tras agitar a 25 °C durante 12 h, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M a pH 1. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío y se secó a alto vacío, dando el producto en bruto, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-Fluorobencil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite ligeramente amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₂₇H₃₁FN₄O₇S₂ = 606,16; encontrada = 607,2 [M+H⁺].

n) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



5 A una solución del etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorobencil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino}-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto en etanol absoluto (3 ml), se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,51 ml, 1,37 mmol). Tras agitar a 60 °C durante 2 h, se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M a pH 1. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-100 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (131,5 mg, 0,235 mmol, 68 % en dos etapas), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,28 (2H, d, *J* = 11,0 Hz), 1,47 (1H, t, *J* = 10,8 Hz), 1,57-1,74 (3H, m), 2,56 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 2,75 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,96 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 3,02 (3H, s), 3,58 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,42 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 5,03 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 7,04 (2H, t, *J* = 8,5 Hz), 7,31 (2H, dd, *J*₁ = 7,9 Hz, *J*₂ = 5,5 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,54 (1H, dd, *J*₁ = 8,3 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz), 7,69 (1H, d, *J* = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ = 560,12; encontrada = 561,4 [M+H⁺], ee = 98,5 % [análisis de HPLC: Chiralpak AS-RH 2,1 x 150 mm, 5 micrómetros a TA, Disolvente A-Disolvente B (véase la tabla para consultar el gradiente), 0,3 ml/min, 312 nm, *t*₁ = 7,58 min (principal), *t*₂ = 8,95 min].

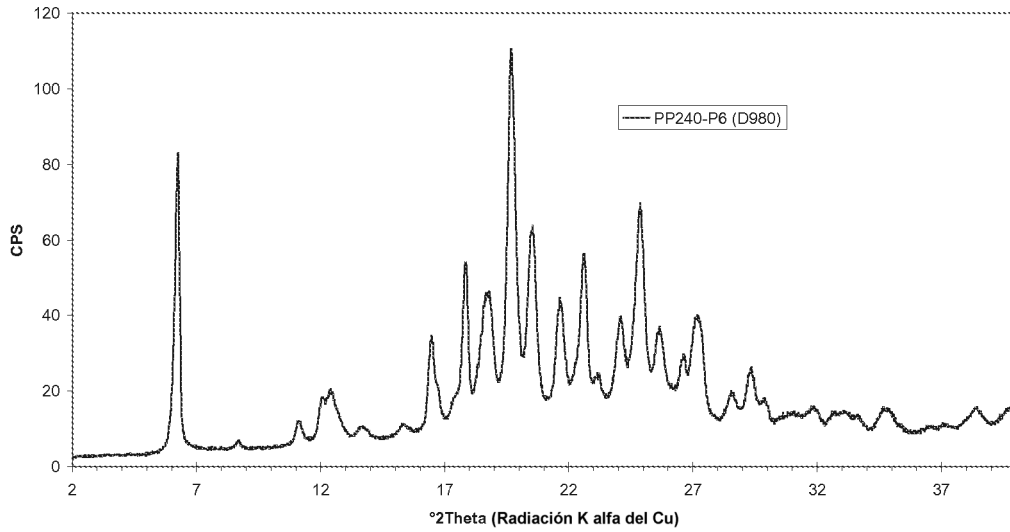
25 Como alternativa, la *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida se puede preparar de la siguiente manera:

30 Se disolvieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 1,88 kg, 5,63 mol) y etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorobencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6l, 1,72 kg, 5,91 mol) en acetonitrilo (18,8 l) a 23 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (1,25 kg, 12,4 mol) y la suspensión resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. Se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se añadió 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida en una porción (1,19 kg, 6,20 mol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 h, y después se dejó calentar hasta 23 °C y se agitó durante la noche. Se añadió trietilamina (1,88 kg, 18,6 mol) y se calentó entonces la mezcla hasta 50 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla parcialmente al vacío a 45 °C, y luego se diluyó con acetato de etilo (22,5 l) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 M (22,6 l). La fracción acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 9,4 l). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10,4 l) y después con agua (18,8 l). La fracción orgánica resultante se filtró a través de Celite (600 g), y después se concentró el filtrado parcialmente al vacío a 45 °C. Se añadió etanol absoluto (5,6 l) al residuo, y se calentó entonces la mezcla hasta 50 °C con agitación. Se añadió diclorometano (400 ml) en porciones hasta que se inició la cristalización. Se añadió etanol absoluto (20,7 l) en porciones durante 1 h, y se agitó la mezcla resultante a 23 °C durante la noche. Se filtró la mezcla y luego se lavó el sólido con etanol absoluto (1,9 l). Se secó adicionalmente el sólido al vacío a 45 °C, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (2,46 kg, 4,39 mol, 78 %), en forma de un sólido cristalino blanquecino.

50 El Gráfico 1 de datos de rayos X muestra una difracción de rayos X de *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada en el Ejemplo 6 en una escala de kg). En el gráfico de rayos X, el ángulo de difracción 2 theta se representa en el eje X y la intensidad del pico se representa en el eje Y. Las líneas más fuertes del gráfico de difracción de rayos X se observan en ángulos de 6,2°, 17,9°, 19,7°, 20,5°, 22,6° y 24,8° ± 0,3°, con las líneas de menor intensidad a 12,4°, 16,5°, 18,7°, 21,6°, 23,2°, 24,1°, 25,6°, 26,6°, 27,1°, 28,5° y 29,3°.

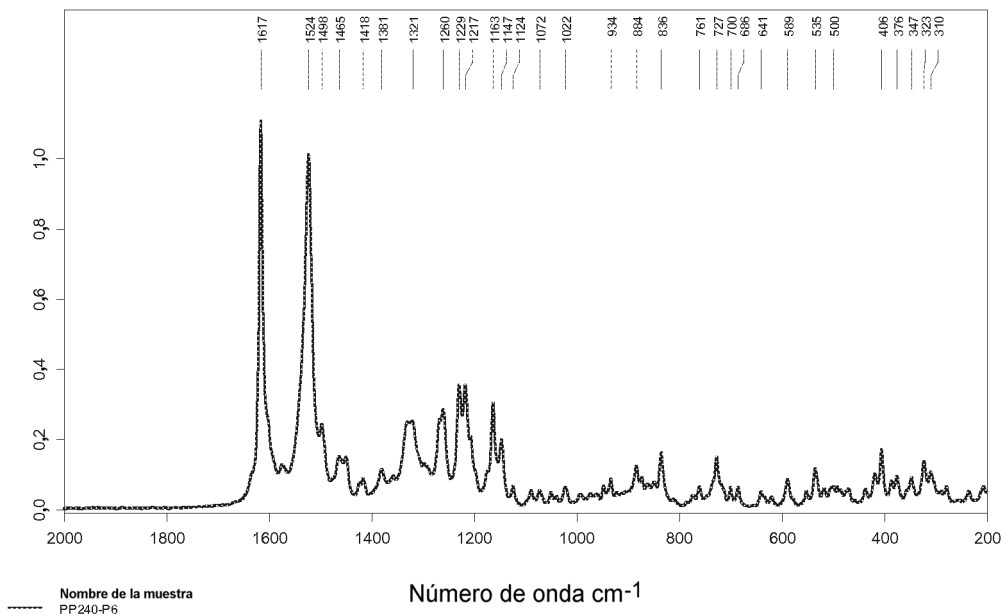
55

Gráfico 1. Difracción de rayos X en polvo

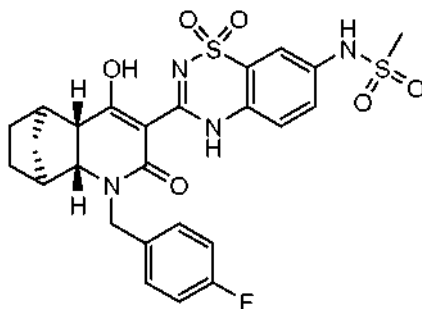


5 El Gráfico 2 de datos de IR muestra un espectro de FT-Raman de *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada en el Ejemplo 6 en una escala de kg), que se caracteriza por las siguientes bandas de IR principales a 1.617, 1.524, 1.321, 1.260, 1.229, 1.217 y 1.163 cm⁻¹, con bandas secundarias a .498, 1.465, 1.147, 836, 727 y 406 cm⁻¹.

10 Gráfico 2. Espectro de FT-Raman

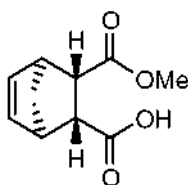


Ejemplo 7: N-{3-[(1S,2R,7S,8R)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



5

a) Ácido (1R,2R,3S,4S)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico

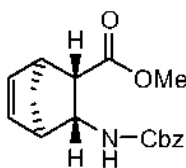


10 Se preparó el material de partida (a) como se describe en *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6,984 a 6,991. Se suspendió anhídrido *cis*-5-norborneno-*exo*-2,3-dicarboxílico (5 g, 30,45 mmol) en una mezcla a 1:1 de tolueno y tetracloruro de carbono (150 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió quinidina (10,9 g, 33,5 mmol), y se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno. Se enfrió la solución hasta -55 °C. Mientras se agitaba, se añadió metanol (3,7 ml, 91,35 mmol). Se agitó la mezcla a -55 °C durante 16 h. Tras calentar hasta 25 °C, se concentró la mezcla al vacío hasta obtenerse una espuma. Se disolvió la espuma en una mezcla de acetato de etilo (400 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (400 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 100 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, ácido (1R,2R,3S,4S)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (5,92 g, 30,2 mmol, 99 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,29 (1H, d, *J* = 10,2 Hz), 1,96 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 2,47-2,49 (2H, m), 2,93-2,94 (2H, m), 3,51 (3H, s), 6,15-6,20 (2H, m), 12,15 (1H, s).

15

20

b) (1S,2S,3R,4R)-3-[[Benciloxi]carbonil]amino}biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo



25

El producto intermedio (b) se preparó como se describe en *Synthesis* **2001**, 11, 1719-1730. Se disolvió ácido (1R,2R,3S,4S)-3-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (5,9 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (133 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (12,64 ml, 90 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (5,72 ml, 60 mmol) con agitación vigorosa. Se observó precipitación inmediata. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (5,86 g, 90 mmol) en agua (40 ml) y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min. Se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta 25 °C y se siguió agitando durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (300 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (350 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite de color marrón claro.

30

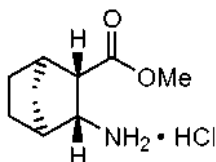
35

Se disolvió el aceite en benceno anhidro (66 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite de color amarillo claro. Se disolvió el aceite en diclorometano (40 ml) y alcohol bencilico (3,41 ml, 33 mmol), seguido de trietilamina (8,44 ml, 60 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite espeso. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μm; 1^a columna: hexanos/acetato de etilo (3:1); 2^a columna: diclorometano/pentano/éter dietílico (2:4:1)) proporcionó el producto deseado,

40

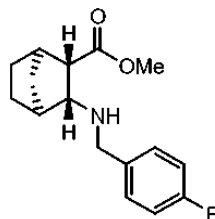
(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo (6,195 g, 20,58 mmol, 69 %), en forma de un aceite ligeramente amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,60 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 1,97 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 2,66 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 2,75 (1H, s), 2,96 (1H, s), 3,60 (3H, s), 4,02 (1H, t, *J* = 8,9 Hz), 5,09 (2H, c, *J* = 10,5 Hz), 5,47 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,18-6,23 (2H, m), 7,29-7,37 (5H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₁₉NO₄ = 301,13; encontrada = 258,1 (100 %), 302,2 [M+H⁺] (70 %), 603,4 [2M+H⁺] (20 %).

c) Clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



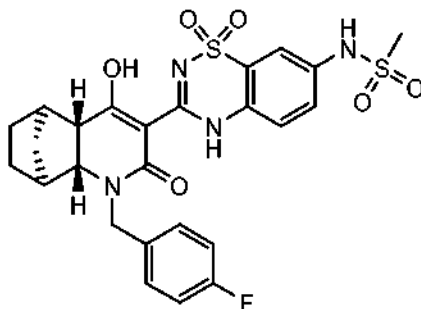
Se disolvió (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,32 mmol) en acetato de etilo (15 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 5 % (120 mg). Se desgasificó el matraz y se llenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y se concentró el filtrado al vacío, proporcionando un aceite transparente espeso. Se disolvió el aceite en éter dietílico (10 ml) y se añadió gota a gota, con agitación vigorosa, a una mezcla de solución de ácido clorhídrico 4,0 M en 1,4-dioxano (1,8 ml, 7,2 mmol) en éter dietílico (18 ml). El producto deseado comenzó a precipitar en forma de un sólido blanco. Se añadió más éter dietílico (10 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se recogió el precipitado por filtración al vacío y se lavó con más éter dietílico (2 x 8 ml). Se secó el sólido adicionalmente al vacío durante 1 h, proporcionando el producto deseado, clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,554 g, 2,7 mmol, 81 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,18-1,27 (3H, m), 1,37-1,61 (2H, m), 1,90 (1H, d, *J* = 11,0 Hz), 2,35 (1H, d, *J* = 3,8 Hz), 2,44 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 2,75 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 3,29-3,34 (1H, m), 3,61 (3H, s), 8,03 (3H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₉H₁₅NO₂ (amina libre) 169,11; encontrada = 170,3 [M+H⁺] (100 %), 339,3 [2M+H⁺] (50 %).

d) (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-Fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



Se disolvió clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,5 g, 2,43 mmol) en metanol (12 ml). Se añadió acetato de sodio (0,4 g, 4,86 mmol), seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,5 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,302 g, 2,43 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,305 g, 4,86 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 h. Se vertió la mezcla en acetato de etilo (300 ml) y se agitó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). Se pasaron ambas capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,675 g, 2,43 mmol, 99 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₆H₂₀FNO₂ = 277,15; encontrada = 278,2 [M+H⁺].

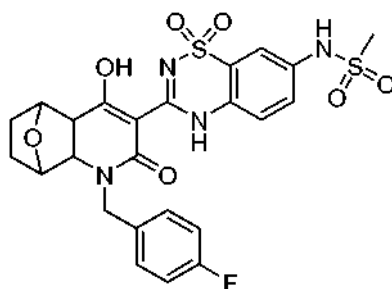
e) *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1*λ*⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



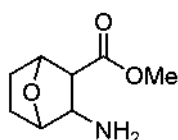
Se disolvió (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,6 g, 2,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,72 g, 2,16 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,5 ml, 4,54 mmol). Se agitó la mezcla hasta que todo se disolvió, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,435 g, 2,27 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 45 min. Se añadió trietilamina (0,91 ml, 6,48 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (3 x 300 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40- 63 μm, metanol del 0 al 0,75 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de espuma blanca. Se disolvió la espuma en metanol (10 ml) y el producto precipitó por la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (20 ml) mientras se agitaba. Se recogió el sólido por filtración al vacío y se secó adicionalmente al vacío, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,592 g, 1,06 mmol, 49 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,15-1,22 (2H, m), 1,39-1,61 (4H, m), 2,49-2,55 (1H, m), 2,62-2,63 (1H, m), 3,02 (1H, d, *J* = 9,8 Hz), 3,05 (3H, s), 3,52 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,41 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 4,95 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 8,7 Hz), 7,32 (2H, dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 5,7 Hz), 7,50 (1H, dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,55-7,57 (2H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₅FN₄O₆S₂ = 560,12; encontrada = 561,3 [M+H]. ee = 96 % [análisis de HPLC: Chiralpak AS-RH 2,1 x 150 mm, 5 micrómetros a TA, Disolvente A-Disolvente B (véase la tabla para consultar el gradiente), 0,3 ml/min, 312 nm, *t*₁ = 4,3 min, *t*₂ = 6,0 min (principal)].

Ejemplo 8:

(*rac*-*di*-*exo*)-*N*-{3-[(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

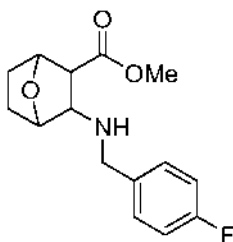


a) Metiléster de ácido (*rac*-*di*-*exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



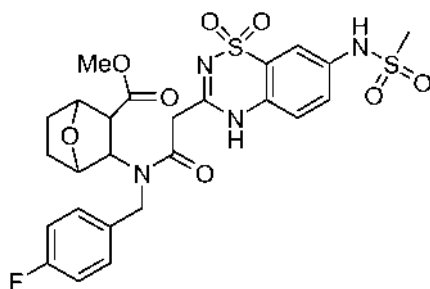
A una solución agitada de ácido (*rac*-*di*-*exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,0 g, 6,37 mmol) en metanol anhidro y benceno (1:1, 20 ml), se añadió una solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (6,37 ml, 12,7 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, metiléster de ácido (*rac*-*di*-*exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,02 g, 5,85 mmol, 94 %), en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,53 (2H, m), 1,62 (2H, m), 2,68 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 3,27 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 3,59 (3H, s), 4,14 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 4,67 (1H, d, *J* = 4,8 Hz).

b) Metiléster de ácido (*rac*-*di*-*exo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



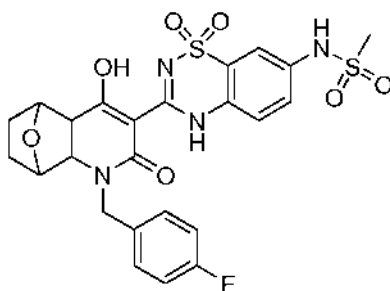
Se añadió 4-fluoro-benzaldehído (0,62 ml, 5,85 mmol) a una solución de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,02 g, 5,85 mmol) en metanol anhidro (20 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 10 min, se añadieron ácido acético glacial (0,8 ml) y cianoborohidruro de sodio (920 mg, 14,6 mmol) secuencialmente, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se secó a alto vacío, proporcionando el producto deseado, metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,40 g, 5,02 mmol, 86 %), en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,73 (4H, m), 2,86 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 3,15 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 3,68 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,84 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 4,46 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 4,73 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 6,99 (2H, m), 7,26 (2H, m).

c) Metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[(4-fluoro-bencil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



A una solución agitada de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (190 mg, 0,68 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 185 mg, 0,55 mmol), *N*-metilmorfolina (149 μl, 1,36 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (130 mg, 0,68 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 3 h, se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto, metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[(4-fluoro-bencil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₇FN₄O₈S₂ = 594,13; encontrada = 595,2 [M+H⁺].

d) (*rac-di-exo*)-*N*-(3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida

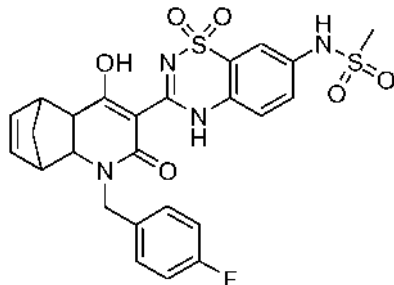


A una solución agitada del metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[(4-fluoro-bencil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto en etanol absoluto (8 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,81 ml, 1,10 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 30 min, y después se enfrió hasta 25 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (4 ml, 4 mmol) lentamente a la mezcla, sobre la que precipitó un sólido blanco. Se agitó la suspensión durante 15 min, se filtró a través de un embudo de filtración y se lavó con agua. Se recogió el sólido, se secó bajo alto vacío, proporcionando (*rac-di-exo*)-*N*-(3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida analíticamente pura (165 mg, 0,29 mmol, 53 % en dos etapas), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,67 (4H, m), 3,05 (3H, s), 3,32 (1H, m), 3,79 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,39 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 4,69 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 4,76 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 5,04 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,16 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,49 (1H, dd, *J* = 9,2 Hz), 7,56 (2H, m), 10,17 (1H, s), 13,89 (1H,

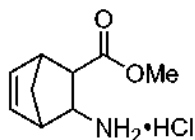
s). LC-MS (ESI) calc. para $C_{24}H_{23}FN_4O_7S_2 = 562,10$; encontrada = 563,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: (*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

5



a) Clorhidrato de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico

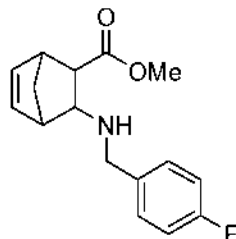


10

Se disolvió clorhidrato de ácido (*rac-di-exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (1 g, 5,27 mmol) en metanol (7 ml). Se añadió benceno (10 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano en diclorometano (5 ml, 10 mmol). Se agitó la solución amarilla a 25 °C durante 10 min. Se añadió más solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano en diclorometano (2 ml, 4 mmol). Se agitó la solución amarilla a 25 °C durante 10 min. Se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en metanol (15 ml) y se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, clorhidrato de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (1,07 g, 5,25 mmol, 99 %), en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI) calc. para $C_9H_{13}NO_2$ (amina libre) 167,09; encontrada = 168,2 $[M+H]^+$ (100 %), 335,4 $[2M+H]^+$ (25 %).

15

20 b) Metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico

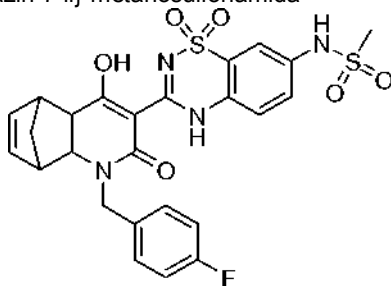


25

Se suspendió clorhidrato de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (1,07 g, 5,25 mmol) en metanol (23 ml). Se añadió acetato de sodio (0,865 g, 10,54 mmol), seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,621 g, 5 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,662 g, 10,54 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla a 1:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se agitó la mezcla y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (1,044 g, 3,79 mmol, 76 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para $C_{16}H_{18}FNO_2 = 275,13$; encontrada = 276,2 $[M+H]^+$.

30

c) (*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

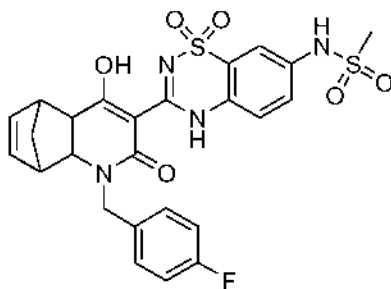


Se disolvió metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (0,083 g, 0,3 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,8 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,1 g, 0,3 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,07 ml, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,061 g, 0,315 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 45 min. Se añadió trietilamina (0,126 ml, 0,9 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (8 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se disolvió en metanol y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de un polvo beis. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μ m, metanol del 0 al 0,75 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de una espuma blanca. Se trituró la espuma con una mezcla a 1:1 de éter dietílico y hexanos (6 ml), y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío. Se secó el sólido al vacío durante 16 h, proporcionando el producto deseado,

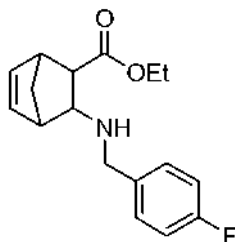
(*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (40,3 mg, 0,072 mmol, 24 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,37 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 1,62 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 2,81-2,89 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,19-3,40 (4H, m), 4,52 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 5,04 (1H, d, *J* = 14,8 Hz), 6,13 (1H, dd, *J*₁ = 5,5 Hz, *J*₂ = 3,1 Hz), 6,35 (1H, dd, *J*₁ = 5,9 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 9,1 Hz), 7,34 (2H, dd, *J*₁ = 7,8 Hz, *J*₂ = 5,6 Hz), 7,49 (1H, dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz), 7,54-7,59 (2H, m), 10,16 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₃FN₄O₆S₂ = 558,10; encontrada = 559,1 [M+H⁺].

Ejemplo 10:

(*rac-di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

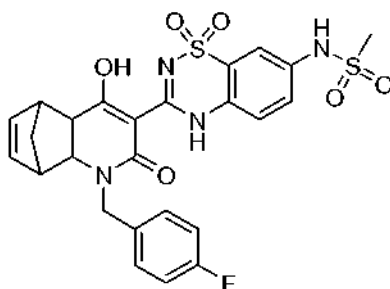


a) Etiléster de ácido (*rac-di-endo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



Se suspendió clorhidrato de etiléster de ácido (*rac-di-endo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (1 g, 4,6 mmol) en metanol (23 ml). Se añadió acetato de sodio (0,753 g, 9,18 mmol), seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (1 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,57 g, 4,59 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,577 g, 9,18 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla a 1:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se agitó la mezcla y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac-di-endo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (1,18 g, 4,08 mmol, 88 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₂₀FN₂O₂ = 289,15; encontrada = 290,2 [M+H⁺].

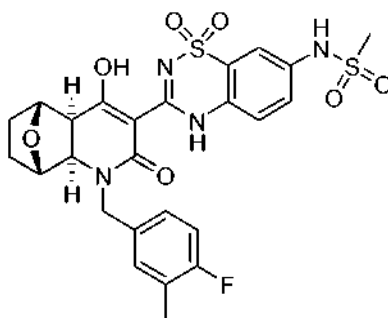
b) (*rac-di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida



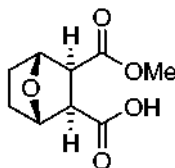
5 Se disolvió metiléster de ácido (*rac-di-endo*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (0,087 g, 0,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,8 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,1 g, 0,3 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,07 ml, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,061 g, 0,315 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 45 min. Se añadió trietilamina (0,126 ml, 0,9 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (8 ml, 8 mmol). El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se disolvió en metanol y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de un polvo beis. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μm, metanol del 0 al 0,75 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de espuma blanca. Se trituró la espuma con una mezcla a 1:1 de éter dietílico y hexanos (6 ml), y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío. Se secó el sólido al vacío durante 16 h, proporcionando el producto deseado, (*rac-di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (69,3 mg, 0,124 mmol, 41 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,28-1,28 (2H, m), 3,33-3,41 (3H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,33 (1H, d, *J* = 14,7 Hz), 4,96 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 5,89-5,92 (1H, m), 6,11-6,13 (1H, m), 7,10 (2H, t, *J* = 9,1 Hz), 7,35 (2H, dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 5,9 Hz), 7,43 (1H, dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,48-7,50 (2H, m), 10,10 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₃FN₄O₆S₂ = 558,10; encontrada = 559,0 [M+H⁺].

25 Ejemplo 11:

***N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-Fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida**



30 a) Ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

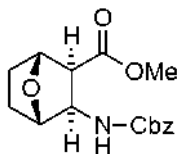


35 Se disolvió *exo*-4,10-dioxa-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decan-3,5-diona (5,10 g, 30,3 mmol) en una mezcla a 1:1 de tolueno y tetracloruro de carbono (600 ml). La mezcla se enfrió a -55 °C en atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió quinina (10,54 g, 32,5 mmol). Se añadió lentamente metanol (3,59 ml, 90 mmol) en una mezcla a 1:1 de tolueno y tetracloruro de carbono (30 ml) mediante un embudo de adición. Se agitó la suspensión a -55 °C durante 60 h, y después se dejó calentar hasta 25 °C. Se concentró la mezcla al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo (400 ml), se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 300 ml) y solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre

sulfato de magnesio y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto deseado, ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (2,46 g, 12,3 mmol, 41 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,49-1,53 (4H, m), 2,99 (2H, s), 3,50 (3H, s), 4,66 (2H, m), 12,15 (1H, s).

5

b) (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[[Benciloxi]carbonil]amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



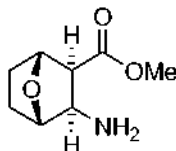
Se disolvió ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(metoxicarbonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (2,46 g, 12,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) y se enfrió hasta -10 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (5,13 ml, 36,9 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (2,35 ml, 24,6 mmol) con agitación vigorosa. Se observó precipitación inmediata. Se agitó la mezcla a -10 °C durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (2,40 g, 36,9 mmol) en agua (17 ml) y se añadió a la mezcla de reacción a -10 °C. Se agitó la mezcla a -10 °C durante 15 min, y después se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto intermedio de azida de acilo en forma de un aceite transparente. Se disolvió el aceite en benceno anhidro (80 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la solución hasta 25 °C, y se concentró al vacío, proporcionando un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en diclorometano (45 ml), y se añadieron trietilamina (3,46 ml, 24,6 mmol) y alcohol bencilico (1,27 ml, 12,3 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla hasta 25 °C, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-50 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (2,23 g, 7,30 mmol, 59 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,51 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,79 (1H, m), 2,97 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,56 (3H, s), 4,33 (1H, m), 4,37 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,78 (1H, d, *J* = 4,4 Hz), 5,10 (2H, m), 5,42 (1H, d, *J* = 10,0 Hz), 7,35 (5H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₆H₁₉NO₅ = 305,1; encontrada = 306,5 [M+H⁺].

15

20

25

c) (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-amino-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



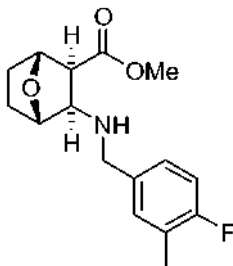
30

A una solución de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[[benciloxi]carbonil]amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (2,23 g, 7,30 mmol) en acetato de etilo (60 ml), se añadió paladio al 5 % sobre carbono (0,5 g, 22 % en peso). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h, se pasó a través de un tapón de Celite y se enjuagó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-amino-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,84 mmol, 80 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (2H, m), 1,67 (1H, m), 1,76 (1H, m), 2,82 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 3,41 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 3,73 (3H, s), 4,28 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 4,81 (1H, d, *J* = 4,8 Hz).

35

40

d) (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo

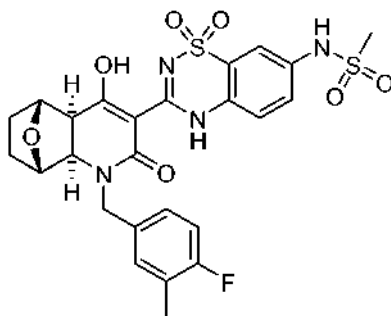


A una solución agitada de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-amino-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (400 mg, 2,34 mmol) en metanol (8 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-fluoro-3-metil-benzaldehído (0,29 ml, 2,34 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 min, y después se añadió ácido acético (0,4 ml) seguido de

45

cianoborohidruro de sodio (368 mg, 5,85 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h, y después se vertió en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (610 mg, 2,08 mmol, 80 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (2H, m), 1,76 (2H, m), 2,27 (3H, d, *J* = 2,0 Hz), 2,86 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 3,16 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,64 (1H, d, *J* = 13,2 Hz), 3,74 (3H, s), 3,79 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 4,46 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 4,73 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 6,92 (2H, m), 7,07 (2H, m).

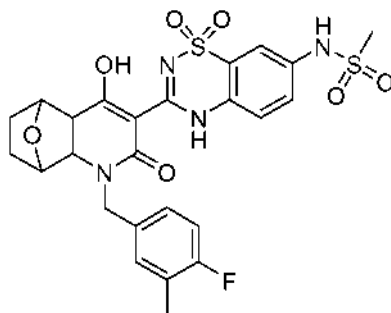
e) *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-Fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



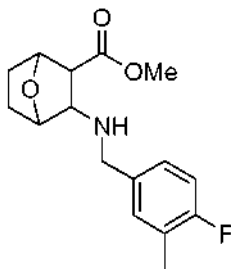
A una solución agitada de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,34 mmol) y ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 114 mg, 0,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron *N*-metilmorfolina (0,075 ml, 0,68 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (72 mg, 0,37 mmol) secuencialmente. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2,5 h, se vertió en solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M, y después se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto intermedio de amida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió el producto intermedio anterior en etanol (5 ml), se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,5 ml, 1,36 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, y luego se añadió lentamente solución acuosa de ácido clorhídrico 0,3 M (10 ml). El producto precipitó con agitación. Se recogió el sólido por filtración, se enjuagó con agua y se purificó adicionalmente por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-Fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (60 mg, 0,10 mmol, 31 %), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,50-1,71 (4H, m), 2,21 (3H, d, *J* = 2,0 Hz), 3,05 (3H, s), 3,40 (1H, m), 3,78 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,34 (1H, d, *J* = 15,2 Hz), 4,71 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 4,76 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 5,02 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,06-7,21 (3H, m), 7,49 (1H, dd, *J* = 8,4; 2,4 Hz), 7,56 (2H, m). LC-MS (ESI) calculada para C₂₅H₂₅FN₄O₇S₂ = 576,1; encontrada = 577,5 [M+H⁺], Análisis calculado para C₂₅H₂₅FN₄O₇S₂ = C: 52,07; H: 4,37; N: 9,72; encontrado: C: 51,75; H: 4,63; N: 9,77.

Ejemplo 12: (rac-di-exo)-*N*-{3-[(4-Fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



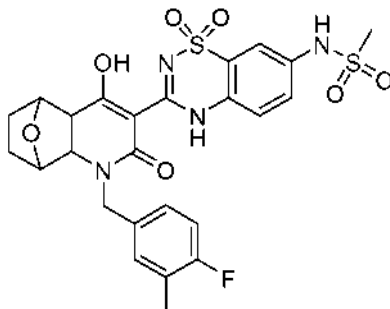
a) Metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



5 Se añadió 4-fluoro-3-metil-benzaldehído (0,14 ml, 1,10 mmol) a una solución de metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparada como se describe en el Ejemplo 8a, 200 mg, 1,17 mmol) en metanol anhidro (10 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 20 min, se añadieron ácido acético glacial (0,3 ml) y cianoborohidruro de sodio (184 mg, 2,93 mmol) secuencialmente, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución
10 acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto deseado, metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (167 mg, 0,57 mmol, 49 %), en forma de un aceite amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38-1,48 (2H, m), 1,65-1,82 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,89 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,26 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,86 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,71 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 6,93 (1H, t, $J = 9,6$ Hz), 7,13 (1H, m), 7,19 (1H, m). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3$ = 293,14; encontrada = 294,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

b) (*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

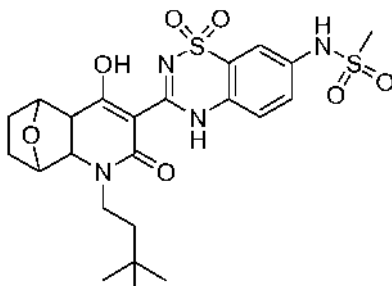
20



A una solución agitada de metiléster de ácido
25 (*rac*-di-*exo*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (26 mg, 0,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 30 mg, 0,09 mmol), *N*-metilmorfolina (22 μl , 0,2 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (19 mg, 0,10 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 1,5 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y solución
30 acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto intermedio en bruto. Se disolvió el producto intermedio de amida en bruto en etanol absoluto (5 ml), y se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,13 ml, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 h, y después se dejó enfriar a 25 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (4 ml) lentamente a la mezcla, y, al agitar, precipitó un sólido blanco. Se recogió el sólido por filtración, se enjuagó con agua y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado,
35 (*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (20 mg, 0,034 mmol, 43 %), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,50-1,70 (4H, m), 2,21 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,78 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,33 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,70 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,76 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 7,04-7,20 (3H, m),
40 7,49 (1H, m), 7,56 (2H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}_2$ = 576,11; encontrada = 577,3 [$\text{M}+\text{H}^+$].

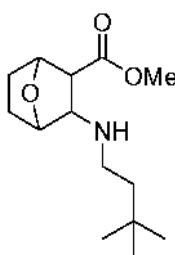
Ejemplo 13:

(rac-di-exo)-N-{3-[3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida



5

a) Metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(3,3-dimetil-butilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

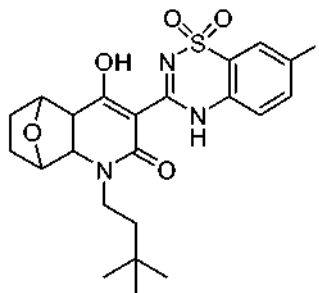


10 Se añadió 3,3-dimetil-butiraldehído (120 mg; 1,20 mmol) a una solución de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 8a, 200 mg, 1,17 mmol) en metanol anhidro (10 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 20 min, se añadieron ácido acético glacial (0,3 ml) y cianoborohidruro de sodio (150 mg, 2,38 mmol) secuencialmente, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto deseado, metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(3,3-dimetil-butilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (300 mg, 1,17 mmol, 100 %), en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (9H, s), 1,42 (4H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 2,46 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,71 (3H, s), 4,61 (1H, s), 4,70 (1H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₄H₂₅NO₃ = 255,18; encontrada = 256,2 [M+H⁺].

15

20

b) (*rac-di-exo*)-3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



25

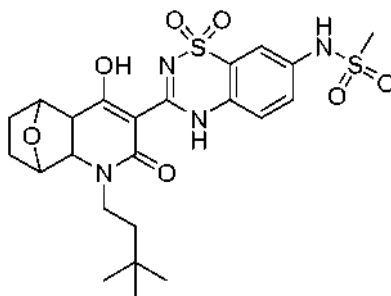
A una solución agitada de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(3,3-dimetil-butilamino)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (200 mg, 0,78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acético (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 287 mg, 0,78 mmol), *N*-metilmorfolina (0,2 ml, 1,72 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (165 mg, 0,86 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 2,5 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto intermedio de amida en bruto. Se disolvió en producto intermedio anterior en etanol absoluto (10 ml), y se añadió solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,17 ml, 3,16 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 h, y después se dejó enfriar hasta 25 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico

30

35

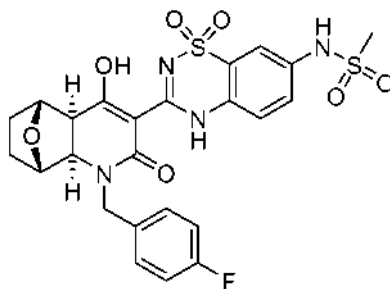
1,0 M (4 ml) lentamente a la mezcla, y precipitó un sólido blanco tras agitar. Se recogió el sólido por filtración, se enjuagó con agua y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, (*rac-di-exo*)-3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-11-oxa-3-azatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (200 mg, 0,35 mmol, 45 %), en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0,93 (9H, s), 1,45 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,95 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,84 (1H, m), 3,89 (1H, m), 4,74 (2H, sa), 7,35 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,98 (1H, dd, *J* = 8,4; 1,6 Hz), 8,07 (1H, d, *J* = 1,6 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₂₂H₂₆IN₃O₅S = 571,06; encontrada = 572,3 [M+H⁺].

c) (*rac-di-exo*)-*N*-(3-[3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida

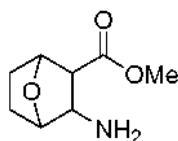


Se cargó un matraz de reacción con yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,11 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (10 mg, 0,11 mmol), metanosulfonamida (83 mg, 0,87 mmol), (*rac-di-exo*)-3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-11-oxa-3-azatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (100 mg, 0,17 mmol) y fosfato de potasio (111 mg, 0,52 mmol). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno y, a continuación, se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 100 °C durante 16 h, y después se dejó enfriar hasta 25 °C. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y se enjuagó con metanol al 10 %/diclorometano. Se concentró el filtrado al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, (*rac-di-exo*)-*N*-(3-[3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida (25 mg, 0,046 mmol, 27 %), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0,94 (9H, s), 1,48 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,70 (2H, m), 2,97 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,80-3,90 (2H, m), 4,75 (2H, s), 7,49 (1H, dd, *J* = 8,4; 2,4 Hz), 7,56 (2H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₃H₃₀N₄O₇S₂ = 538,16; encontrada = 539,4 [M+H⁺].

Ejemplo 14: *N*-(3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida



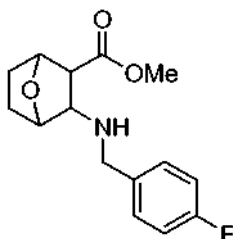
a) (*rac-di-exo*)-Metil-3-amino-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato



A una solución agitada de ácido (*rac-di-exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (1,0 g, 6,37 mmol) en una mezcla a 1:1 de metanol anhidro y benceno (20 ml), se añadió gota a gota una solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano en hexanos (6,37 ml, 12,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, y se concentró al

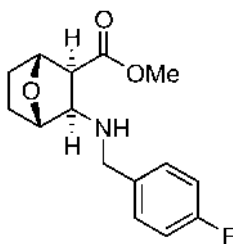
vacío, proporcionando el producto deseado, (*rac*-*di-exo*)-metil-3-amino-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (1,02 g, 5,96 mmol, 94 %), en forma de un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,53 (2H, m), 1,62 (2H, m), 2,68 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,27 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,59 (3H, s), 4,14 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,67 (1H, d, $J = 4,8$ Hz).

5 b) (*rac*-*di-exo*)-Metil-3-[(4-fluorobencil)amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato



Se añadió 4-fluoro-benzaldehído (0,62 ml, 5,85 mmol) a una solución de (*rac*-*di-exo*)-metil-3-amino-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (1,02 g, 5,85 mmol) en metanol anhidro (20 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 10 min, se añadieron ácido acético glacial (0,8 ml) y cianoborohidruro de sodio (920 mg, 14,6 mmol) secuencialmente, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío, y el residuo se secó a alto vacío, proporcionando el producto deseado, (*rac*-*di-exo*)-metil-3-[(4-fluorobencil)amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (1,40 g, 5,01 mmol, 86 %), en forma de un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,30-1,42 (2H, m), 1,73 (2H, m), 2,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,84 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,73 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,99 (2H, m), 7,26 (2H, m).

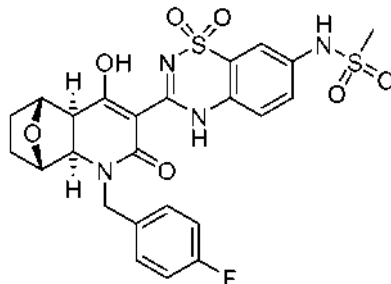
20 c) (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-Fluorobencil)amino]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de metilo



A una solución agitada de (*rac*-*di-exo*)-metil-3-[(4-fluorobencil)amino]-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (210 mg, 0,75 mmol) en acetato de etilo (6 ml), se añadió gota a gota una solución de ácido (*S*)-(+)-mandélico (57,2 mg, 0,38 mmol) en acetato de etilo (3 ml). La solución transparente se volvió turbia y se convirtió en una suspensión al agitar durante 15 min, y se siguió agitando durante 20 min. Se recogió el sólido por filtración, se enjuagó con acetato de etilo y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado en forma de una sal de ácido mandélico (90 mg, 0,21 mmol, 56 %) (> 96 % de, basado en el análisis de RMN de ^1H), en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,37-1,49 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,88 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,65 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,72 (3H, s), 3,91 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,62 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,70 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,12 (1H, s), 6,94 (2H, m), 7,19 (2H, m), 7,34 (3H, m), 7,46 (2H, m).

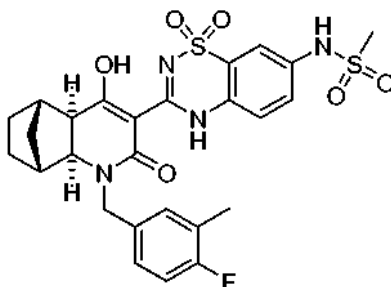
Se suspendió el producto intermedio obtenido anteriormente (90 mg, 0,21 mmol) en una mezcla a 1:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y acetato de etilo (5 ml), y se agitó durante 30 min a 25 °C. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando la amina libre, (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-fluorobencil)amino]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de metilo (56 mg, 0,21 mmol, 95 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,25-1,44 (2H, m), 1,64-1,82 (2H, m), 2,86 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,15 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,84 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,99 (2H, m), 7,26 (2H, m).

d) *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida

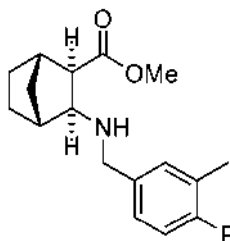


5 A una solución agitada de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-[(4-fluorobencil)amino]-7-oxabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,056 g, 0,21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,070 g, 0,21 mmol), seguido por *N*-metilmorfolina (0,046 ml, 0,42 mmol) y clorhidrato de
 10 trietilamina (0,88 ml, 0,63 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 25 °C, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 %
 15 en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (48 mg, 0,085 mmol, 41 %), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,51-1,71 (4H, m), 3,05 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,79 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,40 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 4,70 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 4,76 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 5,04 (1H, d, *J* = 14,8 Hz), 7,15 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 7,33 (2H, m), 7,49 (1H, dd, *J* = 8,4; 2,4 Hz), 7,55 (2H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₂₄H₂₃FN₄O₇S₂ = 562,1; encontrada = 563,5 [M+H⁺]. Análisis, calc. para C₂₄H₂₃FN₄O₇S₂ = C: 51,24; H: 4,12; N: 9,96; encontrado: C: 51,10; H: 4,51; N: 9,98, ee > 98 % [análisis de HPLC: Chiralpak AS-RH 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, 0,8 ml/min, 310 nm].

25 **Ejemplo 15:** *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida



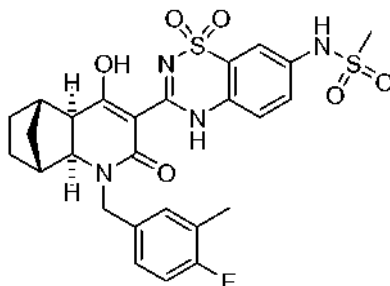
a) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-Fluoro-3-metil-bencilamino)-bicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



30 Se disolvió clorhidrato de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-aminobicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 6c, 0,32 g, 1,56 mmol) en metanol (8 ml). Se añadió acetato de sodio (0,26 g, 3,12 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,32 g) y 4-fluoro-3-metil-benzaldehído (0,19 ml, 1,56 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,24 g, 3,12 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa
 35

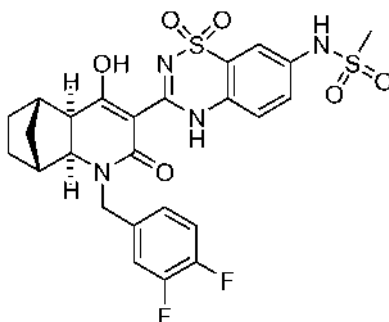
saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,35 g, 1,20 mmol, 77 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₂₂FNO₂ = 291,36; encontrada = 292,5 [M+H⁺].

b) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

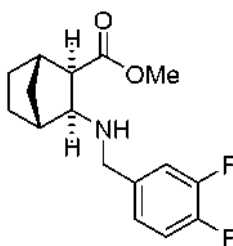


Se disolvió (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,090 g, 0,31 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamin-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,10 g, 0,31 mmol) seguido de *N*-metilmorfolina (0,071 ml, 0,65 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida (0,062 g, 0,32 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se añadió trietilamina (0,13 ml, 0,92 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 50 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 50-100 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,12 g, 0,21 mmol, 68 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43-2,85 (9H, m), 2,29 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,45-3,47 (1H, m), 5,17-5,21 (2H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 7,59-7,66 (3H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₂₆H₂₇FN₄O₆S₂ = 574,64; encontrada = 575,3 [M+H⁺].

Ejemplo 16: *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-Difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



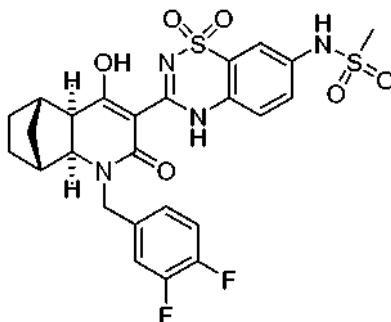
a) (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-Difluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo



Se disolvió clorhidrato de (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-aminobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 6c, 0,32 g, 1,58 mmol) en metanol (8 ml). Se añadió acetato de sodio (0,26 g, 3,16 mmol)

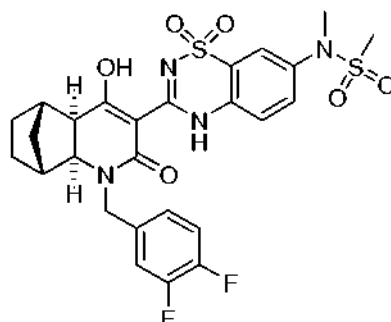
seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,33 g) y 3,4-difluoro-benzaldehído (0,17 ml, 1,58 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,22 g, 3,16 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-difluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,36 g, 1,22 mmol, 78 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₆H₁₉F₂NO₂ = 295,32; encontrada = 296,3 [M+H⁺].

10 b) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-Difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



15 Se disolvió (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-difluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (0,088 g, 0,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,10 g, 0,30 mmol) seguido de *N*-metilmorfolina (0,069 ml, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla hasta que todo se disolvió, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,060 g, 0,32 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,90 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 20 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 50-100 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,082 g, 0,14 mmol, 47 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42-1,79 (6H, m), 2,51-2,54 (1H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,47-3,49 (1H, m), 5,06-5,10 (2H, m), 6,95-7,18 (3H, m), 7,60-7,66 (3H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₄F₂N₄O₆S₂ = 578,61; encontrada = 579,2 [M+H⁺].

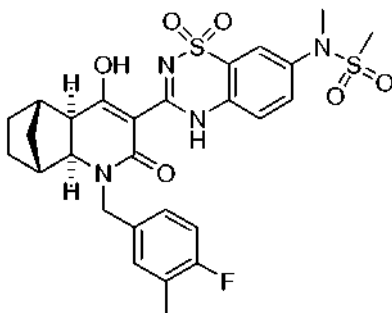
30 **Ejemplo 17:** *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-Difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida



35 Se disolvió *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 16, 114 mg, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7 ml). Se añadieron carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmol) y yodometano (0,014 ml, 0,22 mmol) secuencialmente. Se agitó la reacción a 25 °C durante 18 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado,

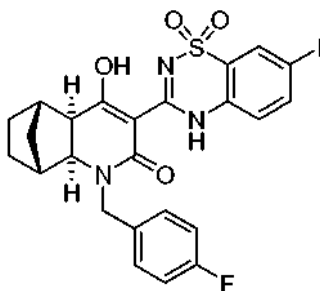
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida (94 mg, 0,06 mmol, 77 %) en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42-1,76 (6H, m), 2,51-2,54 (1H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,47-3,49 (1H, m), 5,07-5,10 (2H, m), 6,96-7,16 (3H, m), 7,72-8,01 (3H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₂₆H₂₆F₂N₄O₆S₂ = 592,63; encontrada = 593,4 [M+H⁺].

Ejemplo 18: *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida



Se disolvió *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 15, 92 mg, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). Se añadieron carbonato de potasio (44 mg, 0,32 mmol) y yodometano (0,011 ml, 0,18 mmol) secuencialmente. Se agitó la reacción a 25 °C durante 18 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida (91 mg, 0,15 mmol, 96 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-2,85 (9H, m), 2,90 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,45-3,47 (1H, m), 5,17-5,21 (2H, m), 6,96-7,08 (3H, m), 7,72-8,02 (3H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₂₇H₂₉FN₄O₆S₂ = 588,67; encontrada = 589,2 [M+H⁺].

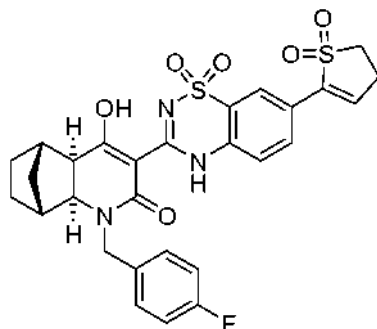
Ejemplo 19: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,79 ml, 10,3 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1iloxi)tris(dimetilamino)-fosfonio (1,52 g, 3,44 mmol) secuencialmente a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluorobencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparada como se describe en el Ejemplo 6l, 1,0 g, 3,43 mmol) y ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acético (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 1,26 g, 3,44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 19 h, y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (150 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite naranja resultante se disolvió en etanol (50 ml) a 25 °C. Se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (3,33 ml, 10,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta un volumen de aproximadamente 5 ml y después se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (150 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-60 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (1,0 g, 1,69 mmol, 49 %), en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN

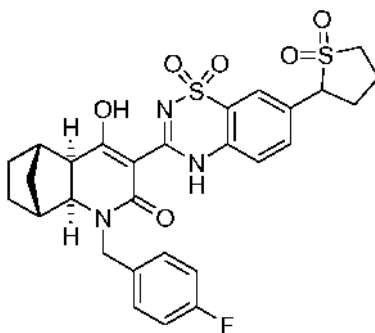
de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,15-1,21 (3H, m), 1,38-1,41 (1H, m), 1,46-1,61 (3H, m), 2,62 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,98 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 3,52 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 17,9$ Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,30-7,34 (3H, m), 7,97 (1H, dd, $J_1 = 2,3$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 1,5$ Hz). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FIN}_3\text{O}_4\text{S} = 593,03$; encontrada = 594,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

5 **Ejemplo 20:** (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-Dioxo-4,5-dihidro-1*H*-1 λ^6 -tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0 2,7]undec-5-en-4-ona



10 A una solución de (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0 2,7]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 19, 200 mg, 0,34 mmol) y tributil-(1,1-dioxo-4,5-dihidro-1*H*-1 λ^6 -tiofen-2-il)estannano (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 180 mg, 0,44 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0,017 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 22 h, y después se dejó enfriar hasta 25 °C. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se purificó el residuo mediante HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-4,5-dihidro-1*H*-1 λ^6 -tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0 2,7]undec-5-en-4-ona (38 mg, 0,065 mmol, 20 %), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,19 (2H, m), 1,42-1,61 (4H, m), 2,50 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,97 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,53 (3H, m), 4,43 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,15 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,41 (1H, t, $J = 3,6$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 8,8; 2,4$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}_2 = 583,12$; encontrada = 584,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

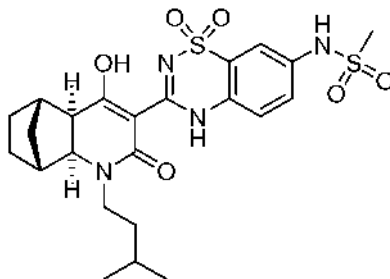
25 **Ejemplo 21:** (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0 2,7]undec-5-en-4-ona



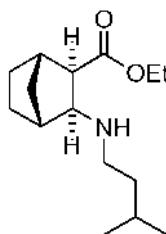
30 Se disolvió (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-4,5-dihidro-1*H*-1 λ^6 -tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0 2,7]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 20, 30 mg, 0,05 mmol) en metanol (15 ml) y se añadió paladio sobre carbono al 5 % (100 mg). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite, se aclaró con metanol al 10 %/diclorometano, y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0 2,7]undec-5-en-4-ona (26 mg, 0,044 mmol, 86 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,19 (2H, m), 1,40-1,60 (4H, m), 2,12 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,50 (1H, m), 2,65 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,53 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,56 (1H, dd, $J = 11,6; 6,8$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 15,6$ Hz),

7,14 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,8; 2,4$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); LC-MS (ESI) calc. para $C_{28}H_{28}FN_3O_6S_2 = 585,14$; encontrada = 586,3 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 22:** (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

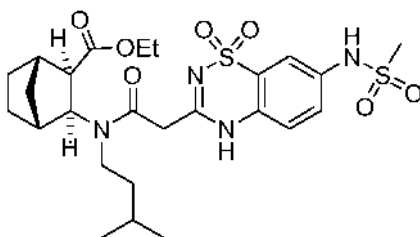


a) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-metil-butilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



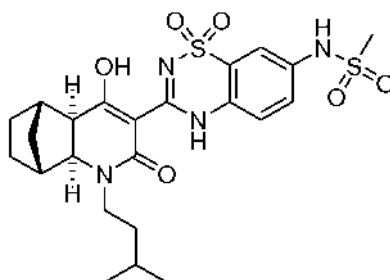
10 Se disolvió etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6k, 0,5 g, 2,7 mmol) en metanol (25 ml). Se añadió isovaleraldehído (0,233 g, 2,7 mmol), seguido de ácido acético (1 ml). La solución se siguió agitando a 25 °C durante 10 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,424 g, 6,75 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 h. Se vertió la mezcla en una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-metil-butilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,43 g, 1,7 mmol, 63 %), en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para $C_{15}H_{27}NO_2 = 253,2$, encontrada = 254,1 $[M+H]^+$.

b) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]- (3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



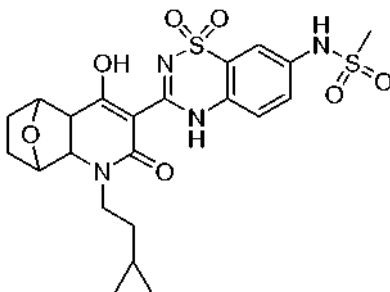
25 Se disolvió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,216 g, 0,649 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml). Se añadió etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-metil-butilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,164 g, 0,649 mmol), seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida (0,13 g, 0,681 mmol). A continuación, se añadió *N*-metilmorfolina (0,138 g, 1,36 mmol) a la mezcla de reacción anterior. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se vertió la solución en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]- (3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite de amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para $C_{25}H_{36}N_4O_7S_2 = 568,2$; encontrada = 569,5 $[M+H]^+$.

c) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida

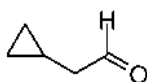


5 Se disolvió el etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto en etanol (7 ml) y se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,15 ml, 3,25 mmol) a la solución anterior. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 h y se enfrió hasta 25 °C. Se vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 100 %), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (0,19 g, 0,364 mmol, 56,1 % en dos etapas), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,89-0,93 (6H, m), 1,16-1,23 (2H, m), 1,28-1,32 (1H, m), 1,35-1,62 (7H, m), 1,99-1,99 (1H, m), 2,52-2,54 (1H, m), 2,63 (1H, sa), 3,06 (3H, s), 3,62-3,72 (2H, m), 7,50 (1H, dd, *J*₁ = 8,9 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz), 7,57-7,59 (2H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₃H₃₀N₄O₆S₂ = 522,16; encontrada = 523,6 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 23:** (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(2-Ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida

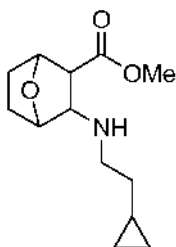


a) Ciclopropilacetaldehído



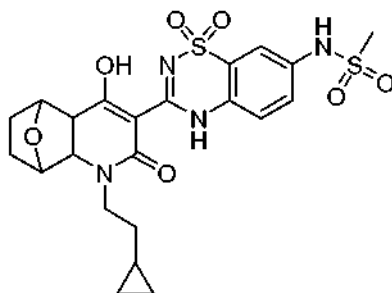
30 A una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en diclorometano (9,8 ml, 19,6 mmol) a -78 °C, se añadió dimetilsulfóxido gota a gota. Tras agitar durante 15 min a -78 °C, se añadió una solución de alcohol ciclopropileílico (1,5 g, 17,4 mmol) en diclorometano (3,5 ml). Tras agitar durante 1 h más, se añadió trietilamina (13,8 ml, 98,3 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 25 °C y se diluyó con agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío a 0 °C, proporcionando el ciclopropilacetaldehído en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,19 (2H, dd, *J*₁ = 10,3 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz), 0,62 (2H, dd, *J*₁ = 13,2 Hz, *J*₂ = 5,3 Hz), 1,03-0,97 (1H, m), 2,30 (2H, d, *J* = 5,1 Hz), 9,79 (1H, d, *J* = 1,7 Hz).

b) Metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(2-ciclopropil-etilamin)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



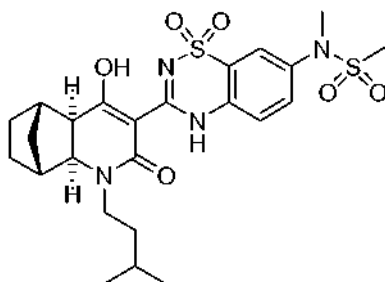
Se añadió ciclopropilacetaldehído (148 mg, 1,75 mmol) a una solución metiléster de ácido de (*rac*-*di-exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 8a, 300 mg, 1,75 mmol) en metanol anhidro (10 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 20 min, se añadieron ácido acético glacial (0,3 ml) y cianoborohidruro de sodio (150 mg, 2,38 mmol) secuencialmente, y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto deseado, metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(2-ciclopropil-etilamin)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (220 mg, 0,92 mmol, 53 %), en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,19 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,70 (1H, m), 1,65-2,00 (6H, m), 3,10 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,23 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,93 (1H, m), 4,90 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 5,17 (1H, d, *J* = 5,2 Hz).

c) (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(2-Ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida



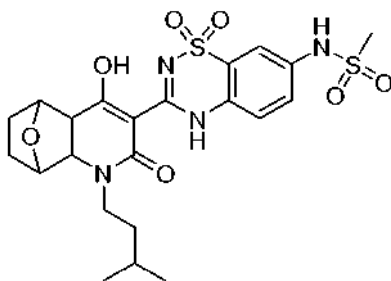
A una solución agitada de metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(2-ciclopropil-etilamin)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (120 mg, 0,50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 107 mg, 0,32 mmol), *N*-metilmorfolina (0,12 ml, 1,09 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (105 mg, 0,55 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto intermedio en bruto. Se disolvió el producto intermedio de amida en bruto en etanol absoluto (5 ml), y se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,8 ml, 2,16 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 h, y después se dejó enfriar hasta 25 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (10 ml), y después se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(2-ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (25 mg, 0,048 mmol, 15 %), en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,07 (2H, m), 0,41 (2H, m), 0,70 (1H, m), 1,37-1,72 (6H, m), 3,05 (3H, s), 3,07 (1H, m), 3,30 (m, 1H), 3,92 (2H, m), 4,74 (2H, m), 7,49 (1H, m), 7,55 (2H, m), 10,16 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₂H₂₆N₄O₇S₂ = 522,12; encontrada = 523,4 [M+H⁺].

Ejemplo 24: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida

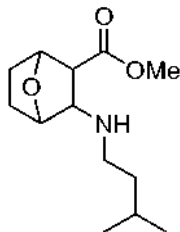


5 Se disolvió (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 22, 90 mg, 0,172 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,04 g, 0,344 mmol), seguido de yodometano (0,027 g, 0,189 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 h. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (2 x 100 ml) y agua (100 ml). Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 40 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida (0,052 g, 0,097 mmol, 56,4 %), en forma de un sólido blanco.
15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,92 (6H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,21-1,26 (1H, m), 1,28-1,33 (1H, m), 1,39-1,63 (7H, m), 2,54 (1H, sa), 2,63-2,67 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,06-3,17 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,63-3,72 (2H, m), 7,62 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 7,85 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₄H₃₂N₄O₆S₂ = 536,18; encontrada = 537,6,6 [M+H⁺].

Ejemplo 25: (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

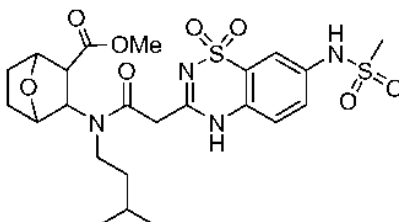


a) Metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(3-metil-butilamin)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



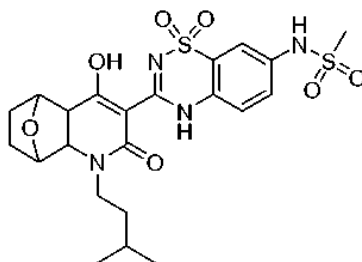
25 Se disolvió metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 8a, 0,4 g, 2,34 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió isovaleraldehído (0,202 g, 2,34 mmol), seguido de ácido acético (1 ml). La solución se siguió agitando a 25 °C durante 10 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,37 g, 5,85 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (150 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(3-metil-butilamin)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,3 g, 2,34 mmol, 53,1 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₃H₂₃NO₃ = 241,17; encontrada = 242,4 [M+H⁺].
30
35

b) Metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-[[2-(7-Metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



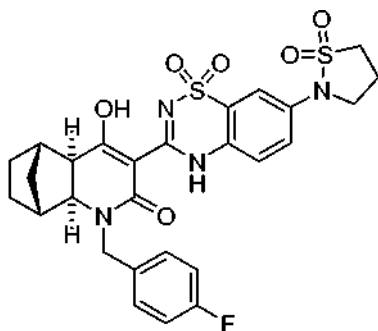
5 Se disolvió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,211 g, 0,696 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 ml). Se añadió metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(3-metil-butilamin)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,168 g, 0,696 mmol), seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,14 g, 0,731 mmol). A continuación, se añadió *N*-metilmorfolina (0,148 g, 1,46 mmol) en la mezcla de reacción anterior. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 h. Se vertió la solución en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₂₃H₃₂N₄O₈S₂ = 556,17; encontrada = 557,4 [M+H⁺].

20 c) (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



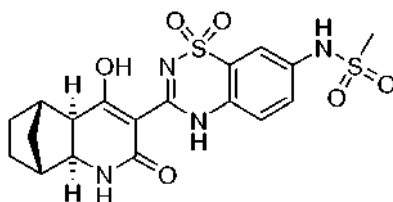
25 Se disolvió el metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto en etanol (7 ml), y se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,3 ml, 3,48 mmol) a la solución anterior. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 h y se enfrió hasta 25 °C. Se vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 100 %), proporcionando el producto deseado, (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,07 g, 0,133 mmol, 19,2 % en dos etapas), en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,92 (6H, d, *J* = 5,5 Hz), 1,06-1,31 (2H, m), 1,40-1,72 (6H, m), 3,05 (3H, s), 3,17-3,22 (1H, m), 3,80-3,87 (2H, m), 4,72-4,73 (2H, m), 7,47-7,55 (3H, m), 10,12 (1H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₂₂H₂₈N₄O₇S₂ = 524,14; encontrada = 525,4 [M+H⁺].

Ejemplo 26: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



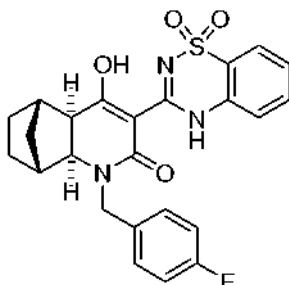
Se cargó un matraz de reacción con yoduro de cobre (I) (8 mg, 0,042 mmol), sarcosina (*N*-metilglicina) (9 mg, 0,1 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (204 mg, 1,685 mmol), (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 19, 100 mg, 0,168 mmol) y fosfato de potasio (179 mg, 0,842 mmol). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno, y luego se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 100 °C durante 17 h, y después se dejó enfriar hasta 25 °C. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 20 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (40 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; 1^a columna: diclorometano al 100 %, 2^a columna: hexanos al 5 % en diclorometano), proporcionó el producto deseado. Se trituró el producto en bruto con etanol absoluto (3 veces) y se secó al vacío a 60 °C, proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (70 mg, 0,119 mmol, 71 %), en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,17-1,24 (2H, m), 1,40-1,61 (4H, m), 2,39-2,46 (2H, m), 2,51-2,54 (1H, m), 2,64-2,65 (1H, m), 3,03-3,05 (1H, m), 3,53-3,60 (3H, m), 3,83 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 4,43 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 4,97 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,15 (2H, t, *J* = 9,0 Hz), 7,32-7,35 (2H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,62 (1H, d, *J* = 8,5 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₂₇H₂₇FN₄O₆S₂ = 586,14; encontrada = 587,4 [M+H⁺].

Ejemplo 27: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



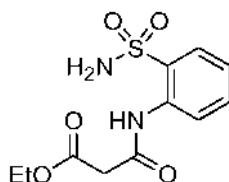
Se agitó una suspensión de (1'*S*)-(+)-10-alcanforsulfonato de (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-etoxicarbonil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-aminio (preparado como se describe en el Ejemplo 6j, 5,00 g, 12,0 mmol) y carbonato de potasio (4,16 g, 30,1 mmol) en acetato de etilo (80 ml) a 25 °C durante 5 h, a continuación se filtró a través de una frita media. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el producto en bruto etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (2,14 g). Se disolvieron una porción de este material (1,00 g, 5,52 mmol) y ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 1,84 g, 5,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida a 25 °C, y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida (1,11 g, 5,79 mmol) y *N*-metilmorfolina (1,27 ml, 11,6 mmol) secuencialmente. Se agitó la solución resultante a 25 °C durante 22 h, y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (200 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite naranja resultante se disolvió en etanol (70 ml) a 25 °C. Se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (10,7 ml, 33,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 d. Tras enfriar hasta 25 °C, se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta un volumen de aproximadamente 5 ml y después se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (200 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; metanol al 0-7 % en diclorometano), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,25 g, 0,552 mmol, 10 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,17-1,22 (2H, m), 1,39-1,58 (3H, m), 2,24 (1H, sa), 2,32 (1H, sa), 2,64-2,66 (1H, m), 2,84-2,87 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,54 (1H, sa), 3,63 (1H, sa), 7,49 (2H, sa), 7,55 (1H, sa), 8,11 (1H, sa), 9,52 (1H, sa), 10,12 (1H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₁₈H₂₀N₄O₆S₂ = 452,08; encontrada = 453,2 [M+H⁺].

Ejemplo 28: (1R,2S,7R,8S)-5-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo [6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



5

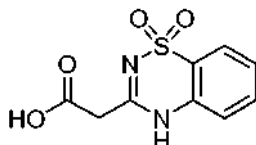
a) Etiléster de ácido *N*-(2-sulfamoil-fenil)-malonámico



Se disolvió 2-amino-bencenosulfonamida (5 g, 29 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (25 ml) y éter dietílico (25 ml). Se añadió etil-3-cloro-3-oxo-propionato (4,6 g, 30,45 mmol) a la solución de reacción anterior. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 3 h. El producto comenzó a precipitar y se recogió por filtración al vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se extrajo con agua (200 ml). Se extrajo la capa acuosa de nuevo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido *N*-(2-sulfamoil-fenil)-malonámico, en forma de un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,23 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 3,61 (2H, s), 4,14 (2H, cuarteto, *J* = 7,0 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,53 (2H, sa), 7,56-7,60 (1H, m), 7,84-7,86 (1H, m), 7,97-7,99 (1H, m), 9,54 (1H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₁₁H₁₄N₂O₅S = 286,06; encontrada = 287,1 [M+H⁺].

b) Ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético

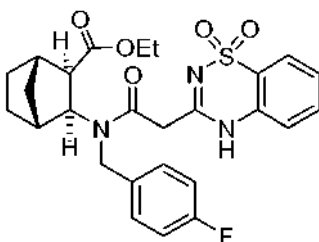
20



Se disolvió hidróxido de sodio sólido (3,48 g, 87 mmol) en agua para preparar una solución saturada. Se añadió el etiléster de ácido *N*-(2-sulfamoil-fenil)-malonámico en bruto a la solución de hidróxido de sodio. Se calentó la mezcla de reacción hasta 110 °C durante 2,5 h, y después se enfrió hasta 25 °C. Se acidificó la mezcla de reacción mediante la adición lenta de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12,0 M (9,67 g, 116 mmol) mientras se enfriaba en un baño de agua con hielo. El producto precipitó y se recogió por filtración al vacío. Se lavó el sólido con agua fría y se secó a alto vacío, dando el producto en bruto, ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (5 g, 20,8 mmol, 71,7 % en dos etapas), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,58 (2H, s), 7,31 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,44 (1H, dd, *J*₁ = 7,8 Hz, *J*₂ = 7,8 Hz), 7,67 (1H, dd, *J*₁ = 7,8 Hz, *J*₂ = 7,8 Hz), 7,79 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 12,18 (1H, sa), 13,03 (1H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₉H₈N₂O₄S = 240,02; encontrada = 241,1 [M+H⁺].

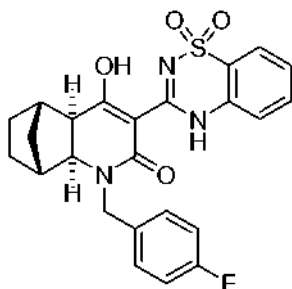
c) Etiléster de ácido (1S,2R,3S,4R)-3-[[2-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(4-fluoro-bencil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

35



Se disolvió ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (0,2 g, 0,833 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (8 ml). Se añadió etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6l, 0,244 g, 0,833 mmol), seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,168 g, 0,875 mmol). Después, se añadió *N*-metilmorfolina (0,177 g, 1,75 mmol) a la mezcla de reacción anterior. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la solución en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[2-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(4-fluoro-bencil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite naranja, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₂₆H₂₈FN₃O₅S = 513,58; encontrada = 514,4 [M+H⁺].

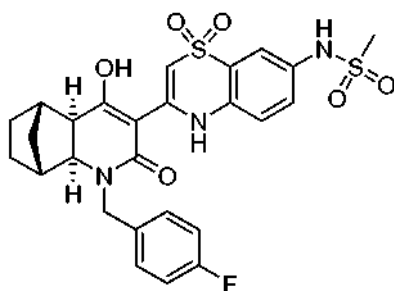
d) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



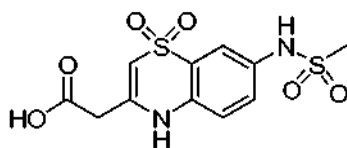
Se disolvió el etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[2-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(4-fluoro-bencil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto en etanol (8 ml), y se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,6 ml, 4,2 mmol) a la solución anterior. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 h y se dejó enfriar hasta 25 °C. Se vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml). El producto comenzó a precipitar y se recogió por filtración al vacío. El precipitado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 100 %), proporcionando el producto deseado,

(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,242 g, 0,517 mmol, 62,1 % en dos etapas), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,16-1,22 (2H, m), 1,40-1,60 (4H, m), 2,51 (1H, sa), 2,64 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 3,03 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 3,54 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,42 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 4,97 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 7,15 (2H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,33 (2H, dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 5,9 Hz), 7,45-7,53 (2H, m), 7,67-7,71 (1H, m), 7,85 (1H, d, *J* = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₂₄H₂₂FN₃O₄S = 467,13; encontrada = 468,2 [M+H⁺], Anal. calc. para C₂₄H₂₂FN₃O₄S = C: 61,66; H: 4,74; N: 8,99; encontrado = C: 61,96; H: 4,88; N: 8,99.

Ejemplo 29: *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida



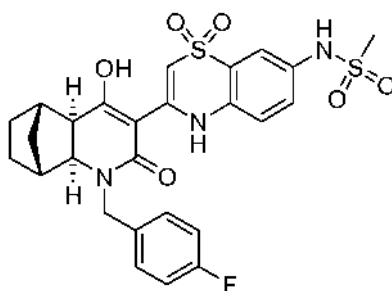
a) Ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético



Se enfrió una solución de etiléster de ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]

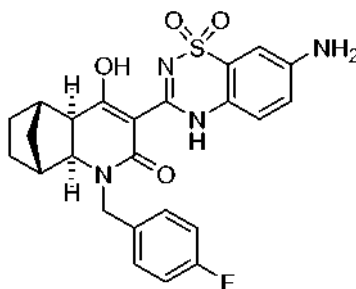
tiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 600 mg, 1,666 mmol) en metanol (30 ml) hasta 0 °C en un baño de agua con hielo, y se trató con una solución acuosa de hidróxido de litio 2,0 M (4,17 ml, 8,332 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. Se retiró el metanol al vacío y se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (20 ml) en hielo, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un sólido naranja. Se trituró el sólido en bruto con éter dietílico, proporcionando el producto deseado, ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético (409 mg, 1,232 mmol, 73,9 %), en forma de un sólido amarillo. LC-MS calc. para C₁₁H₁₂N₂O₆S₂ = 332,4; encontrada = 333,0 [M+H⁺].

b) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida



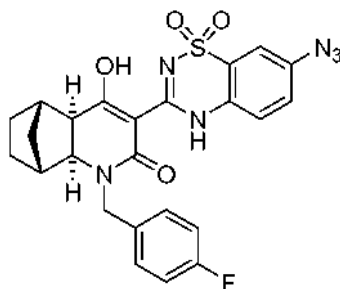
Se disolvió (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(4-fluorobencil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 6d, 0,20 g, 0,69 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (7 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético (0,23 g, 0,69 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,17 ml, 1,52 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió todo, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,15 g, 0,76 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (20 ml). La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. Se disolvió el aceite en etanol (10 ml). Se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,65 ml, 1,74 mmol). Se agitó la reacción a 60 °C durante 16 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite transparente. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 22-75 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,020 g, 0,04 mmol, 5,3 %), en forma de un polvo amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,64 (6H, m), 2,52-2,71 (3H, m), 3,07 (3H, s), 3,39-3,52 (1H, m), 5,15-5,28 (2H, m), 6,60 (1H, s), 7,02-7,06 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,54-7,66 (3H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₂₆H₂₆FN₃O₆S₂ = 559,63; encontrada = 560,5 [M+H⁺].

Ejemplo 30: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



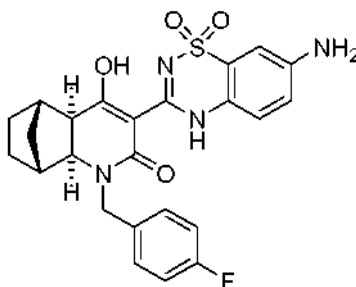
40

a) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-Azido-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



5 Se disolvieron (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 19, 0,513 g, 0,864 mmol), azida de sodio (1,12 g, 17,2 mmol), ascorbato sódico (0,086 g, 0,43 mmol), yoduro de cobre (I) (0,16 g, 0,84 mmol) y trans-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,20 ml, 1,27 mmol) en una mezcla a 5:1 de dimetilsulfóxido y agua (10 ml) a 25 °C. Se desgasificó el matraz de reacción y se rellenoó con nitrógeno (5 veces). Tras agitar a 25 °C durante 14 h, se repartió la mezcla de reacción entre agua (150 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-60 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-azido-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,348 g, 0,684 mmol, 79 %), en forma de una espuma de color marrón oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

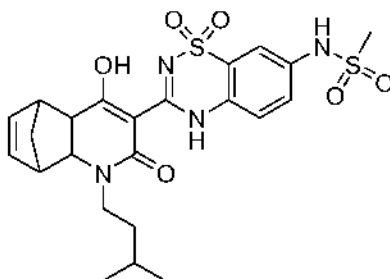
b) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



20 Se disolvió (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-azido-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,348 g, 0,684 mmol) en una mezcla a 1:1 de metanol y acetato de etilo (15 ml) a 25 °C. Se añadió paladio sobre carbono (0,40 g, 5 %, "húmedo"), dando lugar a una suspensión de color negro. Se mantuvo la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a 25 °C durante 6 h, y después se filtró a través de Celite. El Celite se lavó con acetato de etilo (2 x 30 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 50-100 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,159 g, 0,330 mmol, 48 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,08-1,19 (3H, m), 1,40-1,57 (3H, m), 2,99 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 3,31 (3H, s), 3,36-3,37 (1H, m), 3,50 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 4,39 (1H, d, *J* = 14,6 Hz), 4,93 (1H, d, *J* = 14,5 Hz), 6,86-6,91 (3H, m), 7,13-7,15 (2H, m), 7,21 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,30 (2H, sa), 13,79 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₄H₂₃FN₄O₄S = 482,14; encontrada = 483,4 [M+H⁺].

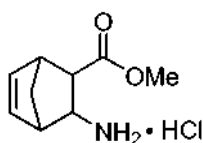
35

Ejemplo 31: (*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



5

a) Clorhidrato de metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico

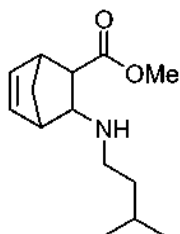


10 Se disolvió clorhidrato de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (1,0 g, 5,27 mmol) en metanol (7 ml). Se añadió benceno (10 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (5 ml, 10 mmol). Tras agitar durante 10 min, se añadió más solución 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (3 ml, 6 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos más, tras lo que la solución quedó de color amarillo. Se retiraron los disolventes al vacío, se recogió el residuo en metanol

15 (15 ml) y se retiró el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto, clorhidrato de metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (0,98 g, 4,83 mmol, 91,6 %), en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

20

b) Metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-(3-metil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico

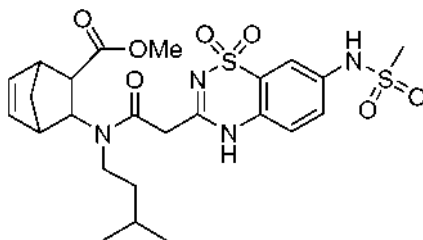


Se suspendió clorhidrato de metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (0,955 g, 4,703 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió acetato de sodio (0,791 g, 9,652 mmol) seguido de tamicos moleculares en polvo de 4 Å (1,0 g) y 3-metil-butiraldehído (0,385 g, 4,468 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,593 g, 9,406 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; metanol al

30 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-(3-metil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (0,774 g, 3,14 mmol, 66,7 %), en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, d, *J* = 1,6 Hz), 0,90 (3H, d, *J* = 2,1 Hz), 1,27-1,39 (2H, m), 1,54-1,64 (2H, m), 2,07 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 2,42-2,56 (2H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,84 (1H, sa), 2,92 (1H, sa), 2,98 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 3,69 (3H, s), 6,14 (2H, s). LC-MS calc. para C₁₄H₂₃NO₂ = 237,17; encontrada = 238,2 [M+H⁺].

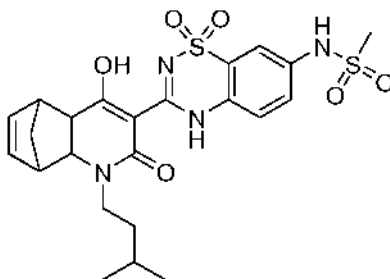
35

c) Metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



5 A una solución de metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-(3-metil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (208,7 mg, 0,880 mmol) en *N,N*-dimetilformamida se añadió (3 ml), se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 351,7 mg, 1,056 mmol), y se sometió la mezcla a movimientos vorticiales hasta que todo el material se
10 hubo disuelto por completo. Se añadió una solución 1,0 M de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano (1,144 ml, 1,144 mmol) a la solución anterior y se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se retiró la *N,N*-diciclohexilurea precipitada por filtración a través de Celite, se lavó la torta de filtro con diclorometano (3 x 5 ml), y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla a 1:1 de acetato de etilo y hexanos (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se
15 separaron las capas y las capas acuosas se volvieron a extraer con una mezcla a 1:1 de acetato de etilo y hexanos (20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico, en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin
20 ninguna purificación adicional. LC-MS calc. para C₂₄H₃₂N₄O₇S₂ = 552,17; encontrada = 553,3 [M+H⁺].

d) (*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

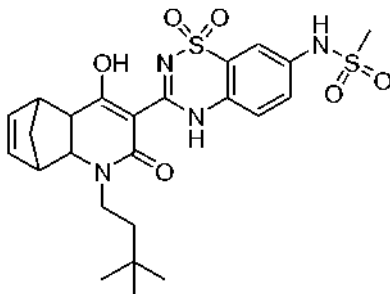


25 Se disolvió el metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico en bruto en etanol (20 ml) . A esta solución, se añadió una solución al
30 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,141 g, 3,52 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Tras la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M, el producto precipitó y se recogió por filtración al vacío. La purificación adicional mediante trituración con diclorometano y acetato de etilo dio un sólido de color castaño, que se lavó adicionalmente con acetato de etilo, y después se secó al vacío, proporcionando el producto deseado,
35 (*rac*-di-*exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (116,6 mg, 0,224 mmol, 25,5 %), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,93 (6H, d, *J* = 5,3 Hz), 1,35-1,70 (5H, m), 2,85 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 3,06 (3H, s), 3,13-3,31 (5H, m), 3,49 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,75-3,83 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,39 (1H, s), 7,50-7,58 (3H, m), 10,18 (1H, s). LC-MS calc. para C₂₃H₂₈N₄O₆S₂ = 520,15; encontrada = 521,4 [M+H⁺].

40

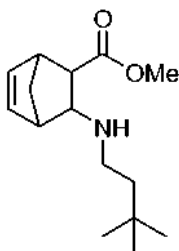
Ejemplo 32:

(rac-di-exo)-N-{3-[3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



5

a) Metiléster de ácido (rac-di-exo)-3-(3,3-dimetil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



10

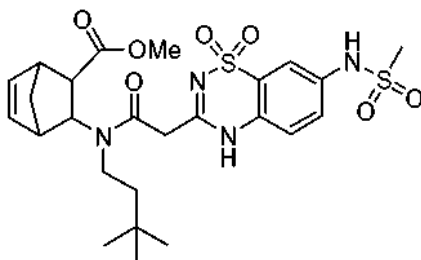
Se suspendió clorhidrato de metiléster de ácido (rac-di-exo)-3-amino-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (0,984 g, 4,846 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió acetato de sodio (0,795 g, 9,692 mmol), seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (1,0 g) y 3,3-dimetilbutiraldehído (0,461 g, 4,604 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,610 g, 9,692 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h. Se vertió la mezcla en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas, y se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; metanol al 0-10 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, metiléster de ácido (rac-di-exo)-3-(3,3-dimetil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (0,773 g, 3,08 mmol, 63,5 %), en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (9H, s), 1,31-1,40 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,43-2,49 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,64-2,74 (1H, m), 2,85 (1H, sa), 2,93 (1H, sa), 2,99 (1H, d, J = 7,7 Hz), 3,69 (3H, s), 6,15 (2H, s). LC-MS calc. para C₁₅H₂₅NO₂ = 251,19; encontrada = 252,2 [M+H⁺].

15

20

25

b) Metiléster de ácido (rac-di-exo)-3-[(3,3-dimetil-butil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



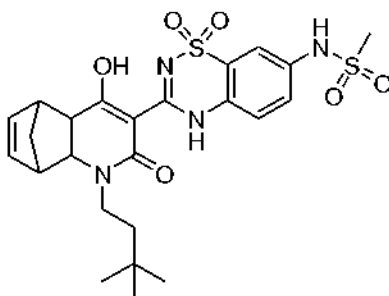
30

35

A una solución de metiléster de ácido (rac-di-exo)-3-(3,3-dimetil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (233,3 mg, 0,929 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 371,2 mg, 1,115 mmol) y se agitó la mezcla en movimientos vorticiales hasta que se hubo disuelto todo el material por completo. Se añadió una solución 1,0 M de N,N-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano (1,208 ml, 1,208 mmol) a la solución anterior y se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se retiró por filtración la N,N-diciclohexilurea precipitado a través de Celite, se lavó la torta de filtro con diclorometano (3 x 5 ml), y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla a 1:1 de acetato de etilo y hexanos (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se separaron las capas, y se volvieron a extraer las capas acuosas con una mezcla a 1:1 de acetato de etilo y hexanos

(20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[(3,3-dimetil-butil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico, en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS calc. para C₂₅H₃₄N₄O₇S₂ = 566,19; encontrada = 567,4 [M+H⁺].

c) (*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

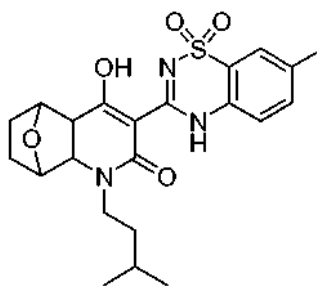


Se disolvió el metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[(3,3-dimetil-butil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico en bruto (710,8 mg, 0,929 mmol) en etanol. A esta solución, se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,204 g, 3,716 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Tras la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M, el producto precipitó y se recogió por filtración al vacío. La purificación adicional por trituración con diclorometano y acetato de etilo dio un sólido de color castaño, que se lavó adicionalmente con acetato de etilo, y después se secó al vacío, proporcionando el producto deseado,

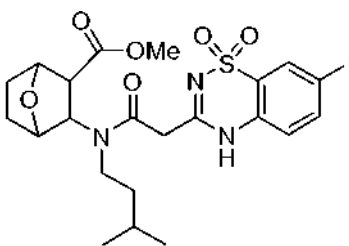
(*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (210,7 mg, 0,394 mmol, 42,5 % en dos etapas), en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,96 (9H, s), 1,39-1,56 (4H, m), 2,85 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 3,06 (3H, s), 3,12-3,30 (5H, m), 3,49 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 3,74-3,81 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,40 (1H, s), 7,50-7,60 (3H, m), 10,18 (1H, s). LC-MS calc. para C₂₄H₃₀N₄O₆S₂ = 534,16; encontrada = 535,4 [M+H⁺].

Ejemplo 33:

(*rac-di-exo*)-6-Hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



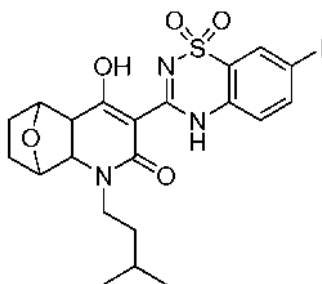
a) Metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-[3-metil-butil)-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



Se disolvió ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acético (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 0,2 g, 0,546 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml). Se

añadió metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-(3-metil-butilamin)-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 25a, 0,132 g, 0,546 mmol), seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida (0,11 g, 0,573 mmol). Después, se añadió *N*-metilmorfolina (0,116 g, 1,15 mmol) a la mezcla de reacción anterior. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la solución en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₂₂H₂₈IN₃O₆S = 589,07; encontrada = 590,5 [M+H⁺].

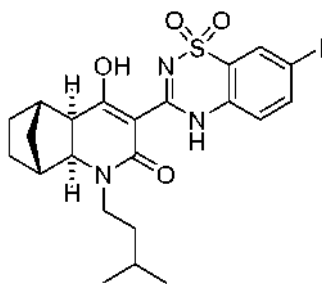
b) (*rac*-di-*exo*)-6-Hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



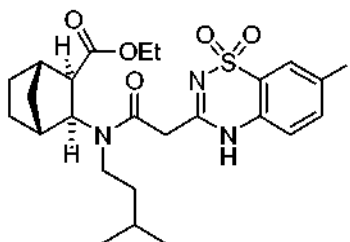
Se disolvió el metiléster de ácido (*rac*-di-*exo*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto en etanol (5 ml), y se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1 ml, 2,73 mmol) a la solución anterior. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 6 h y se dejó enfriar hasta 25 °C. Se vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml). El producto comenzó a precipitar y se recogió por filtración al vacío. El precipitado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 100 %), proporcionando el producto deseado, (*rac*-di-*exo*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,066 g, 0,118 mmol, 21,7 % en dos etapas), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,92 (6H, d, *J* = 6,2 Hz), 1,41-1,73 (7H, m), 2,52-2,52 (1H, m), 2,94-3,07 (1H, m), 3,81-3,92 (2H, m), 4,75 (2H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,00 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz), 8,08 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₁H₂₄IN₃O₅S = 557,05; encontrada = 558,2 [M+H⁺]. Anal. calc. para C₂₁H₂₄IN₃O₅S • 0,5 H₂O = C: 44,53; H: 4,45; N: 7,45; encontrado = C: 44,69; H: 4,15; N: 7,45.

Ejemplo 34:

(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-6-Hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



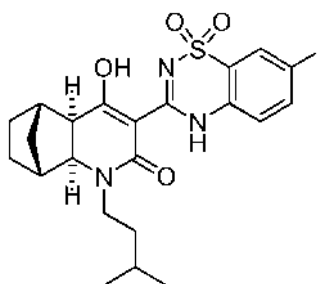
a) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



Se disolvió ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acético (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 0,2 g, 0,546 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml). Se añadió etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-metil-butilamin)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 22a, 0,138 g, 0,546 mmol), seguido de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,11 g, 0,573 mmol). Después, se añadió *N*-metilmorfolina (0,116 g, 1,15 mmol) a la mezcla de reacción anterior. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la solución en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-

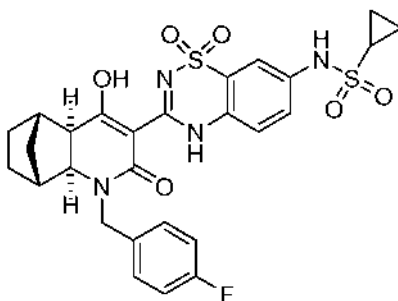
(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₂₄H₃₂IN₃O₅S = 601,11; encontrada = 602,6 [M+H⁺].

b) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-6-Hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



Se disolvió el etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-3-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,546 mmol) en etanol (5 ml), y se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1 ml, 2,73 mmol) a la solución anterior. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 6 h y se dejó enfriar hasta 25 °C. Se vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M (100 ml). El producto comenzó a precipitar y se recogió por filtración al vacío. El precipitado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 40 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,122 g, 0,2 mmol, 40,3 % en dos etapas), en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,92 (6H, d, *J* = 5,4 Hz), 1,16-1,63 (9H, m), 2,99-3,12 (2H, m), 3,62-3,71 (2H, m), 7,37 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,99 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz), 8,08 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₂H₂₆IN₃O₄S = 555,07; encontrada = 556,3 [M+H⁺].

Ejemplo 35: {3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

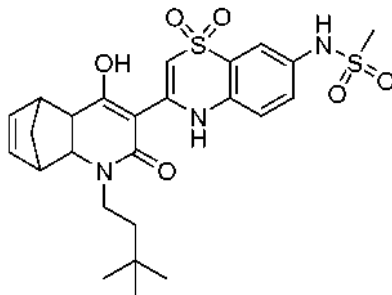


Se combinaron (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 19, 81 mg, 0,14 mmol), amida del ácido ciclopropanosulfónico (132 mg, 1,09 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (18 mg, 0,20 mmol), yoduro de cobre (I) (26 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio (173 mg, 0,82 mmol) y se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenoó con nitrógeno (3 veces). Se agitó la reacción a 100 °C durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep;

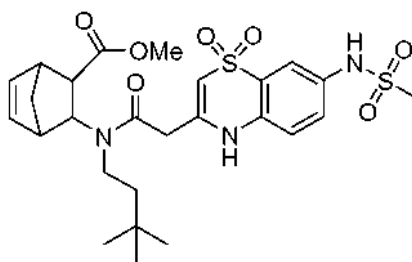
metanol al 0-8 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, {3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiazin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (76 mg, 0,13 mmol, 96 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,85-1,68 (8H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 2,83-2,97 (3H, m), 3,45-3,47 (1H, m), 4,56 (1H, sa), 5,17-5,20 (1H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m), 8,01 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₇H₂₇FN₄O₆S₂ = 586,14; encontrada = 587,4 [M+H⁺].

Ejemplo 36:

{(rac-di-exo)-*N*-[3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida

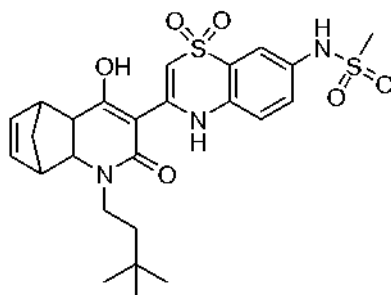


a) Metiléster de ácido (rac-di-exo)-3-[(3,3-Dimetil-butil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



A una solución agitada de metiléster de ácido (rac-di-exo)-3-(3,3-dimetil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 32a, 103 mg, 0,410 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 29a, 136 mg, 0,410 mmol), *N*-metilmorfolina (87,1 mg, 0,861 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (82,3 mg, 0,431 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 90 min, se añadieron solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml) y solución acuosa saturada de salmuera a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto, metiléster de ácido (rac-di-exo)-3-[(3,3-dimetil-butil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico, se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calc. para C₂₆H₃₅N₃O₇S₂ = 565,19; encontrada = 566,5 [M+H⁺].

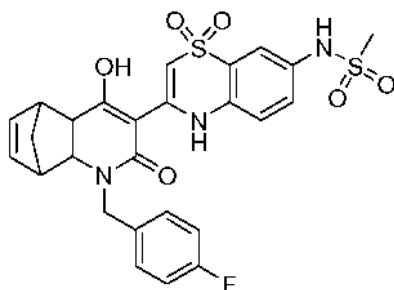
b) (rac-di-exo)-*N*-[3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida



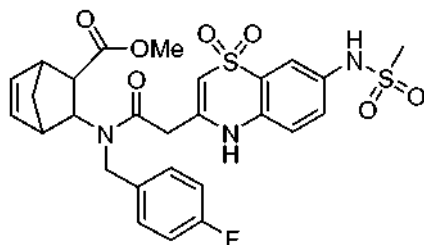
Se disolvió el metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-((3,3-dimetil-butil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico en bruto en etanol (10 ml). A esta solución, se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,399 g, 1,23 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2,5 h. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml) y, tras agitar durante otros 30 min, se añadió más solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (5 ml) sobre la que precipitó el producto. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (5 ml), y después se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida (59 mg, 0,111 mmol, 27,1 % en dos etapas), en forma de un sólido amarillo-castaño. (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,00-1,01 (9H, m), 1,26-1,29 (2H, m), 1,51-1,70 (4H, m), 2,57-2,63 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,10-3,17 (2H, m), 3,24-3,26 (1H, m), 3,35-3,39 (1H, m), 3,39-3,99 (1H, m), 4,90 (0,7H, d, *J* = 16,7 Hz), 5,20 (0,3H, d, *J* = 16,2 Hz), 5,27 (0,7H, d, *J* = 16,9 Hz), 5,73 (0,3H, d, *J* = 16,1 Hz), 6,17-6,22 (1H, m), 6,36-6,39 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,22-7,25 (2H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,67-7,69 (1H, m). LC-MS calc. para C₂₅H₃₁N₃O₆S₂ = 533,17; encontrada = 534,4 [M+H⁺].

Ejemplo 37:

(*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida

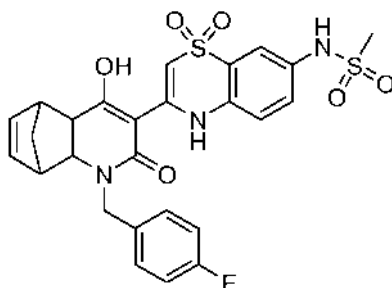


a) Metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-((4-fluoro-bencil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



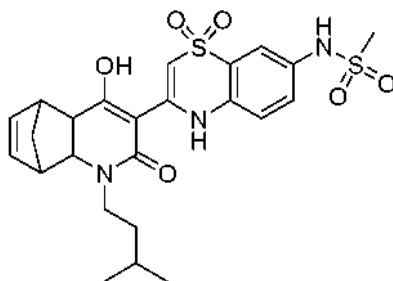
A una solución agitada de metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamin)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (preparado como se describe en Ejemplo 9b, 112,7 mg, 0,410 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 29a, 136 mg, 0,410 mmol), *N*-metilmorfolina (87,1 mg, 0,861 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida (82,3 mg, 0,431 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 90 min, se añadieron solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml) a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto, metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-((4-fluoro-bencil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico, se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS calc. para C₂₇H₂₈FN₃O₇S₂ = 589,14; encontrada = 590,5 [M+H⁺].

c) (*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida

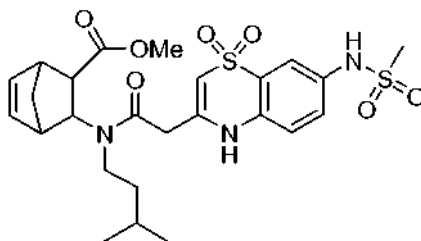


5 Se disolvió el metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[(4-fluoro-bencil)-2-(7-metanesulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico en bruto en etanol. A esta solución, se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,399 g, 1,23 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2,5 h. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml) y, tras agitar durante otros 30 min, se añadió más solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (5 ml) sobre la que precipitó el producto. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (5 ml), y después se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, (*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida (44 mg, 0,079 mmol, 19,3 % en dos etapas) en forma de un sólido de color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,83-0,93 (1H, m), 1,26-1,29 (2H, m), 1,51 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 1,69 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 2,59 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 3,05 (3H, s), 3,09 (1H, s), 3,26 (1H, s), 3,35 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 4,36 (1H, d, *J* = 15,1 Hz), 5,24 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 6,12 (1H, s), 6,33 (1H, s), 7,00-7,04 (2H, m), 7,19-7,26 (3H, m), 7,56 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,68 (1H, s). LC-MS calc. para C₂₆H₂₄FN₃O₆S₂ = 557,11; encontrada = 558,1 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 38:**
(*rac-di-exo*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-7-il]-metanosulfonamida



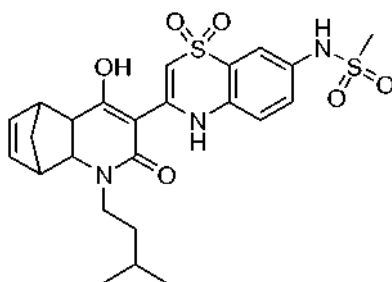
25 a) Metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[[2-(7-metanesulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-3-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



30 A una solución agitada de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(3-metil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (preparado como se describe en Ejemplo 31b, 97,2 mg, 0,410 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (7-metanesulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 29a, 136 mg, 0,410 mmol), *N*-metilmorfolina (87,1 mg, 0,861 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida (82,3 mg, 0,431 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 90 min, se añadieron solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml)

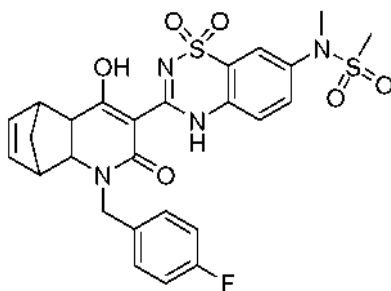
a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto, metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico, se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS calc. para $C_{25}H_{33}N_3O_7S_2$ = 551,18; encontrada = 552,3 [M+H⁺].

b) (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida

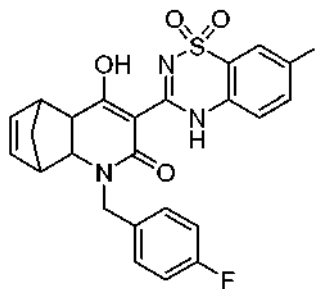


Se disolvió el metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-[[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico en bruto en etanol (10 ml). A esta solución, se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,399 g, 1,23 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2,5 h. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml) y, tras agitar durante otros 30 min, se añadió más solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (5 ml) sobre la que precipitó el producto. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (5 ml), y después se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,4]tiazin-7-il}-metanosulfonamida (48,6 mg, 0,094 mmol, 22,8 % en dos etapas), en forma de un sólido color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,96-1,01 (6H, m), 1,26-1,29 (2H, m), 1,48-1,73 (5H, m), 2,58-2,63 (1H, m), 3,07 (3H, s), 3,08-3,17 (1H, m), 3,25 (1H, s), 3,37-3,40 (1H, m), 3,89-3,97 (1H, m), 4,90 (0,7H, d, *J* = 17,3 Hz), 5,21 (0,3H, d, *J* = 17,4 Hz), 5,28 (0,7H, d, *J* = 16,7 Hz), 5,72 (0,3H, d, *J* = 17,1 Hz), 6,17-6,22 (1H, m), 6,35-6,39 (1H, m), 7,23 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,38 (1H, s), 7,56-7,62 (1H, m), 7,68-7,69 (1H, m). LC-MS calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_6S_2$ = 519,15; encontrada = 520,2 [M+H⁺].

Ejemplo 39: (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-*N*-metil-metanosulfonamida



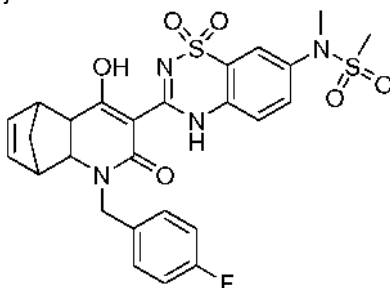
a) (*rac*-*di-exo*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona



A una solución agitada de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(4-fluoro-bencilamin)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (preparado como se describe en Ejemplo 9b, 400 mg, 1,454 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (14 ml) bajo una atmósfera de

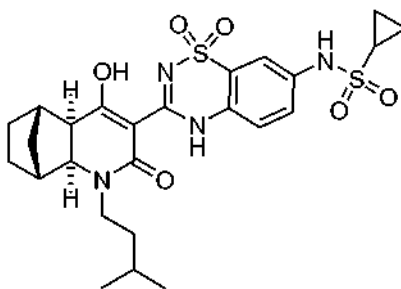
5 nitrógeno, se añadieron ácido (7-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 532,1 mg, 1,454 mmol), *N*-metilmorfolina (309 mg, 3,053 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (292 mg, 1,527 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 4 h, se añadió trietilamina (441 mg, 4,362 mmol), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 25 °C y se siguió agitando durante 16 h. Tras la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml), se formó un precipitado blanco que se recogió por filtración al vacío, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (5 ml), y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, (*rac-di-exo*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona (280,2 mg, 0,474 mmol, 32,6 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,16-1,20 (2H, m), 1,38 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 1,63 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 2,86 (1H, sa), 3,21 (1H, sa), 3,41 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,53 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 5,05 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 6,13-6,16 (1H, m), 6,35-6,37 (1H, m), 7,15 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 7,33-7,38 (3H, m), 7,99-8,01 (1H, m), 8,09 (1H, s). LC-MS calc. para C₂₄H₁₉FIN₃O₄S = 591,01; encontrada = 592,4 [M+H⁺].

15 b) (*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida



20 Se combinaron (*rac-di-exo*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona (0,100 g, 0,1692 mmol), trifosfato de potasio (0,1075 g, 0,5076 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (0,0094 g, 0,1015 mmol), y yoduro de cobre (I) (0,00128 g, 0,0677 mmol). Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhídrica (3 ml), seguida de *N*-metil-metanosulfonamida (0,09223 g, 0,8460 mmol). La solución se desgasificó y se rellenó con nitrógeno. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, obteniéndose un sólido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, (*rac-di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida (0,00105 g, 0,0184 mmol, 10,8 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,27 (3H, s), 1,56 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 1,66 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 2,19 (1H, s), 2,64 (1H, s), 2,75 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 3,19 (1H, sa), 3,39 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 3,44 (1H, sa), 3,75 (1H, s), 4,32 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 5,22 (1H, d, *J* = 14,8 Hz), 6,11-6,13 (1H, m), 6,36-6,38 (1H, m), 6,97 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,04 (2H, t, *J* = 8,6 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,85 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz), 8,22 (1H, s). LC-MS calc. para C₂₆H₂₅FN₄O₆S₂ = 572,12; encontrada = 573,3[M+H⁺].

35 **Ejemplo 40:**
{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

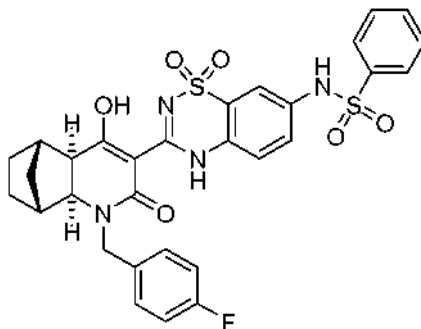


40 Se cargó un matraz de reacción con yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,11 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (14,7 mg, 0,17 mmol), ciclopropanosulfonamida (125 mg, 1,04 mmol), (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 34, 115 mg, 0,21 mmol) y fosfato de potasio (176 mg, 0,83 mmol). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno, y luego se añadió *N,N*-dimetilformamida anhídrica (5 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 100 °C durante 3 h, y después se dejó enfriar hasta 25 °C. Se pasó la mezcla a través de un

tapón de Celite y se enjuagó con metanol al 10 %/diclorometano. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, {3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (25 mg, 0,046 mmol, 22 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0,92-0,98 (10H, m), 1,20-1,64 (9H, m), 2,52 (1H, m), 2,62 (1H, s), 2,68 (1H, m), 3,00 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 3,07 (1H, m), 3,61 (1H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,66 (1H, m), 7,50-7,59 (3H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₃₂N₄O₆S₂ = 548,18; encontrada = 549,4[M+H⁺].

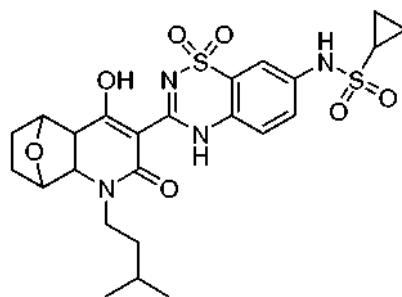
10 **Ejemplo 41:**

***N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-bencenosulfonamida**



15 Se combinaron (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 19, 0,10 g, 0,17 mmol), amida del ácido ciclopropanosulfónico (0,21 mg, 1,36 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (0,02 g, 0,26 mmol), yoduro de cobre (I) (0,03 g, 0,17 mmol) y fosfato de potasio (0,22 g, 1,02 mmol), y se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno (3 veces). Se agitó la reacción a 100 °C durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; metanol al 0-8 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-bencenosulfonamida (0,10 g, 0,16 mmol, 92 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,16-1,19 (3H, m), 1,38-1,57 (5H, m), 2,98 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,51 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,40 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 4,94 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,11-7,15 (1H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 7,39-7,47 (2H, m), 7,54-7,64 (4H, m), 7,74-7,82 (3H, m), 10,74 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₃₀H₂₇FN₄O₆S₂ = 622,69; encontrada = 623,3[M+H⁺].

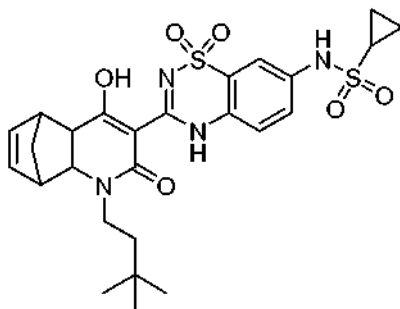
30 **Ejemplo 42:** {3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac*-*di-exo*)-ciclopropanosulfónico



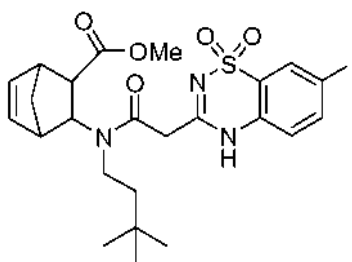
35 Se cargó un matraz de reacción con yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,11 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (14,7 mg, 0,17 mmol), ciclopropanosulfonamida (125 mg, 1,04 mmol), (*rac*-*di-exo*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 33, 115 mg, 0,21 mmol) y fosfato de potasio (175 mg, 0,82 mmol). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno, y luego se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 100 °C durante 5 h, y después se dejó enfriar hasta 25 °C. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y se enjuagó con metanol al 10 %/diclorometano. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al

0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, {3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac*-*di-exo*)-ciclopropanosulfónico (17 mg, 0,031 mmol, 15 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,91-0,96 (10H, m), 1,40-1,76 (7H, m), 2,69 (1H, m), 3,00 (1H, sa), 3,29 (1H, m), 3,84 (2H, m), 4,74 (2H, m), 7,51-7,59 (3H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calculada para C₂₄H₃₀N₄O₇S₂ = 550,16; encontrada = 551,4[M+H⁺].

Ejemplo 43: {3-[3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac*-*di-exo*)-ciclopropanosulfónico

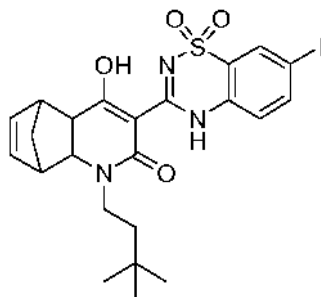


a) Metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-[(3,3-dimetil-butil)-2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico



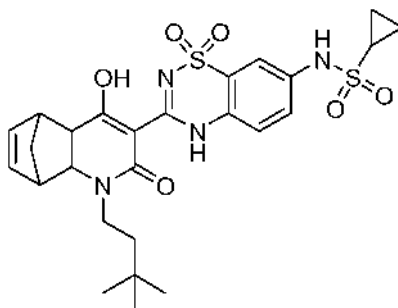
A una solución de metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-(3,3-dimetil-butilamino)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 32a, 227,8 mg, 0,907 mmol) en *N,N*-dimetilformamida, se añadió (3 ml), ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 398,2 mg, 1,088 mmol), y se sometió la mezcla a movimientos vorticiales hasta que todo el material se hubo disuelto por completo. Se añadió una solución 1,0 M de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano (1,179 ml, 1,179 mmol) a la solución anterior y se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se retiró la *N,N*-diciclohexilurea precipitada por filtración a través de Celite, se lavó la torta de filtro con diclorometano (3 x 5 ml), y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla a 1:1 de acetato de etilo y hexanos (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se separaron las capas y se volvieron a extraer las capas acuosas con una mezcla a 1:1 de acetato de etilo y hexanos (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-[(3,3-dimetil-butil)-2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino}-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico, en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS calc. para C₂₄H₃₀I₂N₃O₅S = 599,10; encontrada = 600,3 [M+H⁺].

b) (*rac-di-exo*)-3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona



5 Se disolvió el metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-((3,3-dimetil-butil)-[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo [2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico en bruto (877,2 mg, 0,907 mmol) en etanol (20 ml). A esta solución, se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,176 g, 3,628 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (20 ml) sobre la que el producto comenzó a precipitar. Se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 min antes de que se recogiera el precipitado por filtración al vacío. Se lavó el sólido con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M seguida de agua, y luego se secó al vacío. Después, el sólido resultante se trituró con metanol, se filtró y se secó al vacío. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, (*rac-di-exo*)-3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo [1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo [6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona (154,1 mg, 0,272 mmol, 30 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,01 (9H, s), 1,32-2,00 (4H, m), 2,19 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 2,75 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 3,10-3,52 (4H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 6,17-6,20 (1H, m), 6,40-6,46 (1H, m), 7,01 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,84 (1H, dd, *J*₁ = 8,5 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz), 8,22 (1H, s). LC-MS calc. para C₂₃H₂₆I₂N₃O₄S = 567,07; encontrada = 568,3 [M+H⁺].

20 c) {3-[3-(3,3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico

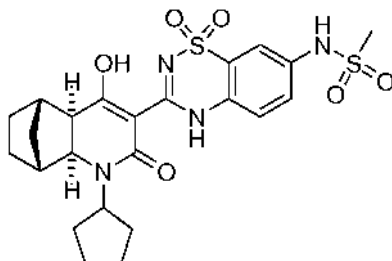


25 Se combinaron (*rac-di-exo*)-3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona (0,155 g, 0,255 mmol), trifosfato de potasio (0,271 g, 1,275 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (0,027 g, 0,306 mmol) and yoduro de cobre (I) (0,024 g, 0,128 mmol). Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (7 ml), seguida de la amida del ácido ciclopropanosulfónico (0,155 g, 1,275 mmol). La solución se desgasificó y se rellenó con nitrógeno. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, obteniéndose un sólido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, {3-[3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico (0,089 g, 0,159 mmol, 62,5 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,00 (9H, s), 1,14-1,21 (2H, m), 1,24-1,37 (2H, m), 1,51-1,63 (2H, m), 2,49-2,61 (1H, m), 2,73-2,76 (1H, m), 3,09-3,16 (1H, m), 3,19-3,25 (1H, m), 3,38-3,46 (2H, m), 3,79-3,88 (1H, m), 6,17-6,19 (1H, m), 6,38-6,40 (1H, m), 7,18-7,25 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,63-7,66 (1H, m), 7,73-7,79 (1H, m). LC-MS (ESI) calculada para C₂₆H₃₂N₄O₆S₂ = 560,18; encontrada = 561,6[M+H⁺].

40

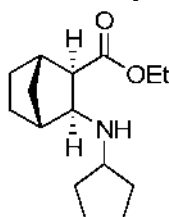
Ejemplo 44:

***N*-[3-(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida**



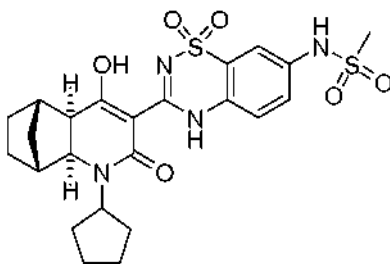
5

a) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-ciclopentilamino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



10 Se añadió ciclopentanona (0,12 ml, 1,38 mmol) a una solución de etiléster de ácido
(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6k, 230 mg,
1,26 mmol) en metanol anhidro (10 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 10 min, se
añadieron ácido acético glacial (0,5 ml) y cianoborohidruro de sodio (260 mg, 3,15 mmol) secuencialmente, y la
mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 min. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de
15 bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución
acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío,
proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido
20 (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-ciclopentilamino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (237 mg, 0,94 mmol, 75 %), en forma de un
aceite amarillo. LC-MS (ESI) calc. para C₁₅H₂₅NO₂ = 251,19; encontrada = 252,0 [M+H⁺].

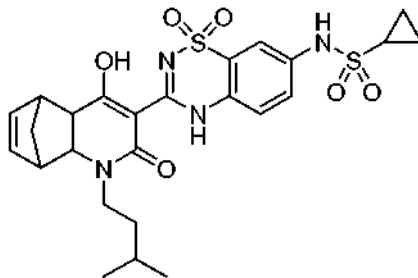
b) *N*-[3-(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



25 A una solución agitada de metiléster de ácido
(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-ciclopentilamino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (150 mg, 0,60 mmol) y ácido
(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en
30 el Ejemplo 1g, 181 mg, 0,54 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron
N-metilmorfolina (0,12 ml, 1,08 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (104 mg, 0,54 mmol)
secuencialmente. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 45 min, se añadió trietilamina (0,25 ml, 1,76 mmol) y la mezcla
resultante se agitó a 50 °C durante 60 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo,
se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato
35 de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C
(2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al
0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado,
N-[3-(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-
benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (80 mg, 0,15 mmol, 26 %), en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H
40 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,20-1,65 (8H, m), 1,75-1,95 (6H, m), 2,42 (1H, s), 2,60 (1H, s), 2,99 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 3,05
(3H, s), 3,60 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 3,93 (1H, m), 7,48-7,58 (3H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₃H₂₈N₄O₆S₂
= 520,15; encontrada = 521,4[M+H⁺].

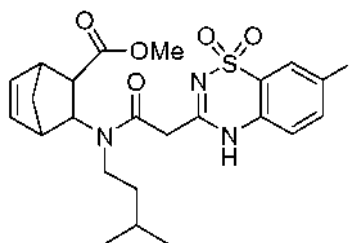
Ejemplo 45:

{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico



5

a) Metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico

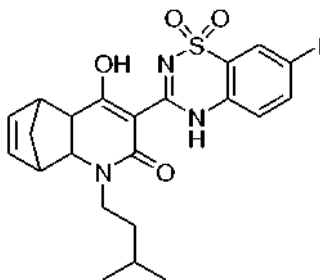


10

A una solución de metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-(3-metil-butilamin)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 31b, 214,8 mg, 0,906 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), se añadió ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. US 2008/0031852, 397,7 mg, 1,087 mmol), y se agitó la mezcla con movimientos vorticiales hasta que todo el material se hubo disuelto por completo. Se añadió una solución 1,0 M de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano (1,178 ml, 1,178 mmol) a la solución anterior y se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se retiró la *N,N*-diciclohexilurea precipitada por filtración sobre Celite, se lavó la torta de filtro con diclorometano (3 x 5 ml), y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla a 1:1 de acetato de etilo y hexanos (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se separaron las capas, y las capas acuosas se volvieron a extraer con una mezcla a 1:1 de acetato de etilo y hexanos (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico, en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS calc. para C₂₃H₂₈I N₃O₅S = 585,08; encontrada = 586,3[M+H⁺].

25

b) (*rac-di-exo*)-6-Hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona



30

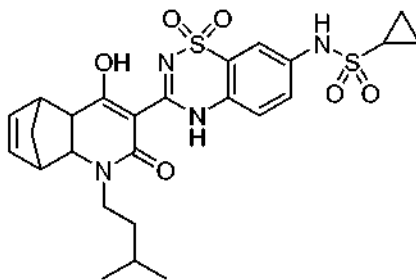
Se disolvió el metiléster de ácido (*rac-di-exo*)-3-[[2-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-(3-metil-butil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxílico en bruto en etanol (20 ml). A esta solución, se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,174 g, 3,624 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (20 ml) sobre la que el producto comenzó a precipitar. Se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 min antes de que se recogiera el precipitado por filtración al vacío. Se lavó el sólido con una

35

solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico seguida de agua y luego se secó al vacío. Después, el sólido resultante se trituró con metanol, se filtró y se secó al vacío. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, (*rac-di-exo*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo

5 [6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona (28,7 mg, 0,0519 mmol, 5,7 % en dos etapas), en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,98 (3H, d, *J* = 3,3 Hz), 0,99 (3H, d, *J* = 2,9 Hz), 1,47-1,68 (6H, m), 2,75 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 3,08-3,32 (2H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,82-3,89 (1H, m), 6,18-6,20 (1H, m), 6,39-6,41 (1H, m), 6,99 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 10,8 Hz), 8,21 (1H, s). LC-MS calc. para C₂₂H₂₄IN₃O₄S = 553,05; encontrada = 554,1[M+H⁺].

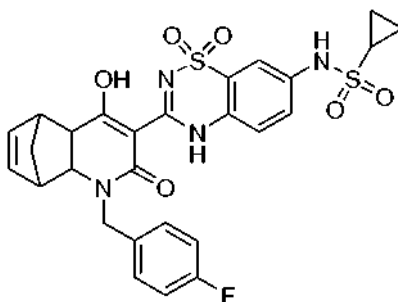
10 c) {3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico



Se combinaron (*rac-di-exo*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona (0,029 g, 0,052 mmol), trifosfato de potasio (0,055 g, 0,259 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (0,006 g, 0,062 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,005 g, 0,026 mmol). Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (7 ml) seguida de amida del ácido ciclopropanosulfónico (0,031 g, 0,259 mmol). La solución se desgasificó y se rellenó con nitrógeno. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, obteniéndose un sólido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, {3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico (0,009 g, 0,016 mmol, 31,6 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,98-1,08 (6H, m), 1,17-1,26 (3H, m), 1,52-1,73 (4H, m), 2,48-2,62 (2H, m), 2,75-2,77 (1H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,83-3,91 (1H, m), 6,19 (1H, dd, *J*₁ = 5,5 Hz, *J*₂ = 3,1 Hz), 6,40 (1H, dd, *J*₁ = 5,4 Hz, *J*₂ = 4,0 Hz), 7,01 (1H, s), 7,24 (1H, t, *J* = 7,1 Hz), 7,63-7,65 (1H, m), 7,70-7,73 (1H, m). LC-MS (ESI) calculada para C₂₅H₃₀N₄O₆S₂ = 546,16; encontrada = 547,4[M+H⁺].

Ejemplo 46:

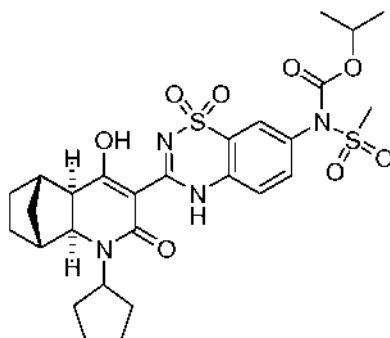
30 {3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico



Se combinaron (*rac-di-exo*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo [6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 39a, 0,169 g, 0,285 mmol), trifosfato de potasio (0,303 g, 1,426 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (0,031 g, 0,342 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,027 g, 0,146 mmol). Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidra (7 ml) seguida por amida del ácido ciclopropanosulfónico (0,173 g, 1,426 mmol). La solución se desgasificó y se rellenó con nitrógeno. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, obteniéndose un sólido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, {3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo [1,2,4]tiadiazin-7-il}-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico (0,093 g, 0,159 mmol, 55,8 %), en forma de un

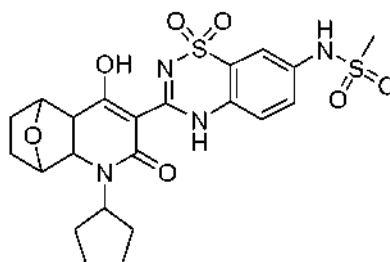
sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,97-1,04 (2H, m), 1,14-1,20 (2H, m), 1,53 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 1,66 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 2,48-2,61 (2H, m), 2,74 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 3,37-3,41 (2H, m), 4,32 (1H, d, $J = 15,3$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 14,8$ Hz), 6,09-6,11 (1H, m), 6,33-6,36 (1H, m), 7,02 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,16-7,23 (3H, m), 7,63 (1H, dd, $J_1 = 9,3$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,04 (1H, s). LC-MS (ESI) calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}_2 = 584,12$; encontrada = $585,2[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 47: Carbamato de N -[3-(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-(3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida- N -isopropilo

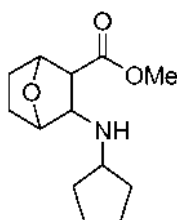


Se disolvió N -[3-(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-(3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 44, 48,5 mg, 0,093 mmol) en piridina anhidra (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (0,46 ml, 0,46 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 15 min, la LC-MS mostró la finalización de la reacción. Se inactivó la reacción con metanol (1 ml) y se concentró la mezcla resultante al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], dando el producto deseado, carbamato de N -[3-(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-(3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida- N -isopropilo (15 mg, 0,025 mmol, 27 %), en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,19 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,30-1,65 (8H, m), 1,75-1,95 (6H, m), 2,43 (1H, m), 2,61 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,95 (1H, m), 4,94 (1H, m), 7,57 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,8$; 1,6 Hz), 7,97 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2 = 606,16$; encontrada = $607,3[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 48: (*rac*-*di*-*exo*)- N -[3-(3-Ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

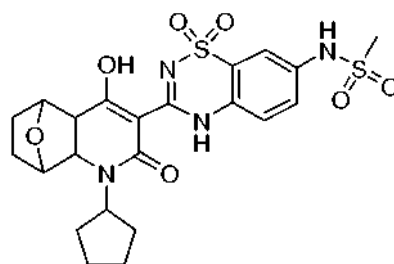


a) Metiléster de ácido (*rac*-*di*-*exo*)-3-ciclopentilamino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



Se añadió ciclopentanona (0,56 ml, 6,37 mmol) a una solución de metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-amino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 8a, 1,10 g, 6,37 mmol) en metanol anhidro (15 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 20 min, se añadieron ácido acético glacial (0,75 ml) y cianoborohidruro de sodio (1,0 g, 15,92 mmol) secuencialmente, y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-ciclopentilamino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,06 g, 4,43 mmol, 70 %), en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI) calc. para C₁₃H₂₁NO₃ = 239,15; encontrada = 240,2[M+H⁺].

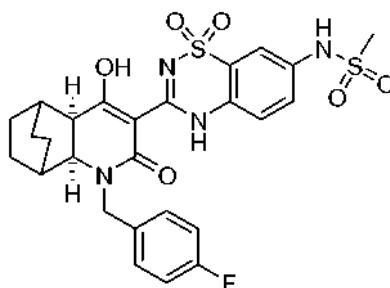
b) (*rac*-*di-exo*)-*N*-[3-(3-Ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



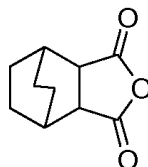
A una solución agitada de metiléster de ácido (*rac*-*di-exo*)-3-ciclopentilamino-7-oxa-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (170 mg, 0,71 mmol) y ácido (7-metanosulfonilamin-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 197 mg, 0,60 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron *N*-metilmorfolina (0,132 ml, 1,20 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,60 mmol) secuencialmente. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h, se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 25 °C, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, (*rac*-*di-exo*)-*N*-[3-(3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (120 mg, 0,23 mmol, 38 %), en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,48-1,96 (12H, m), 3,05 (3H, s), 3,30 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 3,89 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,13 (1H, m), 4,57 (1H, s), 4,74 (1H, s), 7,49-7,58 (3H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₂H₂₆N₄O₇S₂ = 522,12; encontrada = 523,4[M+H⁺].

Ejemplo 49:

N-{3-[(2*S*,7*R*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

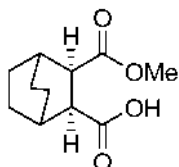


a) 4-Oxa-triciclo[5.2.2.0^{2,6}]undecan-3,5-diona



Se disolvió 4-oxa-triciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-eno-3,5-diona (4,00 g, 22,45 mmol) en acetato de etilo (100 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (400 mg). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando un aceite transparente espeso. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, 4-oxa-triciclo[5.2.2.0^{2,6}]undecan-3,5-diona (2,92 g, 16,20 mmol, 72 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,55-1,64 (6H, m), 1,76 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 2,25 (2H, s), 3,11 (2H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₁₀H₁₂O₃ = 180,20; encontrada = 181,0 [M+H⁺].

10 b) Monometiléster de ácido (2*S*,3*R*)-biciclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboxílico

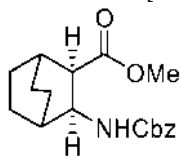


15 Se disolvió 4-oxa-triciclo[5.2.2.0^{2,6}]undecan-3,5-diona (0,90 g, 4,99 mmol) en tolueno (50 ml) y tetracloruro de carbono (50 ml). Se añadió quinina (1,78 g, 5,49 mmol) y la mezcla se enfrió hasta -55 °C. Se añadió metanol (0,61 ml, 14,97 mmol) gota a gota a la mezcla anterior. Se agitó la reacción a -55 °C durante 18 h. La reacción se calentó hasta 25 °C y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 40 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite transparente.

20 La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-50 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, monometiléster de ácido (2*S*,3*R*)-biciclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboxílico (1,10 g, 5,18 mmol, 92 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,31 (2H, dd, *J*₁ = 20,0 Hz, *J*₂ = 12,4 Hz), 1,52-1,54 (4H, m), 1,63 (1H, t, *J* = 10,4 Hz), 1,75 (1H, t, *J* = 9,6 Hz), 1,87 (2H, sa), 2,84 (2H, dd, *J*₁ = 29,6 Hz, *J*₂ = 10,8 Hz), 3,52 (3H, s), 12,01 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₁₁H₁₆O₄ = 212,24; encontrada = 213,1 [M+H⁺].

25

c) Metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-benciloxycarbonilamino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico

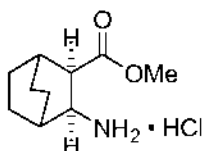


30 Se disolvió monometiléster de ácido (2*S*,3*R*)-biciclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboxílico (1,01 g, 4,76 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (1,99 ml, 14,28 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (0,91 ml, 9,52 mmol) con agitación vigorosa. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (0,93 g, 14,28 mmol) en agua (5 ml) y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min.

35 Se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (50 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite transparente. Se disolvió el aceite en benceno anhidro (10 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta 25 °C se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite ligeramente amarillo. Se disolvió el aceite en diclorometano (10 ml) y alcohol bencílico (0,54 ml, 5,24 mmol), seguidos de trietilamina (1,33 ml, 9,52 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-benciloxycarbonilamino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,58 g, 1,83 mmol, 38 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,18-1,28 (2H, m), 1,42-1,50 (5H, m), 1,73-1,96 (3H, m), 2,88 (1H, d, *J*₁ = 5,6 Hz), 3,27 (1H, s), 3,42 (3H, s), 4,00-4,04 (1H, m), 4,97 (2H, dd, *J*₁ = 46,4 Hz, *J*₂ = 12,8 Hz), 7,06 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,24-7,34 (4H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₈H₂₃NO₄ = 317,38; encontrada = 317,9 [M+H⁺].

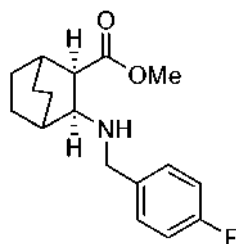
45

50 d) Clorhidrato de metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-amino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico



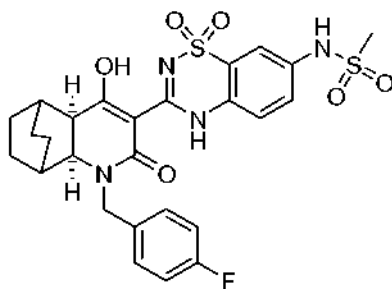
Se disolvió metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-benciloxycarbonilamino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,57 g, 1,79 mmol) en acetato de etilo (20 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (60 mg). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando un aceite transparente espeso. Se disolvió el aceite en éter dietílico (6 ml) y se añadió gota a gota con agitación vigorosa a una mezcla de solución 4,0 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,02 ml) y éter dietílico (10 ml). El producto deseado comenzó a precipitar en forma de un sólido blanco. Se agitó la mezcla durante 20 min. Se recogió el precipitado por filtración al vacío, se lavó con más éter dietílico (5 ml). Se secó el sólido adicionalmente al vacío durante 1 h, proporcionando el producto deseado, clorhidrato de metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-amino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,33 g, 1,50 mmol, 84 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,38 (2H, dd, *J*₁ = 21,2 Hz, *J*₂ = 13,6 Hz), 1,55-1,63 (5H, m), 1,76-1,89 (3H, m), 3,02 (1H, dd, *J*₁ = 10,0 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 3,47 (1H, sa), 3,65 (3H, s), 7,97 (3H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₁₀H₁₇NO₂ = (amina libre) 183,25; encontrada = 184,2 [M+H⁺].

e) Metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico



Se disolvió clorhidrato de metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-amino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,34 g, 1,54 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió acetato de sodio (0,25 g, 3,08 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,34 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,16 ml, 1,54 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,19 g, 3,08 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,32 g, 1,11 mmol, 72 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₂₂FNO₂ = 291,36; encontrada = 292,2[M+H⁺].

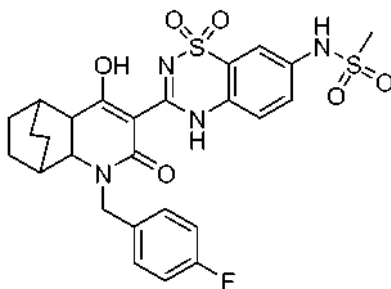
f) *N*-{3-[(2*S*,7*R*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida



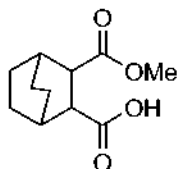
Se disolvió metiléster de ácido (2*R*,3*S*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (93 mg, 0,32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 107 mg, 0,32 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (74 μl, 0,67 mmol). Se agitó la mezcla hasta que todo se hubo disuelto, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (65 mg, 0,34 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite dorado. Se disolvió el aceite en etanol (5 ml). Se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,36 ml, 0,96 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml), solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite transparente. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, *N*-{3-[(2*S*,7*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-

1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (0,11 g, 0,19 mmol, 59 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,39 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,54-1,59 (8H, m), 1,91 (1H, s), 2,14 (1H, s), 3,06 (3H, s), 3,75 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 4,28 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 10,18 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}_2 = 574,64$; encontrada = 575,1 [$\text{M}+\text{H}^+$], p.f. = 203,8-205,7 °C. ee = 94,4 % [análisis de HPLC: Chiralpak AS-RH 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, 0,8 ml/min, 310 nm].

Ejemplo 50: *cis-N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0 2,7]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida

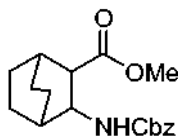


a) Monometiléster de ácido *cis*-biciclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboxílico



Se disolvió 4-oxa-triciclo[5.2.2.0 2,6]undec-8-en-3,5-diona (1,00 g, 5,61 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (100 mg). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y el filtrado se dejó reposar a 25 °C durante 72 h. Después, se concentró la solución al vacío, dando un aceite transparente. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-60 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, monometiléster de ácido *cis*-biciclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboxílico (1,10 g, 5,18 mmol, 92 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,31 (2H, dd, $J_1 = 20,0$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz), 1,52-1,54 (4H, m), 1,63 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 1,75 (1H, t, $J = 9,6$ Hz), 1,87 (2H, sa), 2,84 (2H, dd, $J_1 = 29,6$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz), 3,52 (3H, s), 12,01 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4 = 212,24$; encontrada = 213,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

b) Metiléster de ácido *cis*-3-benciloxycarbonilamino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico

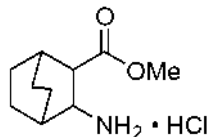


Se disolvió monometiléster de ácido *cis*-biciclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboxílico (1,09 g, 5,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (2,15 ml, 15,42 mmol), seguida de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (0,98 ml, 10,28 mmol) con agitación vigorosa. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (1,00 g, 15,42 mmol) en agua (7 ml) y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min. Se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (70 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (70 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío, dando un aceite transparente. Se disolvió el aceite en benceno anhidro (10 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta 25 °C se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite ligeramente amarillo. Se disolvió el aceite en diclorometano (7 ml) y alcohol bencílico (0,58 ml, 5,65 mmol), seguidos de trietilamina (1,43 ml, 10,28 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, metiléster de ácido *cis*-3-benciloxycarbonilamino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (1,32 g, 4,16 mmol, 81 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,18-1,28 (2H, m), 1,42-1,50 (5H, m), 1,73-1,96 (3H, m), 2,88 (1H, d, J_1

= 5,6 Hz), 3,27 (1H, s), 3,42 (3H, s), 4,00-4,04 (1H, m), 4,97 (2H, dd, $J_1 = 46,4$ Hz, $J_2 = 12,8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,24-7,34 (4H, m). LC-MS (ESI) calc. para $C_{18}H_{23}NO_4 = 317,38$; encontrada = 317,92 $[M+H]^+$.

c) Clorhidrato de metiléster de ácido *cis*-3-amino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico

5



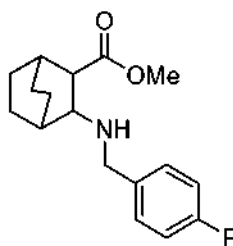
Se disolvió metiléster de ácido *cis*-3-benciloxycarbonilamino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,67 g, 2,11 mmol) en acetato de etilo (10 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 5 % (97 mg). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando un aceite transparente espeso. Se disolvió el aceite en éter dietílico (6,7 ml) y se añadió gota a gota, con agitación vigorosa, a una mezcla de solución 4,0 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1,2 ml) en éter dietílico (12 ml). El producto deseado comenzó a precipitar en forma de un sólido blanco. Se agitó la mezcla durante 20 min. Se recogió el precipitado por filtración al vacío, se lavó con más éter dietílico (5 ml). Se secó el sólido adicionalmente al vacío durante 1 h, dando el producto deseado, clorhidrato de metiléster de ácido *cis*-3-amino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,35 g, 1,59 mmol, 75 %), en forma de un polvo blanco. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,38 (2H, dd, $J_1 = 21,2$ Hz, $J_2 = 13,6$ Hz), 1,55-1,63 (5H, m), 1,76-1,89 (3H, m), 3,02 (1H, dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 3,47 (1H, sa), 3,65 (3H, s), 7,97 (3H, s). LC-MS (ESI) calc. para $C_{10}H_{17}NO_2 =$ (amina libre) 183,25; encontrada = 184,05 $[M+H]^+$.

10

15

20

d) Metiléster de ácido *cis*-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico



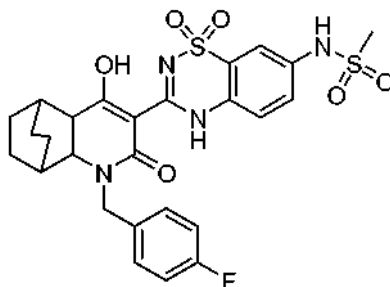
Se disolvió clorhidrato de metiléster de ácido *cis*-3-amino-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,34 g, 1,55 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió acetato de sodio (0,25 g, 3,10 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,34 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,17 ml, 1,55 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,20 g, 3,10 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), solución acuosa saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, metiléster de ácido *cis*-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,34 g, 1,17 mmol, 75 %), en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para $C_{17}H_{22}FNO_2 = 291,36$; encontrada = 292,18 $[M+H]^+$.

25

30

d) *cis*-N-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida

35



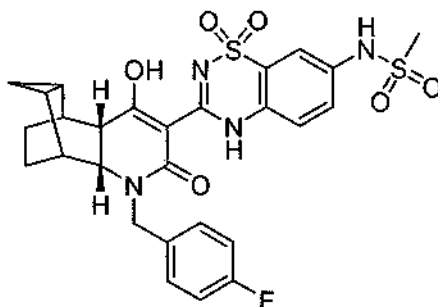
Se disolvió metiléster de ácido *cis*-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.2]octan-2-carboxílico (0,20 g, 0,69 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (8 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,23 g, 0,69 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,16 ml, 1,45 mmol). Se agitó la mezcla hasta que

40

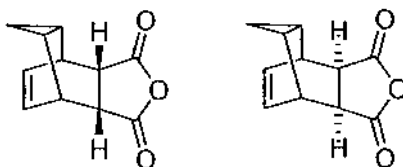
todo se disolvió, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,14 g, 0,72 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se añadió trietilamina (0,29 ml, 2,07 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 50 ml), solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, *cis-N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,30 g, 0,52 mmol, 76 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,39 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 1,54-1,59 (8H, m), 1,91 (1H, s), 2,14 (1H, s), 3,06 (3H, s), 3,75 (1H, d, *J* = 11,6 Hz), 4,28 (1H, d, *J* = 15,2 Hz), 5,03 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,50-7,60 (3H, m), 10,18 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₆H₂₇FN₄O₆S₂ = 574,64; encontrada = 575,4 [M+H⁺]. p.f. = 203,8-205,7 °C. Anal. calc. para C₂₆H₂₇FN₄O₆S₂ · 0,4 PhMe = C: 56,57; H: 4,98; N: 9,16; encontrado = C: 57,09; H: 5,08; N: 9,38.

15 Ejemplo 51:

rac-N-{3-[(1*R*,2*R*,7*S*,8*S*,9*S*,11*R*)-3-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidroxi-4-oxo-3-azatetraciclo[6.3.2.0^{2,7}0^{9,11}]tridec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-4*H*-1λ⁶-2,4-benzotiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

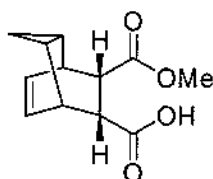


- 20 a) *rac*-(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,8*S*,10*R*)-4-Oxatetraciclo[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]dodec-11-en-3,5-diona y
rac-(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,8*S*,10*R*)-4-oxatetraciclo[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]dodec-1-en-3,5-diona



- 25 Se disolvió parcialmente furan-2,5-diona (5,32 g, 54,26 mmol) en xileno (100 ml). Se añadió ciclohepta-1,3,5-trieno (5 g, 54,26 mmol). Se agitó la reacción a 144 °C durante 5 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta 25 °C y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato al 0-20 % en hexanos) proporcionó los productos deseados, *rac*-(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,8*S*,10*R*)-4-oxatetraciclo[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]dodec-11-en-3,5-diona (7,46 g, 39,22 mmol, 72 %) y *rac*-(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,8*S*,10*R*)-4-oxatetraciclo[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]dodec-1-en-3,5-diona (0,88 g, 4,63 mmol, 8 %), en forma de sólidos blancos. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: *exo*: 0,27-0,42 (2H, m), 1,11-1,15 (2H, m), 3,25 (2H, t, *J* = 1,6 Hz), 3,46-3,50 (2H, m), 5,89 (2H, dd, *J*₁ = 4,8 Hz, *J*₂ = 3,2 Hz); *endo*: 0,14-0,26 (2H, m), 1,12-1,16 (2H, m), 3,09 (2H, s), 3,40-3,44 (2H, m), 5,94 (2H, dd, *J*₁ = 4,8 Hz, *J*₂ = 3,2 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₁₁H₁₀O₃ = 190,20; encontrada = *exo* 191,0; *endo* 191,3 [M+H⁺].

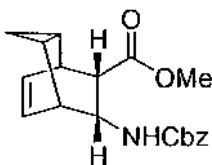
- 35 b) Ácido *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-7-(metoxicarbonil)triciclo[3,2,2,0^{2,4}]non-8-en-6-carboxílico



- 40 Se disolvió *rac*-(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,8*S*,10*R*)-4-oxatetraciclo[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]dodec-11-en-3,5-diona (1,00 g, 5,26 mmol) en metanol (20 ml). Se agitó la reacción a 25 °C durante 72 h. Se concentró la mezcla al vacío, dando un aceite transparente. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-60 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, ácido

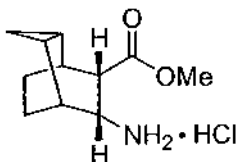
rac-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-7-(metoxicarbonil)tricciclo[3,2,2,0^{2,4}]non-8-en-6-carboxílico (1,11 g, 5,00 mmol, 95 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,01-0,10 (2H, m), 0,93-1,02 (2H, m), 2,98-3,05 (4H, m), 3,45 (3H, s), 5,68-5,77 (2H, m), 11,94 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₁₂H₁₄O₄ = 222,24; encontrada = 223,2 [M+H⁺].

5 c) *rac*-Metil-(1*R*,2*R*, 4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-[[benciloxi]carbonil]amino}tricciclo-[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxilato



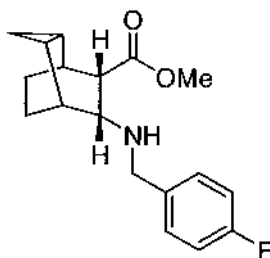
10 Se disolvió ácido *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-7-(metoxicarbonil)tricciclo[3,2,2,0^{2,4}]non-8-en-6-carboxílico (0,78 g, 3,53 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Se desgasificó el matraz y se llenó con nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (1,48 ml, 10,59 mmol), seguida de la adición gota a gota de clorocarbonato de etilo (0,67 ml, 7,06 mmol) con agitación vigorosa. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (0,69 g, 10,59 mmol) en agua (5 ml), y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min. Se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (70 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (70 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml), solución acuosa saturada de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite transparente. Se disolvió el aceite en benceno anhidro (10 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta 25 °C se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite ligeramente amarillo. Se disolvió el aceite en diclorometano (10 ml) y alcohol bencilico (0,40 ml, 3,88 mmol), seguidos de trietilamina (0,98 ml, 7,06 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, *rac*-metil-(1*R*,2*R*, 4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-[[benciloxi]carbonil]amino}tricciclo-[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxilato (0,62 g, 1,89 mmol, 54 %) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,17-0,22 (2H, m), 0,90-1,05 (2H, m), 2,98-3,14 (3H, m), 3,48 (3H, s), 4,38-4,43 (1H, m), 5,00-5,12 (2H, m), 5,77 (1H, t, *J* = 12 Hz), 6,05 (1H, t, *J* = 72 Hz), 7,29-7,37 (5H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₉H₂₁NO₄ = 327,37; encontrada = 328,3 [M+H⁺].

30 d) Clorhidrato de *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-aminotriciclo[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato



35 Se disolvió *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-[[benciloxi]carbonil]amino}tricciclo-[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxilato (0,61 g, 1,85 mmol) en acetato de etilo (10 ml). Se añadió 5% de paladio sobre carbono (0,10 g). Se desgasificó el matraz y se relleno con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando un aceite transparente espeso. Se disolvió el aceite en éter dietílico (6 ml) y se añadió gota a gota, con agitación vigorosa, a una mezcla de una solución 4,0 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,93 ml) en éter dietílico (11 ml). Se concentró la mezcla y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, clorhidrato de *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-aminotriciclo[3,2,2,0^{2,4}]nonan-6-carboxilato (0,43 g, 1,85 mmol, 100 %), en forma de una goma pegajosa. LC-MS (ESI) calc. para C₁₁H₁₇NO₂ = (amina libre) 195,26; encontrada = 196,5 [M+H⁺].

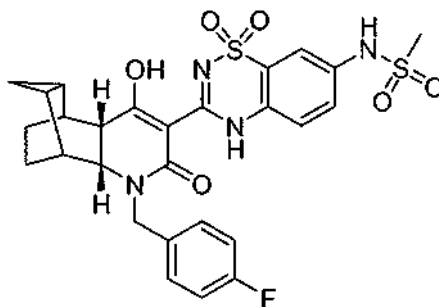
e) *rac*-Metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-[[4-fluorofenil]metil]amino}tricciclo-[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato



45

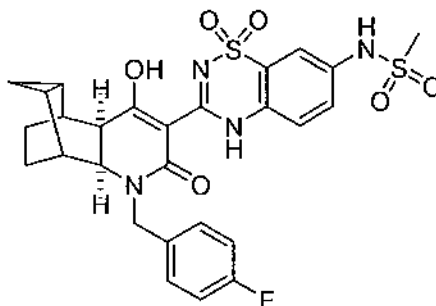
Se disolvió clorhidrato de *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-aminotriciclo[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato (0,43 g, 1,85 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió acetato de sodio (0,30 g, 3,70 mmol) seguido de tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,40 g) y 4-fluoro-benzaldehído (0,20 ml, 1,85 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,23 g, 3,70 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-[(4-fluorofenil)metil]amino}triciclo-[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato en forma de un aceite transparente. LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₂₂FNO₂ = 291,36; encontrada = 292,2 [M+H⁺].

f) *rac*-*N*-{3-[(1*R*,2*R*,7*S*,8*S*,9*S*,11*R*)-3-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidroxi-4-oxo-3-azatetraciclo[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]tridec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-4*H*-1λ⁶,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida

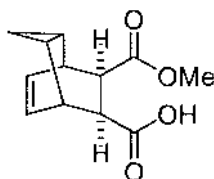


Se disolvió *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*R*)-7-[(4-fluorofenil)metil]amino}triciclo-[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato (0,15 g, 0,49 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (8 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,16 g, 0,49 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,11 ml, 1,03 mmol). Se agitó la mezcla hasta que todo se hubo disuelto, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida (0,10 g, 0,51 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se añadió trietilamina (0,20 ml, 1,47 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 50 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, *rac*-*N*-{3-[(1*R*,2*R*,7*S*,8*S*,9*S*,11*R*)-3-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-4-oxo-3-azatetraciclo[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]tridec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-4*H*-1λ⁶,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida (0,23 g, 0,40 mmol, 82 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,44-1,28 (10H, m), 2,29 (1H, sa), 3,06 (3H, s), 3,82 (1H, d, *J* = 11,6 Hz), 4,40 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,98 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,12-7,60 (7H, m), 10,19 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₇H₂₇FN₄O₆S₂ = 586,65; encontrada = 587,5 [M+H⁺].

Ejemplo 52: *rac*-*N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,9*S*,11*R*)-3-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidroxi-4-oxo-3-azatetraciclo[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]trideca-5,12-dien-5-il]-1,1-dioxo-4*H*-1λ⁶,2,4-benzotiadiazin-7-il}metanosulfonamida

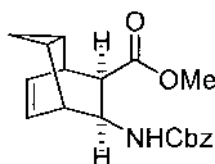


a) Ácido *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-7-(metoxicarbonil)tríciclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxílico



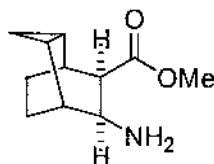
Se disolvió *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*,7*S*,8*S*,10*R*)-4-oxatetracíclo[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]dodec-11-en-3,5-diona (preparado como se describe en el Ejemplo 51a, 0,86 g, 4,50 mmol) en metanol (20 ml). Se agitó la reacción a 25 °C durante 72 h. Se concentró la mezcla, dando un aceite transparente. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-60 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, ácido *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-7-(metoxicarbonil)tríciclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxílico (0,94 g, 4,23 mmol, 94 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,06-0,17 (2H, m), 1,26-1,38 (2H, m), 2,74-2,85 (2H, m), 3,15-3,19 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,85-5,86 (2H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₂H₁₄O₄ = 222,24; encontrada = 223,5 [M+H⁺].

b) *rac*-Metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-[(benciloxi)carbonil]amino }tríciclo-[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxilato



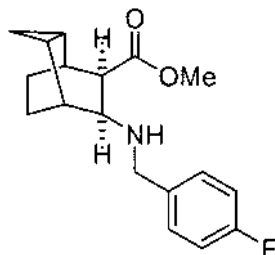
Se disolvió ácido *rac*-(1*S*,2*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-7-(metoxicarbonil)tríciclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxílico (0,68 g, 3,07 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (1,28 ml, 9,21 mmol), seguida de la adición gota a gota de clorofornio de etilo (0,58 ml, 6,14 mmol) con agitación vigorosa. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se disolvió azida de sodio (0,60 g, 9,21 mmol) en agua (5 ml) y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min. Se retiró el baño de hielo. Se calentó la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla en agua (70 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (70 ml). Se lavó la capa orgánica adicionalmente con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, dando un aceite transparente. Se disolvió el aceite en benceno anhidro (10 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta 25 °C se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite ligeramente amarillo. Se disolvió el aceite en diclorometano (10 ml) y alcohol bencílico (0,35 ml, 3,38 mmol) seguido por trietilamina (0,86 ml, 6,14 mmol). Se sometió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-[(benciloxi)carbonil]amino}tríciclo-[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxilato (0,36 g, 1,10 mmol, 36 %) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,11-0,19 (2H, m), 0,13-1,34 (2H, m), 2,77-3,03 (3H, m), 3,62 (3H, s), 4,01-4,07 (1H, m), 5,07-5,14 (2H, m), 5,79-5,85 (2H, m), 7,30-7,38 (5H, m). LC-MS (ESI) calc. para C₁₉H₂₁NO₄ = 327,37; encontrada = 328,3 [M+H⁺].

c) *rac*-Metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-aminotricíclo[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato



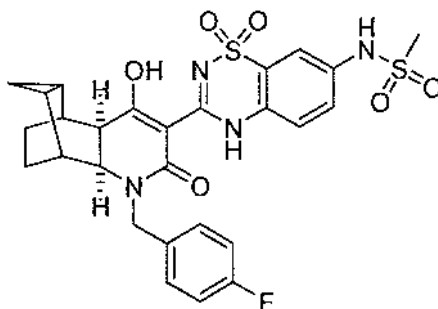
Se disolvió *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-[(benciloxi)carbonil]amino}tríciclo-[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carboxilato (0,35 g, 1,07 mmol) en acetato de etilo (10 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 5 % (0,04 g). Se desgasificó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la mezcla a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-aminotricíclo[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato, en forma de un aceite transparente espeso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₁₁H₁₇NO₂ = (amina libre) 195,26; encontrada = 196,3 [M+H⁺].

d) *rac*-Metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-[[4-fluorofenil]metil]amino]tricyclo-[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato



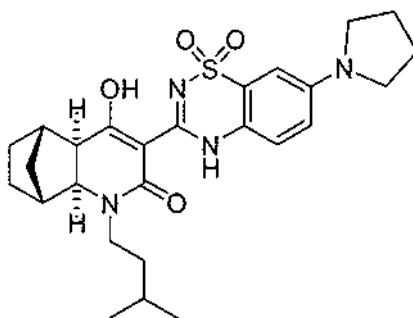
Se disolvió el *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-aminotriciclo[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato en bruto en metanol (10 ml). Se añadió ácido acético (0,12 ml, 2,14 mmol) seguido de 4-fluoro-benzaldehído (0,12 ml, 1,07 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,14 g, 2,14 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Tras agitar, se pasaron las dos capas a través de un tapón de Celite. Se lavó la capa orgánica adicionalmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-[[4-fluorofenil]metil]amino]tricyclo-[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato, en forma de un aceite transparente, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₁₇H₂₂FNO₂ = 291,36; encontrada = 292,0 [M+H⁺].

e) *rac*-*N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,9*S*,11*R*)-3-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidroxi-4-oxo-3-azatetracyclo[6.3.2.0^{2,7}0^{9,11}]trideca-5,12-dien-5-il]-1,1-dioxo-4*H*-1λ⁶-2,4-benzotiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



Se disolvió el *rac*-metil-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-7-[[4-fluorofenil]metil]amino]tricyclo-[3.2.2.0^{2,4}]nonan-6-carboxilato en bruto en *N,N*-dimetilformamida anhidra (8 ml). Se añadió ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,22 g, 0,66 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,15 ml, 1,39 mmol). Se agitó la mezcla hasta que todo se disolvió, aproximadamente 5 min. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,13 g, 0,69 mmol) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se añadió trietilamina (0,28 ml, 1,98 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se diluyó la solución con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (2 x 50 ml), solución acuosa saturada de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite dorado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, *rac*-*N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,9*S*,11*R*)-3-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidroxi-4-oxo-3-azatetracyclo[6.3.2.0^{2,7}0^{9,11}]trideca-5,12-dien-5-il]-1,1-dioxo-4*H*-1λ⁶-2,4-benzotiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,50 g, 0,86 mmol, 80 % en tres etapas), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,33-1,34 (10H, m), 2,30 (1H, sa), 3,06 (3H, s), 3,81 (1H, d, *J* = 11,2 Hz), 4,48 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 4,98 (1H, d, *J* = 14,8 Hz), 7,13-7,60 (7H, m), 10,19 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₇H₂₇FN₄O₆S₂ = 586,65; encontrada = 587,3 [M+H⁺].

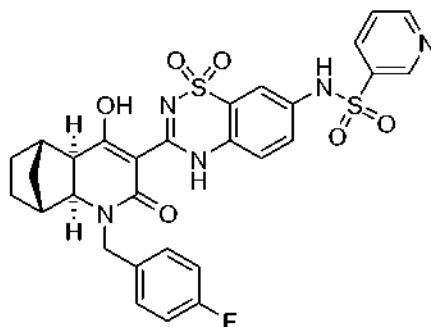
Ejemplo 53: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-Dioxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-hidroxi-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



5 Se introdujeron pirrolidina (15 µl, 0,180 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (3,2 mg, 0,018 mmol), yoduro de cobre (I) (3,4 mg, 0,018 mmol) y fosfato de potasio (57,3 mg, 0,270 mmol) en un matraz bajo una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 34, 50 mg, 0,090 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), y se añadió a la mezcla anterior. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 26 h. Se añadieron más pirrolidina (50 µl, 0,60 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (10 mg, 0,056 mmol) y yoduro de cobre (I) (15 mg, 0,079 mmol), y se agitó la mezcla a 80 °C durante otras 16 h hasta que el análisis de LC-MS indicó la finalización de la reacción. Se repitió la reacción a la misma escala como se describe anteriormente y, tras agitar a 80 °C durante 24 h, se añadieron más pirrolidina (50 µl, 0,60 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (10 mg, 0,056 mmol) y yoduro de cobre (15 mg, 0,079 mmol), y se agitó la mezcla a 80 °C durante otras 18 h hasta que el análisis LC-MS indicó la finalización de la reacción. Se combinaron ambos lotes y se filtraron a través de un tapón de Celite. La torta del filtro se lavó con metanol al 10 % en diclorometano (2 x 2 ml) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 µ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], dando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-hidroxi-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (36,7 mg, 0,074 mmol, 40,9 %), en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,92 (6H, d, *J* = 5,5 Hz), 1,21-1,60 (9H, m), 1,96-1,99 (4H, m), 2,52-2,52 (1H, m), 2,62-2,65 (1H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,27-3,30 (4H, m), 3,60-3,71 (2H, m), 6,71 (1H, d, *J* = 23 Hz), 6,90 (1H, dd, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 2,7 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 9,5 Hz). LC-MS (ESI) calculada para C₂₆H₃₄N₄O₄S = 498,23; encontrada = 499,4 [M+H⁺]. Análisis calculado para C₂₆H₃₄N₄O₄S • 0,5 H₂O = C: 61,51; H: 6,95; N: 11,04; encontrado: C: 61,45; H: 6,74; N: 10,91.

Ejemplo 54:

30 {3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido piridin-3-sulfónico



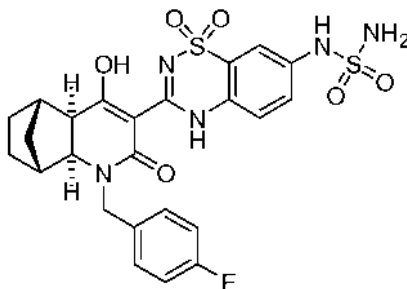
35 Se combinaron (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 19, 100 mg, 0,17 mmol), amida del ácido piridin-3-sulfónico (81 mg, 0,51 mmol), sarcosina (*N*-metil-glicina) (23 mg, 0,26 mmol), yoduro de cobre (I) (33 mg, 0,17 mmol) y fosfato de potasio (216 mg, 1,02 mmol), y se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenó con nitrógeno (3 veces). Se agitó la reacción a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; metanol al 0-8 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, {3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-amida del ácido piridin-3-sulfónico (56 mg, 0,09 mmol, 54 %), en forma de un polvo blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,38-1,58 (6H, m), 2,61 (1H, s), 3,00 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,52 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,94 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 7,13 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,29-7,32 (2H, m), 7,42-7,50 (3H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 8,11 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,79 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 8,87 (1H, s), 10,94 (1H, s), 13,99 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S}_2 = 623,68$; encontrada = 624,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

5

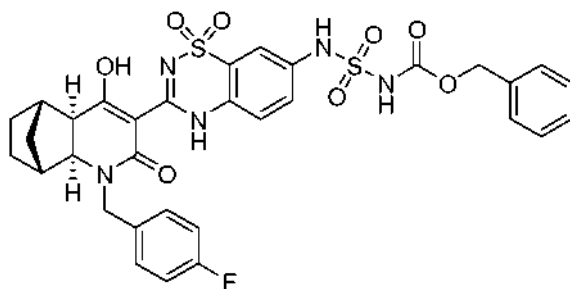
Ejemplo 55:

(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-sulfamida



10

a) Bencil-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-sulfamoil]carbamato

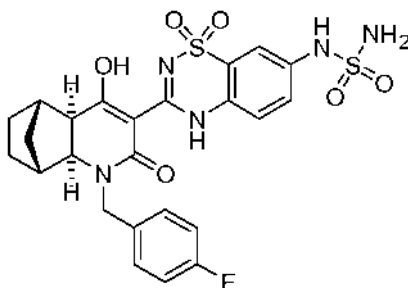


15

Se disolvió alcohol bencílico (35 μl , 0,338 mmol) en diclorometano (3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió isocianato de clorosulfonilo (29,4 μl , 0,338 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2,5 h. Se añadió trietilamina (47 μl , 0,34 mmol), seguida de una solución de (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 30, 81,4 mg, 0,169 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla a 25 °C durante 17 h. Se extrajo la mezcla con agua (2 x 2 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (2 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se secó adicionalmente durante 16 h a alto vacío, dando el producto en bruto, bencil-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-sulfamoil]carbamato, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_8\text{S}_2 = 695,15$; encontrada = 696,6 [$\text{M}+\text{H}^+$].

25

b) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-sulfamida

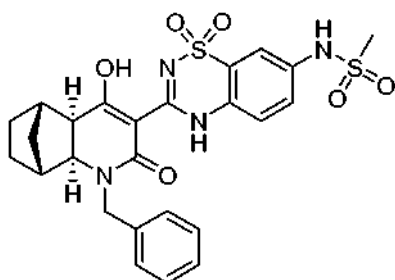


30

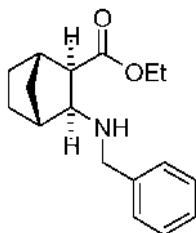
Se disolvió bencil-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-sulfamoil]carbamato en bruto en metanol (5 ml) y la mezcla se desgasificó y se rellenó con nitrógeno (3 veces). Se añadió paladio sobre carbón (10 % seco, 180 mg), y la mezcla se desgasificó y se rellenó con gas hidrógeno a través de un globo. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se pasó la

mezcla a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-[3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-sulfamida (55,7 mg, 0,099 mmol, 58,7 % en dos etapas), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,19-1,24 (2H, m), 1,40-1,60 (4H, m), 2,51-2,54 (1H, m), 2,64-2,65 (1H, m), 3,04 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 3,53 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,42 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 4,96 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,15 (2H, m), 7,31-7,34 (H, m), 7,43 (1H, dd, *J*₁ = 9,4 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz), 7,51-7,55 (2H, m), 9,96 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₄H₂₄FN₅O₆S = 561,12; encontrada = 562,5 [M+H⁺]. Análisis calc. para C₂₄H₂₄FN₅O₆S • 0,5 H₂O = C: 50,51; H: 4,42; N: 12,27; encontrado: C: 50,42; H: 4,35; N: 11,90.

Ejemplo 56: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-[3-(3-Bencil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

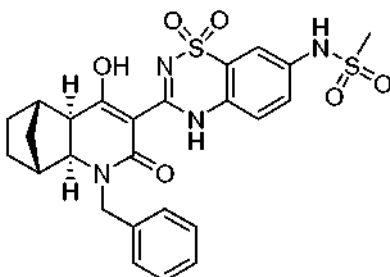


a) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-bencilamino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



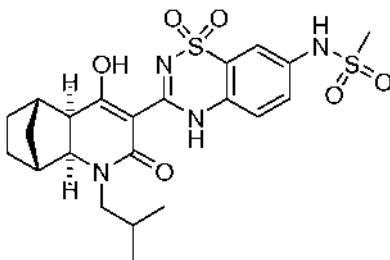
Se añadieron benzaldehído (0,454 ml, 4,47 mmol) y 10 gotas de ácido acético glacial secuencialmente a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6k, 0,82 g, 4,47 mmol) en metanol (15 ml) a 25 °C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,703 g, 11,2 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h, y después se repartió entre una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (150 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-35 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-bencilamino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,875 g, 3,22 mmol, 72 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,06-1,16 (2H, m), 1,20-1,23 (2H, m), 1,28 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,46-1,61 (2H, m), 1,93-1,97 (1H, m), 2,33-2,34 (1H, m), 2,43-2,44 (1H, m), 2,59-2,62 (1H, m), 2,98-3,00 (1H, m), 3,71 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 3,85 (1H, d, *J* = 13,3 Hz), 4,14 (2H, c, *J* = 7,3 Hz), 7,20-7,24 (1H, m), 7,27-7,33 (4H, m).

b) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-[3-(3-Bencil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

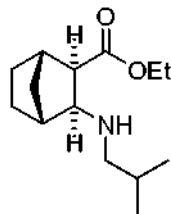


Se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,200 g, 0,600 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida (0,121 g, 0,631 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,139 ml, 1,26 mmol) secuencialmente a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-bencilamino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,164 g, 0,600 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h, y después se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Se disolvió el residuo en etanol (15 ml) a 25 °C. Se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,972 ml, 3,00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta 25 °C, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 40-100 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-[3-(3-bencil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,120 g, 0,222 mmol, 37 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,15-1,21 (2H, m), 1,39-1,61 (4H, m), 2,52 (1H, sa), 2,64 (1H, sa), 3,05 (3H, s), 3,30 (2H, sa), 3,54 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 4,43 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 4,99 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 7,23-7,28 (2H, m), 7,33 (2H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₆N₄O₆S₂ = 542,13; encontrada = 543,2 [M+H⁺].

Ejemplo 57: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-[3-(6-hidroxi-3-isobutil-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

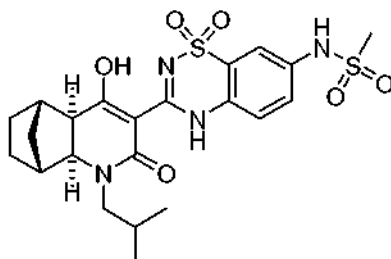


a) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-isobutilamin-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



Se añadieron isovaleraldehído (0,374 ml, 4,10 mmol) y 10 gotas de ácido acético glacial secuencialmente a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6k, 0,750 g, 4,09 mmol) en metanol (12 ml) a 25 °C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,643 g, 10,2 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h, y después se repartió entre una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (150 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-isobutilamin-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite transparente, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

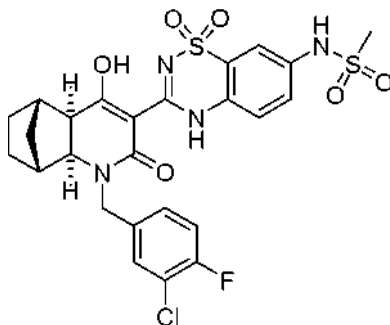
b) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-[3-(6-Hidroxi-3-isobutil-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



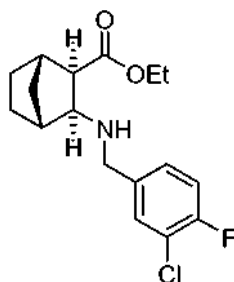
40

Se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,317 g, 0,951 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,192 g, 1,00 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,220 ml, 2,00 mmol) secuencialmente a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-isobutilamin-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto (0,228 g, 0,952 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h, y después se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Se disolvió el residuo en etanol (15 ml) a 25 °C. Se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,23 ml, 3,80 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 1,5 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se repartió la mezcla de reacción entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (150 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 40-100 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-[3-(6-hidroxi-3-isobutil-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (0,096 g, 0,190 mmol, 20 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0,83 (3H, d, *J* = 7,2 Hz), 0,93 (3H, d, *J* = 7,1 Hz), 1,19-1,21 (1H, m), 1,28-1,32 (1H, m), 1,43-1,63 (3H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,54 (1H, sa), 2,61-2,61 (1H, m), 2,74-2,79 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,30 (1H, sa), 3,60 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 3,73-3,79 (1H, m), 7,49-7,52 (1H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₂H₂₈N₄O₆S₂ = 508,15; encontrada = 509,4 [M+H⁺].

Ejemplo 58: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-[3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

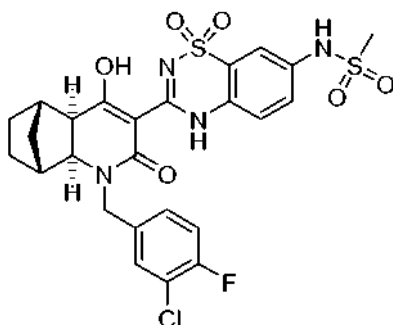


a) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



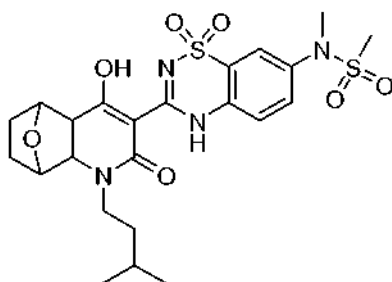
Se añadieron 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (0,710 ml, 4,48 mmol) y 10 gotas de ácido acético glacial secuencialmente a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6k, 0,82 g, 4,47 mmol) en metanol (15 ml) a 25 °C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,709 g, 11,3 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h, y después se repartió entre una solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (150 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-35 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (1,12 g, 3,44 mmol, 77 %), en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,04-1,16 (2H, m), 1,18-1,24 (2H, m), 1,29 (3H, t, *J* = 7,4 Hz), 1,44-1,61 (2H, m), 1,91-1,94 (1H, m), 2,27-2,28 (1H, m), 2,42-2,43 (1H, m), 2,60 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 2,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,64 (1H, d, *J* = 13,9 Hz), 3,79 (1H, d, *J* = 14,2 Hz), 4,14 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 7,02-7,06 (1H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m).

b) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida



5 Se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 0,258 g, 0,774 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,156 g, 0,814 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,170 ml, 1,55 mmol) secuencialmente a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,252 g, 0,773 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) a 25 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 2 h, y después se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Se disolvió el residuo en etanol (20 ml) a 25 °C. Se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,00 ml, 3,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Tras enfriar hasta 25 °C, la mezcla de reacción se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 40-100 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (0,196 g, 0,332 mmol, 43 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,04-1,21 (4H, m), 1,40-1,60 (3H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,31-3,40 (2H, m), 3,55-3,58 (1H, m), 4,45 (1H, d, *J* = 16,1 Hz), 4,91 (1H, d, *J* = 14,7 Hz), 7,31-7,35 (2H, m), 7,51-7,57 (4H, m), 10,17 (1H, s), 13,96 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₄ClFN₄O₆S₂ = 594,08; encontrada = 595,3 [M+H⁺].

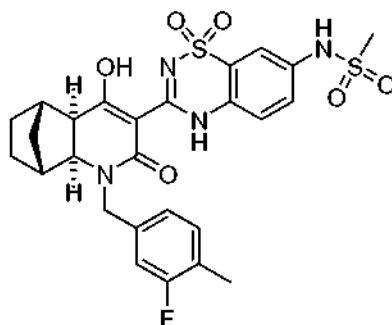
Ejemplo 59: (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-*N*-metil-metanosulfonamida



Se disolvió (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 25, 67 mg, 0,128 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Se añadieron carbonato de potasio (35 mg, 0,25 mmol) y yodometano (0,008 ml, 0,128 mmol) secuencialmente. Se agitó la reacción a 25 °C durante 2 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (20 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, (*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-*N*-metil-metanosulfonamida (36 mg, 0,067 mmol, 52 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,92 (6H, d, *J* = 6,2 Hz), 1,16-1,65 (7H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,62-3,69 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 4,60 (2H, d, *J* = 21,8 Hz), 7,27 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₃H₃₀N₄O₇S₂ = 538,16; encontrada = 539,4 [M+H⁺].

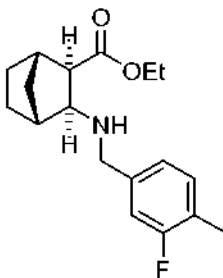
Ejemplo 60:

***N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida**



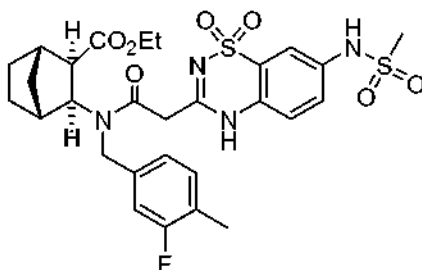
5

a) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-Fluoro-4-metil-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



10 Se suspendió etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6k, 300 mg, 1,637 mmol) en etanol (5 ml). Se añadieron 3-fluoro-4-metil-benzaldehído (0,2 ml, 1,637 mmol) seguido de ácido acético glacial (0,1 ml, 3,724 mmol) y tamices moleculares en polvo de 4 Å (0,6 g). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,593 g, 9,406 mmol) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno a 50 °C durante 18 h. Tras enfriar, se filtró la mezcla a través de Celite. El filtrado se diluyó con solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación adicional por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; 1^a columna: acetato de etilo al 0-25 % en hexanos; 2^a columna: acetato de etilo al 0-20 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (221 mg, 0,724 mmol, 44 %), en forma de un aceite espeso transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,15 (2H, m), 1,21 (1H, d, *J* = 10,1 Hz), 1,29 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,42-1,63 (4H, m), 1,94 (1H, dt, *J*₁ = 10,2 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz), 2,25 (3H, s), 2,43 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 2,59 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz), 2,93 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz), 3,65 (1H, d, *J* = 13,4 Hz), 3,79 (1H, d, *J* = 14,2 Hz), 4,15 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 6,94 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 6,98 (1H, d, *J* = 10,9 Hz), 7,08 (1H, t, *J* = 7,8 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₁₈H₂₄FNO₂ = 305,18; encontrada = 305,9 [M+H⁺].

25 b) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-[(3-Fluoro-4-metil-bencil)-[2-(7-metanosulfonylamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino]-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico

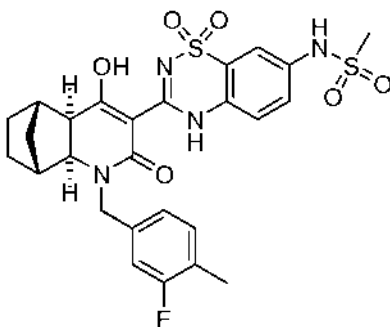


30 A una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3-fluoro-4-metil-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (92 mg, 0,30 mmol), ácido (7-metanosulfonylamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 100 mg, 0,30 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (60 mg, 0,315 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4,0 ml), se añadió *N*-metilmorfolina (0,07 ml, 0,63 mmol). Tras agitar a 25 °C durante 3 h, se vertió la mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío,

35

proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-((3-fluoro-4-metil-bencil)-[2-(7-metanosulfonylamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite de color naranja. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₂₈H₃₃FN₄O₇S₂ = 620,18; encontrada = 621,4 [M+H⁺].

c) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida

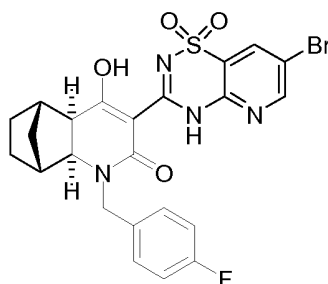


Se disolvió el etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-((3-fluoro-4-metil-bencil)-[2-(7-metanosulfonylamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto en etanol (5 ml) a 25 °C. Se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (0,224 ml, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 90 min. Tras enfriar hasta 25 °C, se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a 25 °C. La mezcla se repartió entre una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (100 ml) y acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Teledyne Isco RediSep; 1^a columna: acetato de etilo al 0-10 % en hexanos; 2^a columna: acetato de etilo al 30-80 % en hexanos), proporcionando el producto deseado,

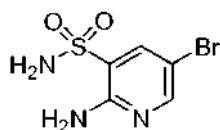
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3-fluoro-4-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida (53 mg, 0,092 mmol, 31 % en dos etapas), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,12-1,21 (2H, m), 1,39-1,64 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,63 (1H, sa), 3,02 (1H, d, *J* = 9,9 Hz), 3,06 (3H, s), 3,54 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,42 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 4,92 (1H, d, *J* = 15,5 Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,23 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 7,49-7,58 (3H, m), 10,17 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₆H₂₇FN₄O₄S₂ = 574,14; encontrada = 575,4 [M+H⁺].

Ejemplo 61:

(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



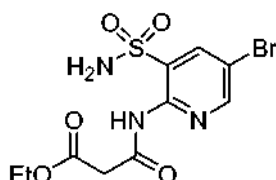
a) Amida de ácido 2-amino-5-bromo-piridin-3-sulfónico



Se añadió 5-bromo-piridin-2-ilamina (10 g, 57,8 mmol) a ácido clorosulfónico (40 ml, 602 mmol) mientras se agitaba a 25 °C. Se calentó la mezcla hasta 160 °C mientras se agitaba durante 3 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se vertió la solución marrón cuidadosamente sobre hielo (~500 g). Se recogió el precipitado resultante por filtración al vacío y se enjuagó

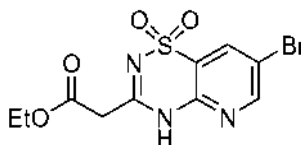
con agua, proporcionando el producto intermedio de cloruro de 2-amino-5-bromo-piridin-3-sulfonilo, en forma de un sólido beis. Se suspendió el sólido en una solución acuosa de hidróxido de amonio al 15 %. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 min. En este momento, se disolvió todo por completo. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se ajustó el pH a ~8 mediante la adición cuidadosa de solución acuosa de ácido clorhídrico 12,0 M. Precipitó un sólido y se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, amida del ácido 2-amino-5-bromo-piridin-3-sulfónico (7,48 g, 29,7 mmol, 51 %), en forma de un sólido de color beis claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,69 (2H, sa), 7,54 (2H, sa), 7,91 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 2,3 Hz).

b) Etiléster de ácido *N*-(5-bromo-3-sulfamoil-piridin-2-il)-malonámico



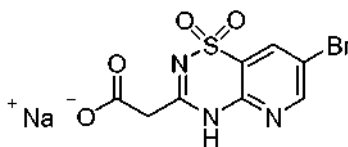
Se disolvió amida del ácido 2-amino-5-bromo-piridin-3-sulfónico (2,5 g, 9,9 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml). Se añadió etiléster de ácido clorocarbonil-acético (1,9 ml, 14,85 mmol) y se calentó la mezcla hasta 90 °C mientras se agitaba durante 2 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se vertió la mezcla en solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (250 ml). Precipitó un sólido y se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido *N*-(5-bromo-3-sulfamoil-piridin-2-il)-malonámico (2,5 g, 6,82 mmol, 69 %), en forma de un sólido de color beis claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,19 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 3,67 (2H, s), 4,10 (2H, c, *J* = 7,3 Hz), 7,78 (2H, sa), 8,33 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 8,70 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,85 (1H, sa).

c) Etiléster de ácido (7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético



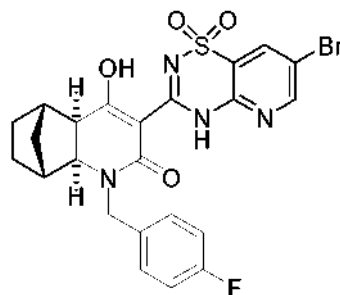
En un tubo sellado, se suspendió etiléster de ácido *N*-(5-bromo-3-sulfamoil-piridin-2-il)-malonámico (2,2 g, 6,0 mmol) en tolueno (44 ml) y se añadió trietilamina (11 ml, 78,9 mmol). Se calentó la mezcla hasta 110 °C, mientras se agitaba durante 30 min. Se disolvió el sólido por completo, aunque se observó un residuo oleoso inmiscible por el fondo del matraz. Tras enfriar hasta 25 °C, se añadió acetato de etilo (~50 ml). Todo se volvió miscible. Se concentró la solución al vacío, proporcionando un aceite dorado. Se disolvió el aceite en metanol (~50 ml) y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, etiléster de ácido (7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (2,18 g, > 6,0 mmol, 100 %, que todavía contenía algo de disolvente), en forma de un aceite dorado. LC-MS (ESI) calc. para C₁₀H₁₀BrN₃O₄S = 346,96; encontrada = 348,1 (100 %), 349,2 (10 %), 350,2 (99 %) [M+H⁺].

d) (7-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetato de sodio



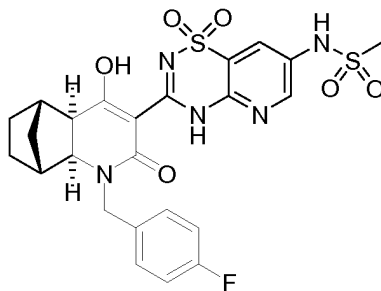
Se disolvió el etiléster de ácido (7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético en bruto (1,14 g, 3,27 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió hidróxido de sodio sólido (0,392 g, 9,8 mmol) seguido de agua (10 ml). Se disolvió todo completamente en ~5 minutos. Después de ~20 minutos, comenzó a precipitar un sólido. La mezcla se siguió agitando durante 10 min. El producto se recogió por filtración al vacío, se aclaró con metanol (~5 ml) y se secó al vacío, proporcionando el producto deseado, (7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetato de sodio (0,48 g, 1,5 mmol, 46 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 3,30 (2H, s), 8,31 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 8,57 (1H, d, *J* = 1,6 Hz). Nota: las adquisiciones sucesivas de RMN del producto en DMSO-*d*₆ indicaron descarboxilación durante un período de ~30 min, proporcionando 1,1-dióxido de 7-bromo-3-metil-4*H*-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazina. Sin embargo, el producto parece ser estable en la forma de sal de sodio sólida.

e) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



5 Se combinaron etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6l, 0,213 g, 0,73 mmol), (7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetato de sodio (0,25 g, 0,73 mmol) y hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,305 g, 0,803 mmol), y se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante aproximadamente 1 min hasta que todo se disolvió. La solución se siguió agitando durante 1 h. Se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,65 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla al vacío hasta un volumen de ~5 ml. Se añadió agua (~20 ml) y el producto precipitó. Se recogió el sólido por filtración al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μm; acetato de etilo al 35 % en hexanos), proporcionando el producto deseado, (0,24 g, 0,44 mmol, 60 %) en forma de una espuma quebradiza de color blanco. Se recristalizó una parte del producto (0,07 g, 0,128 mmol) en *n*-propanol (0,5 ml), proporcionando el producto deseado puro, 5-(7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,044 g, 0,081 mmol, 63 %), en forma de un polvo amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,13-1,23 (2H, m), 1,38-1,60 (4H, m), 2,51 (1H, s), 2,63 (1H, s), 3,00 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 3,55 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 4,41 (1H, d, *J* = 14,7 Hz), 4,95 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 9,0 Hz), 7,33 (2H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 5,5 Hz), 8,66 (1H, s), 8,82 (1H, s). LC-MS (ESI) calc. para C₂₃H₂₀BrFN₄O₄S = 546,04; encontrada = 547,2 [M+H⁺].

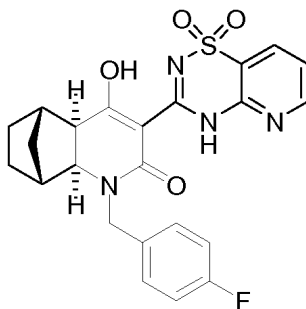
Ejemplo 62: *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida



25 Se combinaron sulfonamida de metano (0,348 g, 3,66 mmol), fosfato de potasio (0,078 g, 0,366 mmol), *L*-prolina (0,021 g, 0,183 mmol) y yoduro de cobre (0,035 g, 0,183 mmol) y se suspendieron en dimetilsulfóxido (0,5 ml). Se desgasificó el matraz y se rellenoó con argón. La mezcla se calentó, con agitación, a 110 °C durante 5 min. Se disolvió 5-(7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 62, 0,1 g, 0,183 mmol) en dimetilsulfóxido (0,5 ml) y se transfirió a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a 110 °C durante 16 h. Tras enfriar, se vertió la mezcla en acetato de etilo (150 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se agitó la mezcla y todo se pasó a través de un tapón de Celite. Se separó la capa orgánica del filtrado, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, obteniéndose un sólido céreo de color marrón. La cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μm; acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano) proporcionó el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida (0,018 g, 0,032 mmol, 17,5 %), en forma de un sólido de color beis. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,04-1,52 (6H, m), 2,37-2,41 (1H, m), 2,53-2,56 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,25-3,34 (2H, m), 4,25 (1H, d, *J* = 15,1 Hz), 4,93 (1H, d, *J* = 15,0 Hz), 7,11 (2H, t, *J* = 9,1 Hz), 7,27 (2H, dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 5,4 Hz), 7,81 (1H, s), 8,36 (1H, s), 10,01 (1H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₂₄H₂₄FN₅O₆S₂ = 561,12; encontrada = 562,4[M+H⁺].

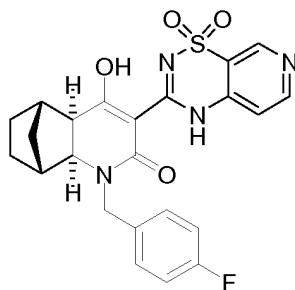
45

Ejemplo 63: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona

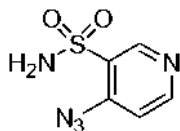


- 5 Se disolvió 5-(7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 62, 0,07 g, 0,128 mmol) en metanol (8 ml). Se añadieron formiato de amonio (0,2 g, 3,17 mmol), seguido de paladio sobre carbono al 10 % (húmedo, 0,1 g). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en agua (5 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se agitó la mezcla y se separaron las capas. Se secó la
- 10 capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, obteniéndose un aceite transparente. La cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μ m; acetato de etilo al 20-40 % en hexanos) proporcionó el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,0441 g, 0,094 mmol, 74 %), en forma de una espuma quebradiza de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,11-1,61 (6H, m), 2,51 (1H, s), 2,63 (1H, s), 2,99 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 3,54 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 4,41 (1H, d, *J* = 15,7 Hz), 4,95 (1H, d, *J* = 15,4 Hz), 7,14 (2H, t, *J* = 8,6 Hz), 7,33 (2H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 5,4 Hz), 7,51 (1H, dd, *J*₁ = 7,8 Hz, *J*₂ = 4,5 Hz), 8,34 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,68 (1H, dd, *J*₁ = 4,6 Hz, *J*₂ = 1,7 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₂₃H₂₁FN₄O₄S = 468,13; encontrada = 469,4 [M+H⁺].

Ejemplo 64: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



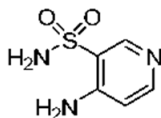
a) Amida de ácido 4-azido-piridin-3-sulfónico



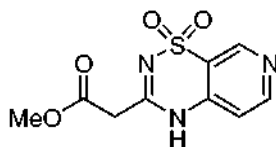
- 25 Se combinaron amida del ácido 4-cloro-piridin-3-sulfónico (4 g, 20,77 mmol) y azida de sodio (13,7 g, 210 mmol). Se añadieron *N,N*-dimetilformamida anhidra (80 ml) y agua (30 ml). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (6 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado, amida del ácido 4-azido-piridin-3-sulfónico (3,75 g, 18,83 mmol, 91 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,54 (2H, sa), 7,57 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 8,68 (1H, d, *J* = 5,5 Hz), 8,81 (1H, s).

35

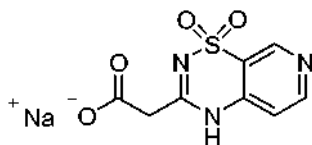
b) Amida de ácido 4-amino-piridin-3-sulfónico



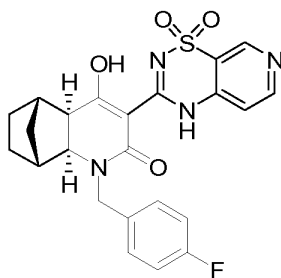
5 Se disolvió amida del ácido 4-azido-piridin-3-sulfónico (3,75 g, 18,83 mmol) en metanol (80 ml). Se añadió borohidruro de sodio (0,712 g, 18,83 mmol) cuidadosamente en porciones. Se observó efervescencia vigorosa. Se siguió agitando la mezcla a 25 °C durante 25 min. Se concentró la mezcla al vacío obteniéndose un lodo espeso de color amarillo. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml). Se extrajo la capa acuosa de nuevo con acetato de etilo (6 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado, amida del ácido 4-amino-piridin-3-sulfónico (1,8 g, 10,4 mmol, 55 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,63 (2H, sa), 6,68 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 7,40 (2H, sa), 8,06 (1H, d, *J* = 5,5 Hz), 8,43 (1H, s).

c) Metiléster de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético

20 Se suspendió amida del ácido 4-amino-piridin-3-sulfónico (0,25 g, 1,44 mmol) en éster dimetílico de ácido malónico (5 ml, 43,75 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno y se agitó la mezcla a 180 °C durante 60 min. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (5 ml) provocando la precipitación inmediata de un producto secundario no deseado. Se retiró el sólido por filtración al vacío y se lavó con acetato de etilo (2 ml). El filtrado se pasó a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo seguido de metanol al 5 % en acetato de etilo. Se combinaron las fracciones que contenían el metanol al 5 % en acetato de etilo y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado, metiléster de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (0,135 g, 0,529 mmol, 37 %) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI) calculada para C₉H₉N₃O₄S = 255,03; encontrada = 256,0 [M+H⁺].

d) (1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetato de sodio

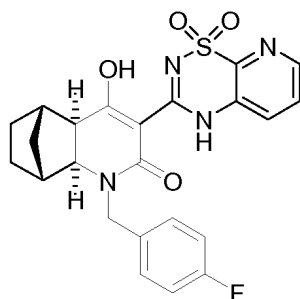
30 Se disolvió metiléster de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (0,13 g, 0,51 mmol) en metanol (3 ml). Se disolvió hidróxido de sodio (0,08 g, 2,0 mmol) en agua (1,5 ml). Las soluciones se combinaron y se agitaron a 25 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla al vacío, proporcionando el producto deseado, (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetato de sodio, en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI) calculada para C₈H₇N₃O₄S = (ácido libre) 241,02; encontrada = 242,2 [M+H⁺].

e) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona

40

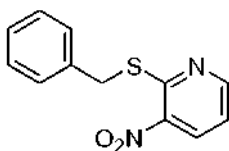
Se combinaron (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -pirido[4,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetato de sodio en bruto, (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]reptan-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6l, 0,149 g, 0,51 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,194 g, 0,51 mmol) y se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. Se añadió trietilamina (0,35 ml, 2,6 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 25 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (25 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice Merck 60, 40-63 μ m, acetato de etilo al 75 %-100 % en hexanos) seguida de la trituración del aceite resultante con una mezcla a 1:1 de hexanos y éter dietílico (2 ml) proporcionó el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -pirido[4,3-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,0184 g, 0,039 mmol, 7,7 % en dos etapas), en forma de un polvo amarillo pálido. LC-MS (ESI) calculada para C₂₃H₂₁FN₄O₄S = 468,13; encontrada = 469,2 [M+H⁺], RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,01-1,54 (6H, m), 2,35 (1H, d, *J* = 3,7 Hz), 2,46 (1H, s), 2,53 (1H, s), 3,26 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 4,23 (1H, d, *J* = 15,8 Hz), 4,94 (1H, d, *J* = 15,0 Hz), 7,08-7,13 (3H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 8,44 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,67 (1H, s).

Ejemplo 65: (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -pirido[3,2-e][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona



20

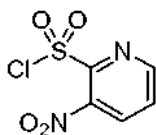
a) 2-Bencilsulfanil-3-nitro-piridina



Se añadió etanol (150 ml) a una mezcla de 2-cloro-3-nitro-piridina (5 g, 31,54 mmol) y carbonato de potasio (4,8 g, 34,7 mmol). Se añadió mercaptano de bencilo (4,09 ml, 34,7 mmol) seguido de agua (30 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se añadió agua (350 ml) y el producto precipitó. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con agua (100 ml) y se secó al vacío durante 4 h, dando el producto deseado, 2-bencilsulfanil-3-nitro-piridina (6,6 g, 26,8 mmol, 85 %), en forma de un polvo de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 4,47 (2H, s), 7,21-7,31 (3H, m), 7,40-7,45 (3H, m), 8,58 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,7 Hz), 8,83 (1H, dd, *J*₁ = 4,1 Hz, *J*₂ = 1,7 Hz).

30

b) Cloruro de 3-nitro-piridin-2-sulfonilo



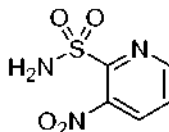
35

Se disolvió 2-bencilsulfanil-3-nitro-piridina (6 g, 24,39 mmol) en diclorometano (84 ml). Se añadieron ácido acético (12 ml) y agua (24 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Con agitación vigorosa, se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetil-imidazolidin-2,4-diona (14,4 g, 73,17 mmol) en porciones en forma de suspensión en diclorometano (48 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta 25 °C lentamente y se siguió agitando durante 16 h. Se vertió la mezcla en una solución acuosa de metabisulfito de sodio al 5 % (100 ml) y se agitó bien. Se añadieron diclorometano (200 ml) y solución acuosa de fosfato de potasio dibásico al 20 % (100 ml) y se agitó la mezcla bien. Se separaron las capas. El producto en bruto deseado, cloruro de 3-nitro-piridin-2-sulfonilo, disuelto en la capa orgánica se usó directamente en la siguiente etapa sin mayor aislamiento ni caracterización.

40

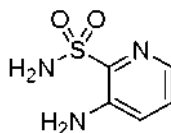
45

c) Amida de ácido 3-nitro-piridin-2-sulfónico

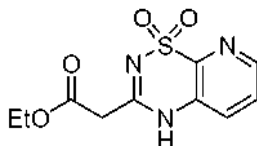


5 Se enfrió la capa orgánica hasta 0 °C y se añadió solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio (25 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min. La mezcla se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (añadida hasta pH <7, ~200 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con una mezcla a 1:1 de hexanos y acetato de etilo (~15 ml), se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío durante 16 h, proporcionando el producto deseado, amida del ácido 3-nitro-piridin-2-sulfónico (3,1 g, 15,26 mmol, 63 %), en forma de un sólido de color beis. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,89 (1H, d, *J* = 4,7 Hz), 7,95 (2H, s), 8,48 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz), 8,92 (1H, d, *J* = 4,7 Hz).

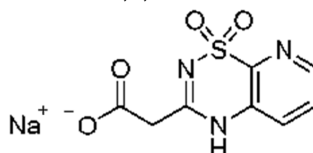
d) Amida de ácido 3-amino-piridin-2-sulfónico



15 Se suspendieron amida del ácido 3-nitro-piridin-2-sulfónico (3 g, 14,77 mmol) y polvo de hierro (5 g, <10 micrómetros) en etanol (100 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 ml) y se agitó la mezcla a 105 °C durante 1,5 h. Tras enfriar hasta 25 °C, se añadió acetato de etilo (200 ml) y se agitó la mezcla vigorosamente. Se filtró toda la mezcla a través de un tapón de Celite. El filtrado resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa de nuevo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío a sequedad. El sólido resultante se trituró con una mezcla a 3:1 de hexanos y acetato de etilo (~10 ml). Se recogió el sólido por filtración al vacío y se secó al vacío durante 16 h, proporcionando el producto deseado, amida del ácido 3-amino-piridin-2-sulfónico (1,95 g, 11,27 mmol, 76 %), en forma de un polvo de color blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 5,98 (2H, sa), 7,19-7,21 (1H, m), 7,32 (2H, sa), 7,79-7,80 (1H, m), 7,90-7,91 (1H, m).

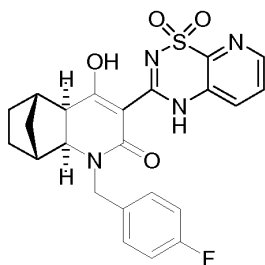
e) Etiléster de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-tia-2,4,8-triaza-naftalen-3-il)-acético

30 Se disolvió amida del ácido 3-amino-piridin-2-sulfónico (1,8 g, 10,4 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml). Se añadió etiléster de ácido clorocarbonil-acético (1,57 ml, 12,48 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 1,5 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con solución acuosa semi-saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) seguida de solución acuosa saturada de salmuera (100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo aceitoso resultante se trató con tolueno (36 ml) y trietilamina (9 ml). Se agitó la mezcla a 110 °C en un tubo sellado durante 1,5 h. El residuo no se disolvió por completo. Tras enfriar, se concentró la mezcla al vacío, dando un aceite espeso. La trituración con una cantidad mínima de acetato de etilo (~5 ml) solidificó el producto. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se secaron al vacío durante 16 h, proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-tia-2,4,8-triaza-naftalen-3-il)-acético (0,3 g, 1,11 mmol, 11 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,21 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 3,71 (2H, s), 4,16 (2H, cuarteto, *J* = 7,1 Hz), 7,70-7,76 (2H, m), 8,62 (1H, dd, *J*₁ = 4,0 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz), 12,29 (1H, sa). LC-MS (ESI) calc. para C₁₀H₁₁N₃O₄S = 269,05; encontrada = 270,1 [M+H⁺].

f) Sal de sodio de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-tia-2,4,8-triaza-naftalen-3-il)-acético

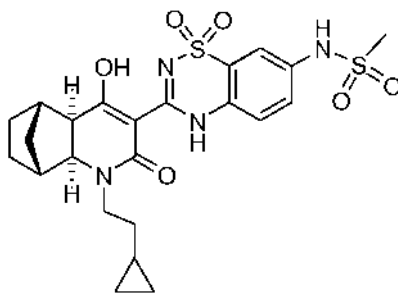
Se disolvió etiléster de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -tia-2,4,8-triaza-naftalen-3-il)-acético (0,25 g, 0,928 mmol) en metanol (5 ml) a aproximadamente 60 °C. Se disolvió hidróxido de sodio (0,111 g, 2,79 mmol) en agua (2,5 ml). Tras enfriar hasta 25 °C, se combinaron las soluciones. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 h. Se conservó la a -40 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla al vacío, proporcionando el producto en bruto, sal de sodio de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -tia-2,4,8-triaza-naftalen-3-il)-acético (~0,928 mmol), en forma de una película de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

g) (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -tia-2,4,8-triaza-naftalen-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona

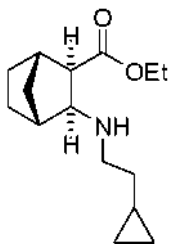


Se combinaron sal de sodio de ácido (1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -tia-2,4,8-triaza-naftalen-3-il)-acético en bruto (~0,928 mmol), (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(4-fluoro-bencilamino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (0,27 g, 0,928 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,494 g, 1,3 mmol) y se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1,5 h. Se añadió trietilamina (0,697 ml, 5 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 16 h. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 25 ml) y solución acuosa saturada de salmuera (25 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo (~15 ml) y el producto solidificó. Se recogió el sólido por filtración al vacío y se secó al vacío durante 16 h, proporcionando el producto deseado, (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -tia-2,4,8-triaza-naftalen-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona (0,03 g, 0,064 mmol, 6,9 %), en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,92-1,05 (2H, m), 1,18-1,46 (4H, m), 2,26 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 2,36 (1H, d, *J* = 9,5 Hz), 2,45 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 3,15 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 4,13 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 4,86 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,16-7,20 (2H, m), 7,39-7,42 (1H, m), 7,50 (1H, dd, *J*₁ = 8,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz), 8,26 (1H, dd, *J*₁ = 4,6 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) calc. para C₂₃H₂₁FN₄O₄S 468,13; encontrada = 469,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 66: *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(2-Ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



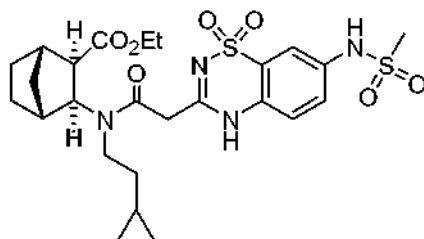
a) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(2-Ciclopropil-etilamin)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



Se añadió una solución 1,4 M de ciclopropilacetaldehído en diclorometano (preparado como se describe en el Ejemplo 23a, 3,4 ml, 4,76 mmol) a una solución de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-amino-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 6k, 580 mg,

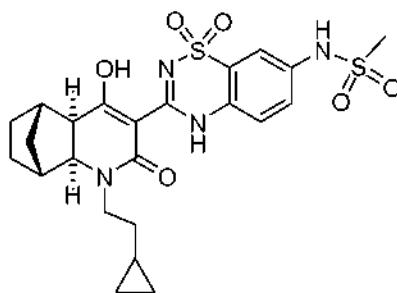
3,17 mmol) en metanol anhidro (15 ml) a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 20 min, se añadió ácido acético glacial (0,6 ml). Se enfrió la solución hasta 0 °C, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,7 g, 7,93 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(2-ciclopropil-etilamin)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (676,4 mg, 2,69 mmol, 84,9 %), en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI) calc. para C₁₅H₂₅NO₂ = 251,19; encontrada = 252,0 [M+H⁺].

10 b) Etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-((2-ciclopropil-etil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico



15 A una solución agitada de etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(2-ciclopropil-etilamin)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (338,2 mg, 1,35 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g, 493 mg, 1,48 mmol), *N*-metilmorfolina (0,33 ml, 2,96 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (284 mg, 1,48 mmol) secuencialmente. Tras agitar a 25 °C durante 21 h, se añadió más ácido (7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (preparado como se describe en el Ejemplo 1g 150 mg, 0,45 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (85 mg, 0,44 mmol). Tras otras 26 h, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (12 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto crudo, etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-((2-ciclopropil-etil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, en forma de un aceite rojo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI) calc. para C₂₅H₃₄N₄O₇S₂ = 566,19; encontrada = 567,4[M+H⁺].

30 c) *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(2-Ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida

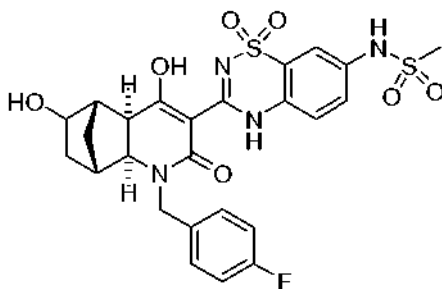


35 A una solución del etiléster de ácido (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-((2-ciclopropil-etil)-[2-(7-metanosulfonilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acetil]-amino)-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico en bruto en etanol absoluto (11 ml), se añadió una solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (2,4 ml, 7,41 mmol). Tras agitar a 25 °C durante 23 h, se añadió más solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,0 ml, 3,09 mmol). Tras agitar a 25 °C durante 6 h, se añadió más solución al 21 % en peso de etóxido de sodio en etanol (1,0 ml, 3,09 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 24 h. Después, se acidificó la mezcla con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M (22 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó por HPLC prep [Columna Luna 5 μ 18 C (2) 100 Å AXIA 150 x 21,2 mm, 5 micrómetros, 30 %-95 % en 7 min a un caudal de 30 ml/min, ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua], proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(2-ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (160,7 mg, 0,309 mmol, 22,9 % en dos etapas), en forma de un

sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,09-0,15 (2H, m), 0,49-0,54 (2H, m), 0,64-0,73 (1H, m), 1,27-1,31 (2H, m), 1,48-1,78 (6H, m), 2,55-2,56 (1H, m), 2,74-2,80 (1H, m), 2,85 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,06 (3H, s), 3,10-3,17 (1H, m), 3,57 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,80-3,87 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,22-7,25 (1H, m), 7,62-7,68 (2H, m). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2 = 520,15$; encontrada = $521,4[\text{M}+\text{H}^+]$.

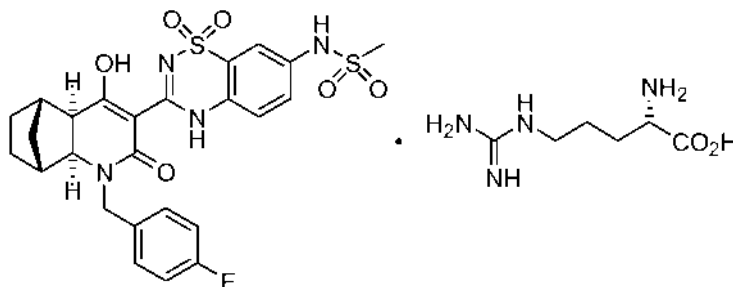
Ejemplo 67:

N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6,9-dihidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida



Se disolvió *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 6, se disolvieron 168 mg, 0,299 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml). El tampón de reacción se preparó combinando *D*-glucosa anhidra (3,3 g), GDH-102 (375 mg) y NADP^+ (570 mg) en una solución acuosa de fosfato de potasio 100 mM (pH 8,0) (700 ml). Se disolvió MCYP-P1C11 liofilizado (1.800 mg, 1.500 nmol, 0,84 nmol de P450/mg, Codexis, Inc.) en una solución acuosa de fosfato de potasio 50 mM (pH 8,0) (29 ml). Se añadieron los siguientes componentes por orden a un matraz de Fernbach con tabique deflector de 2,8 l: el tampón de reacción, seguido de la solución madre de MCYP-P1C11, a continuación, la solución de *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida. Se lavó el vial usado para preparar la solución madre de *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida con solución acuosa de fosfato de potasio 0,1 M (pH 8,0) (6 ml) y después se añadió esta solución al matraz, llevando el volumen total de la reacción hasta 750 ml. Después, se incubó la mezcla durante 24 horas a 30 °C con agitación suave, seguida de congelación a -80 °C. Se añadió metanol (1,5 l) a la mezcla de reacción descongelada, generando la formación de un precipitado. Se separaron los sólidos como un sedimento por centrifugación durante 45 min a 10.000 rpm. Se concentró el sobrenadante al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6,9-dihidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (49,5 mg, 0,086 mmol, 29 %), en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,21 (1H, dd, $J_1 = 14,7$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz), 1,46-1,59 (3H, m), 2,44 (1H, s), 2,53 (1H, s), 2,87 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,07 (3H, s), 3,39 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,80 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 7,16 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 7,32-7,34 (2H, m), 7,52 (1H, dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz), 7,59-7,60 (2H, m), 10,23 (1H, s), 14,08 (1H, s), 15,03 (1H, sa). LC-MS (ESI) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_7\text{S}_2 = 576,11$; encontrada = $577,5[\text{M}+\text{H}^+]$.

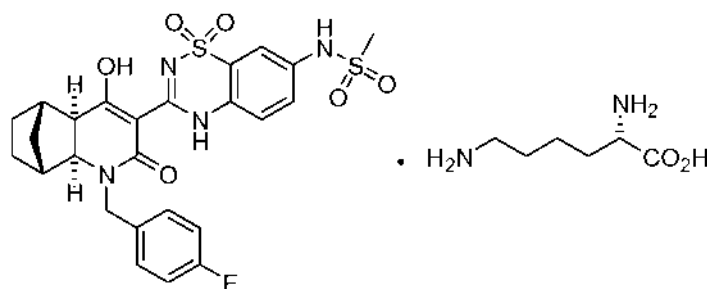
Ejemplo 68: *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de L-arginina



Se disolvió *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 6, 0,280 g, 0,499 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml). Se añadió una solución acuosa de L-arginina 0,1 M (3,0 ml, 0,3 mmol), a lo que le siguió la adición de una solución 0,1 M de L-arginina en 1-propanol (2,0 ml, 0,2 mmol). Tras agitar durante 6 horas a 23 °C, se abrió el matraz a la atmósfera y se agitó la suspensión durante 16 h. Se recogió el sólido por filtración y se

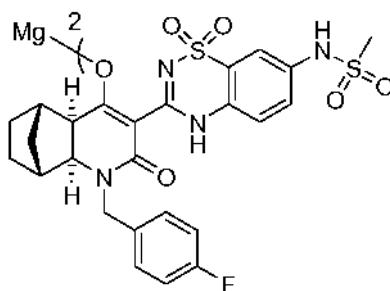
secó adicionalmente al vacío a 23 °C, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de L-arginina, monohidratada (0,257 g, 0,341 mmol, 68 %), en forma de un sólido cristalino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,96-1,17 (2H, m), 1,28 (1H, t ap, *J* = 10,0 Hz), 1,35-1,82 (7H, m), 2,33 (1H, d ap, *J* = 3,0 Hz), 2,43 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 2,97 (3H, s), 3,00-3,17 (2H, m), 3,23 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,21 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 4,94 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 7,04-7,15 (3H, m), 7,27 (2H, dd, *J* = 5,7; 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* = 2,5; 8,9 Hz), 7,35-7,51 (4H, m), 8,82 (1H, sa), 15,29 (1H, sa). Análisis calc. para C₃₁H₃₉FN₃O₈S₂ · H₂O = C: 49,46; H: 5,49; N: 14,88; O: 19,13; S: 8,52; encontrado: C: 49,49; H: 5,23; N: 14,96; O: 18,69; S: 8,82; F: 2,81, p.f. = 216 °C (DSC).

Ejemplo 69: *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de L-lisina



Se disolvió *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 6, 0,090 g, 0,160 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml). Se añadió una solución acuosa de L-lisina (0,469 ml de una solución a 50 mg/ml en agua, 0,160 mmol). Se dejó evaporar el disolvente bajo un flujo de nitrógeno y se añadió etanol (0,5 ml). Se agitó la mezcla a 35 °C durante 2 d, y luego se sumergió en un baño de ultrasonidos. Se añadió agua (0,5 ml), y se agitó la mezcla a 23 °C durante 3 d. Se recogió el sólido por filtración y se secó adicionalmente al vacío a 23 °C, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de L-lisina, monohidratada (0,070 g, 0,096 mmol, 60 %), en forma de un sólido cristalino. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,96-1,15 (2H, m), 1,22-1,76 (10H, m), 2,34 (1H, d ap, *J* = 2,7 Hz), 2,43 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 2,74-2,78 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,18-3,29 (1H, m), 4,21 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 4,95 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,07-7,18 (3H, m), 7,27 (2H, dd, *J* = 5,7; 8,7 Hz), 7,36 (1H, dd, *J* = 2,4; 8,7 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 15,31 (1H, sa). Análisis calc. para C₃₁H₃₉FN₃O₈S₂ · H₂O: C: 51,37; H: 5,70; N: 11,59; O: 19,87; S: 8,85; F: 2,62; encontrado: C: 51,13; H: 5,52; N: 11,63; O: 20,07; S: 9,20; F: 2,71, p.f. = 200 °C (DSC).

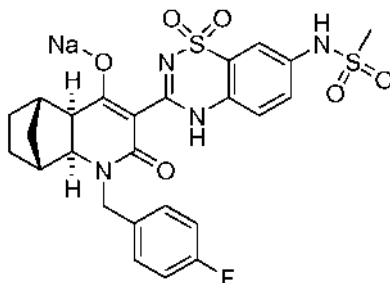
Ejemplo 70: *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de hemi-magnesio



Se disolvió *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 6, 0,465 g, 0,829 mmol) en acetona (9,0 ml). Se añadió una solución al 7-8 % en peso de metóxido de magnesio en metanol (0,593 ml, 0,414 mmol). Se evaporó el disolvente, y después se diluyó el residuo con agua (0,9 ml) y acetona (1,8 ml). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 16 h. Se recogió el sólido por filtración y se secó adicionalmente al vacío a 23 °C, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de hemi-magnesio, trihidratada (0,377 g, 0,602 mmol, 73 %), en forma de un sólido cristalino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,96-1,17 (2H, m), 1,22-1,58 (4H, m), 2,33 (1H, sa), 2,44 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 2,98 (3H, s), 3,23 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,21 (1H, d, *J* = 14,7 Hz), 4,94 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 7,03-7,19 (3H, m), 7,21-7,48 (4H, m), 9,81 (1H, sa), 15,35 (1H, sa). Análisis calc. para C₂₅H₂₄N₄O₆FS₂ · 0,5 Mg · 3 H₂O

= C: 47,98; H: 4,83; N: 8,95; O: 23,01; S: 10,25; F: 3,04; Mg: 1,94; encontrado: C: 47,66; H: 4,89; N: 8,98; O: 23,00; S: 11,36; F: 3,09; Mg: 1,82, p.f. = 184 °C (DSC).

5 **Ejemplo 71:** *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de sodio

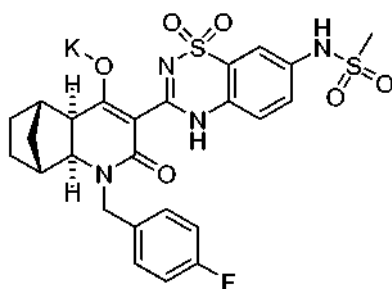


10 Se suspendió *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 6, 0,407 g, 0,726 mmol) en etanol (11,0 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (0,726 ml, 0,726 mmol) y agua (1,0 ml). Se sembró la mezcla con un cristal

15 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de sodio (producido a partir de un lote separado), y después se agitó la mezcla a 23 °C durante 1 d. Se recogió el sólido por filtración y se secó adicionalmente al vacío a 23 °C, proporcionando el producto deseado, *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de sodio, hidratada (2,25 equiv. moles de agua) (0,235 g, 0,377 mmol, 52 %), en forma de un sólido cristalino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,99-1,11 (2H, m), 1,28 (1H, t ap, *J* = 10,2 Hz), 1,36-1,53 (3H, m), 2,33 (1H, d ap, *J* = 2,7 Hz), 2,42 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 2,97 (3H, s), 3,22 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,20 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 4,95 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 7,09-7,16 (3H, m), 7,25-7,36 (3H, m), 7,42 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,79 (1H, s), 15,32 (1H, s). Análisis calc. para C₂₅H₂₄FN₄NaO₆S₂ • 2,25 H₂O = C: 48,19; H: 4,61; N: 8,99; O: 21,18; S: 10,29; F: 3,05; Na: 3,69; encontrado: C: 48,14; H: 4,67; N: 8,97; O: 21,07; S: 10,25; F: 3,13; Na: 3,87, p.f. = 182-188 °C (DSC).

20

25 **Ejemplo 72:** *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de potasio



30 Se disolvió *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 6, 0,281 g, 0,501 mmol) en metiletilcetona (8,0 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio 0,5 M (1,0 ml, 0,500 mmol). Se sembró la solución con *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de potasio (producida a partir de un lote separado), y después se agitó la mezcla resultante a 23 °C durante 3 h. Se recogió el sólido por filtración y se secó adicionalmente al vacío a 23 °C, proporcionando el producto deseado,

35 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida, sal de potasio, hidratada (0,75 equiv. moles de agua) (0,127 g, 0,207 mmol, 41 %), en forma de un sólido cristalino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,99-1,11 (2H, m), 1,27 (1H, t ap, *J* = 10,3 Hz), 1,36-1,54 (3H, m), 2,33 (1H, sa), 2,42 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 2,95 (3H, s), 3,22 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,20 (1H, d, *J* = 15,3 Hz), 4,96 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,09-7,15 (3H, m), 7,25-7,34 (3H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 9,84 (1H, sa), 15,30 (1H, s). Análisis calc. para C₂₅H₂₄FN₄KO₆S₂ • 0,75 H₂O = C: 49,05; H: 4,20; N: 9,15; O: 17,64; S: 10,48; F: 3,10; K: 6,39; encontrado: C: 48,82; H: 4,11; N: 9,06; O: 17,35; S: 10,37; F: 3,18; K: 6,75, p.f. = 278 °C (DSC).

40

ENSAYO BIOLÓGICO

La capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir la replicación del VHC se puede demostrar en los siguientes ensayos *in vitro*.

- 5 Se ensayaron los compuestos para determinar la inhibición de la polimerasa del VHC. Los ensayos se realizaron en una placa FlashPlate de 96 pocillos recubierta con estreptavidina usando enzima 20 nM, 0,5 μ Ci de [α -³³P]GTP, GTP 0,6 μ M y oligo (rG₁₃)/poli rC biotinilado en 5' 250 nM en Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditioneitol 5 mM, 0,1 g/l de albúmina de suero bovino y 100 U/ml de inhibidor de ARNasa. Se detuvo la reacción por aspiración tras 75 min a
- 10 28 °C y se lavó la placa varias veces. Tras lavar y secar la placa, se contó la radiactividad incorporada usando un contador de centelleo Microbeta. Se calcularon los valores de CI₅₀ en relación con el control sin inhibición y se ajustaron los datos de inhibición a una ecuación de CI₅₀ de 4 parámetros. Para los inhibidores muy potentes, los datos se ajustaron a una ecuación de segundo grado de unión fuerte, obteniéndose los valores de CI₅₀.
- 15 Los resultados del ensayo (valores de CI₅₀) para los compuestos de Fórmula I se resumen en la Tabla 1, en la que ++++ significa inhibición de la polimerasa de NS5B con valores de CI₅₀ inferiores a 0,02 μ M; +++ significa valores de CI₅₀ de entre 0,02 μ M y 0,1 μ M; ++ significa valores de CI₅₀ de entre 0,1 μ M y 1 μ M; y + significa valores de CI₅₀ de entre 1 μ M y 100 μ M. Los resultados del ensayo para los Ejemplos 64 y 65 de la Tabla 1 son valores de CE₅₀, en los que ****
- 20 significa inhibición del replicón del HCV con valores de CE₅₀ inferiores a 0,02 μ M; *** significa valores de CE₅₀ de entre 0,02 μ M y 0,1 μ M; ** significa valores de CE₅₀ de entre 0,1 μ M y 1 μ M; y * significa valores de CE₅₀ de entre 1 μ M y 100 μ M.

Tabla 1

Ejemplo n.º	CI ₅₀
1	++++
2	++++
3	+ +
4	++++
5	+ +
6	++++
7	+ +
8	++++
9	++ +
10	++ +
11	++++
12	++++
13	++ +
14	++++
15	++++
16	++++
17	++ +
18	++ +
19	+
20	+ +
21	++ +
22	++ +
23	++++
24	+ +
25	++++
26	+ +
27	+
28	+ +
29	++++

Ejemplo n.º	CI ₅₀
30	+ +
31	++ +
32	++ +
33	+
34	+
35	++ +
36	++ +
37	++++
38	++ +
39	+
40	++ +
41	++ +
42	++ +
43	++ +
44	+ +
45	++ +
46	++++
47	+
48	++ +
49	++++
50	++++
51	++ +
52	++ +
53	+
54	+ +
55	++++
56	++++
57	++ +
58	++++
59	+ +
60	++ +
61	+
62	++ +
63	+ +
64	**
65	**
66	++ +
67	++++

Ensayo de replicación del VHC (CE₅₀ de replicación (µM))

- 5 El componente de cultivo celular del ensayo se realiza esencialmente según lo descrito por Bartenschlager y *col*, "Hepatology" 2002, 35, 694-703, en el que se siembran células de replicación Huh-7/C24 del HCV en crecimiento exponencial a $4,5 \times 10^3$ células/pocillo en placas de 96 pocillos, y 24 horas después se tratan con seis puntos de concentración semilogarítmica de compuesto. Tras 72 horas de exposición, se desechan los medios de la placa de ensayo de compuesto, y se lisan las monocapas de células mediante la adición de 150 l de mezcla de lisis (Genospectra) con incubación a 53 °C durante 45 minutos. Tras la incubación, se mezcla cada lisado bien y se transfieren 5 l (sonda NS3) o 10 l (sonda GAPDH) de cada lisado a la placa de captura y se analizan mediante ensayo de ADN ramificado.
- 10

Ensayo de ADN ramificado

5 Basándose en las secuencias proporcionadas para NS3 [AJ242652], Genospectra (Fremont, CA, EE.UU.) diseñó y sintetizó sondas para estos analitos (junto con GAPDH). El análisis del ADN ramificado celular se lleva a cabo esencialmente según lo descrito en el protocolo de Genospectra (detalles en Shyamala, V. y col, *Anal. Biochem.* **1999**, 266, 140-7), en el que se añaden prolongadores de captura específicos de la diana, prolongadores de marcaje y sondas de bloqueo a la placa de captura tras la adición de 5 o 10 μ l de lisado celular. Tras la hibridación durante la noche, en la que el ARN diana es capturado en la placa a través de la interacción con los prolongadores de captura, la placa se lava, y después se añaden secuencialmente amplificador (que se une a través de los prolongadores de marcaje) y la sonda de marcaje.

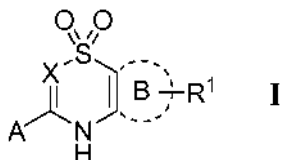
10 Tras la posterior adición del sustrato quimiolumigénico (dioxetan), se lee cada placa con un luminómetro (contador HTS de múltiples marcadores 1420 Victor 2 de Wallac). La señal de luminiscencia es proporcional a la cantidad de ARNm presente en cada lisado. Además de las muestras, también se incluyen controles de fondo de solo lisado celular (sin sonda) a cada placa de ensayo de ADN ramificado y se resta la señal media de estos pocillos de control de la lectura de la muestra antes del análisis. También se determina el porcentaje de control sin fármaco tanto para las señales de NS3 como para las de GAPDH para cada compuesto. Se determina el porcentaje de inhibición para cada concentración de compuesto en relación con el control sin fármaco para calcular la CE_{50} .

20 Protocolo del ensayo de replicón del VHC basado en luciferasa

25 Se sembraron células de replicón Huh-luc/neo-ET del HCV en crecimiento exponencial a 6×10^3 células/pocillo en placas de 96 pocillos. 24 horas después, se trataron las células con diversas concentraciones de compuesto por triplicado. Tras 72 horas de exposición al compuesto, se determinó la actividad de la luciferasa en los pocillos usando el reactivo Bright-Glo (Promega, Madison, Wisconsin) con un luminómetro (contador HTS de múltiples marcadores 1420 Victor 2 de Wallac). El control de fondo era células de replicón tratadas con BILN-2061 100 nM, un inhibidor de la proteasa del HCV. Se determinó el % de inhibición para cada concentración de compuesto en relación con el control negativo (sin compuesto) para calcular la CE_{50} .

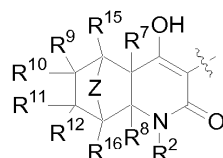
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I

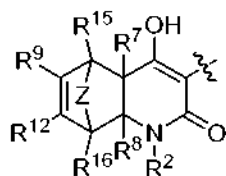


5 en la que

X es N o CR³,
A es



10 o



15 el anillo B es arilo o heterociclilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1-3 restos R¹, en el que R¹ es H, halo, nitro, -CHR⁴-S(O)₂R⁵, -C(S(O)₂R⁵)=CHR⁴-, -NR⁶R⁶, -NR⁴S(O)₂R⁵ o -NR⁴S(O)₂NR⁵R⁶, en los que R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)O-(alquilo C₁-C₆), arilo o heterociclilo, o R⁴ y R⁵ o R⁵ y R⁶ se combinan con el/los átomo/s al/a los que están unidos para formar un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros,

20 R² es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -alquilen C₁-C₆(cicloalquilo C₃-C₆), -alquilen C₁-C₆(arilo), -alquilen C₁-C₆(heterociclilo), arilo o heterociclilo,

25 R³ es H, halo o alquilo C₁-C₆,

Z es -(CR¹³R¹⁴)_n- u O,

n es 1 o 2,

R⁷ y R⁸ son independientemente H o alquilo C₁-C₆,

30 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo o halo,

35 en la que los restos alquilo, alquilen, arilo, cicloalquilo o heterociclilo anteriores proporcionados en R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

alquilamina,

amino,

40 arilo, cicloalquilo, heterociclilo,

alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamina C₁-C₆, dialquilamina C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, en el que cada uno de los mismos puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos,

carboxilo,

35 ciano,

halo,

hidroxilo,

ceto,

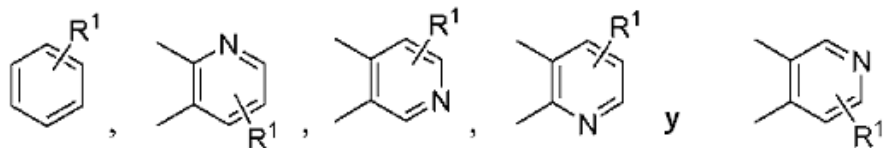
nitro,

40 -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)(alquilamina C₁-C₆), -C(O)(dialquilamina C₁-C₆), -C(O)₂-(alquilo C₁-C₆), -C(O)₂-(cicloalquilo C₃-C₆), -C(O)₂-(arilo), -C(O)₂-(heterociclilo), -C(O)₂-(alquilen C₁-C₆)arilo, -C(O)₂-(alquilen C₁-C₆)heterociclilo, -C(O)₂-(alquilen C₁-C₆)cicloalquilo, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(cicloalquilo C₃-C₆), -C(O)(arilo), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(alquilen C₁-C₆)arilo, -C(O)(alquilen C₁-C₆)heterociclilo y -C(O)(alquilen C₁-C₆)cicloalquilo,

45 en el que cada uno de los sustituyentes opcionales anteriores puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre amino, ciano, halo, hidroxilo, nitro, alquilamina C₁-C₆, dialquilamina C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆, en el que cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo,

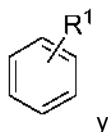
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el Anillo B se selecciona entre

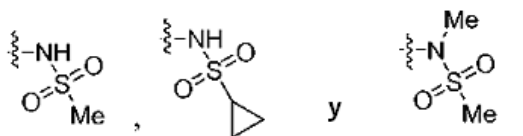


5

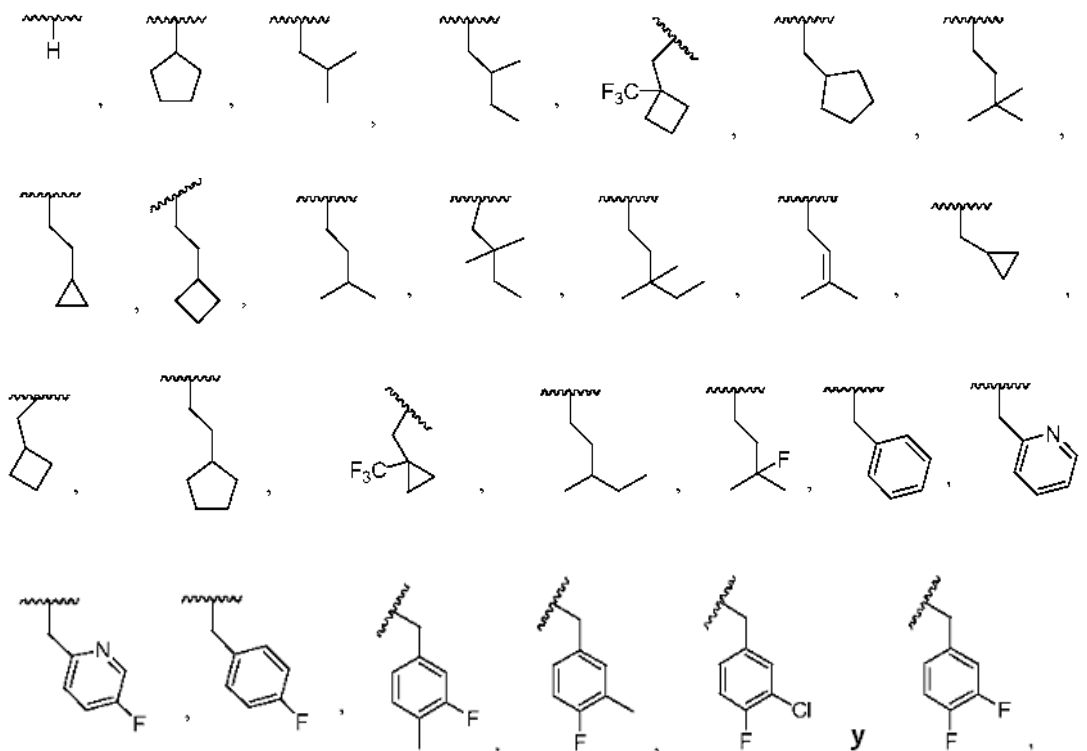
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el Anillo B es



10 R^1 es H, halo, nitro, $-CHR^4-S(O)_2R^5$, $-C(S(O)_2R^5)=CHR^4$, $-NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_2R^5$ o $-NR^4S(O)_2NR^5R^6$, o en el que R^1 es preferentemente $-NR^4S(O)_2R^5$, y R^4 y R^5 son independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , o en el que R^1 se selecciona preferentemente entre

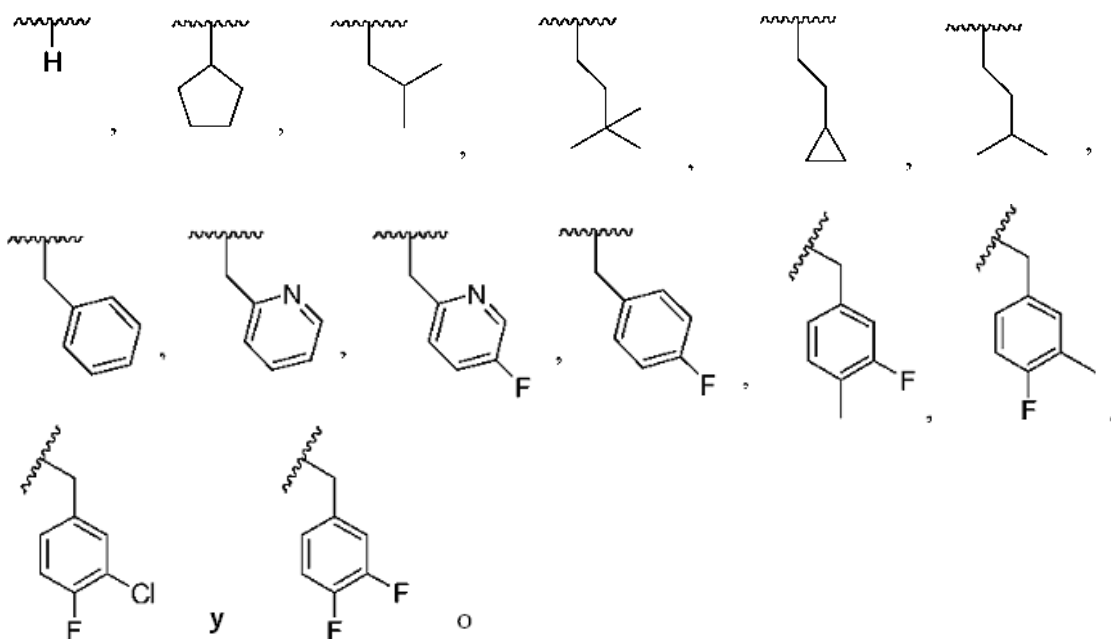


15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 se selecciona entre

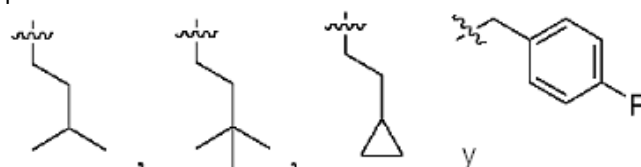


20

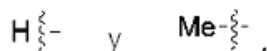
en el que R^2 se selecciona preferentemente entre



en el que R² se selecciona preferentemente entre

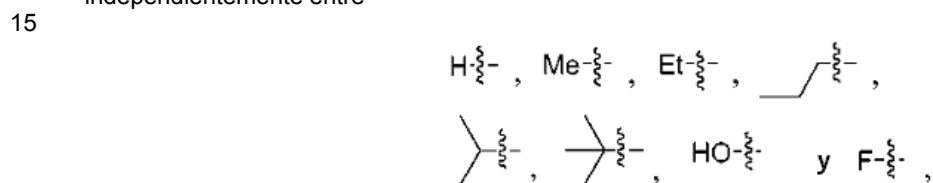


5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en el que R³ se selecciona preferentemente entre:

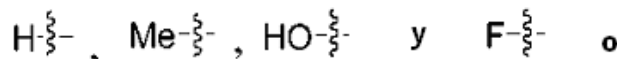


10. 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁷ y R⁸ son H.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre



en el que R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ preferentemente se seleccionan independientemente entre



20. en el que R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son preferentemente H o hidroxilo, o en el que R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son preferentemente H.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 1.

25. 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre

(*rac*-*di-exo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 (*rac*-*di-endo*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-

- dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
(rac-di-endo)-N-{3-[3-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 5 *N*-{3-[(1*S*,2*S*,7*R*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 10 *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 15 *(rac-di-endo)-N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 20 *(rac-di-exo)-N*-{3-[3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[3-(3-Dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 25 *N*-{3-[(1*S*,2*R*,7*S*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 30 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3,4-difluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-*N*-metil-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-*N*-metil-metanosulfonamida,
 35 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-4,5-dihidro-1*H*-1λ⁶-tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 40 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-Hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[3-(2-ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-*N*-metil-metanosulfonamida,
 45 *(rac-di-exo)-N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-[7-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 50 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 55 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 60 *(rac-di-exo)-N*-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[3-(3,3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il)-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 65 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-6-hidroxi-5-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 {3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-

- dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
(rac-di-exo)-N-{3-[3-(3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 5 *(rac-di-exo)-N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida,
 10 {3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-(6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-bencenosulfonamida,
 {3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico,
 15 {3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico,
 {3-[3-(3-dimetil-butil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico,
N-[3-(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 20 {3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico,
 {3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-5,9-dien-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido (*rac-di-exo*)-ciclopropanosulfónico,
 Carbamato de *N*-[3-(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-(3-ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida-*N*-isopropilo,
 25 (*rac-di-exo*)-*N*-{3-(3-Ciclopentil-6-hidroxi-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
N-{3-[(2*S*,7*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 30 *cis-N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
rac-N-{3-[(1*R*,2*R*,7*S*,8*S*,9*S*,11*R*)-3-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-4-oxo-3-azatetraciclo[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]tridec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-4*H*-1λ⁶-2,4-benzotiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
rac-N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*,9*S*,11*R*)-3-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-4-oxo-3-azatetraciclo[6.3.2.0^{2,7}.0^{9,11}]trideca-5,12-dien-5-il]-1,1-dioxo-4*H*-1λ⁶-2,4-benzotiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 35 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 {3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-amida del ácido piridin-3-sulfónico,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-sulfamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-(3-bencil-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-(6-hidroxi-3-isobutil-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 45 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-*N*-{3-[3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
(rac-di-exo)-N-{3-[6-hidroxi-3-(3-metil-butil)-4-oxo-11-oxa-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-*N*-metil-metanosulfonamida,
 50 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(3-fluoro-4-metil-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-Fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[2,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[4,3-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 (1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-5-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-pirido[3,2-*e*][1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-4-ona,
 60 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(2-ciclopropil-etil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6,9-dihidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il]-metanosulfonamida,
 65 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-

dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de L-arginina,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 5 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de L-lisina,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de hemi-magnesio,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de sodio, y
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 10 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de potasio.

10. El compuesto de la reivindicación 9 seleccionado entre:

N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de L-arginina,
 15 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de L-lisina,
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de hemi-magnesio,
 20 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de sodio, y
N-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, sal de potasio.

11. El compuesto de la reivindicación 9 seleccionado entre

N-{3-[(1*S*,2*S*,7*R*,8*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida,
 25 *N*-{3-[(2*S*,7*R*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -
 benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, y
 30 *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-
 dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. El compuesto de la reivindicación 11, que es *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida o una
 35 sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

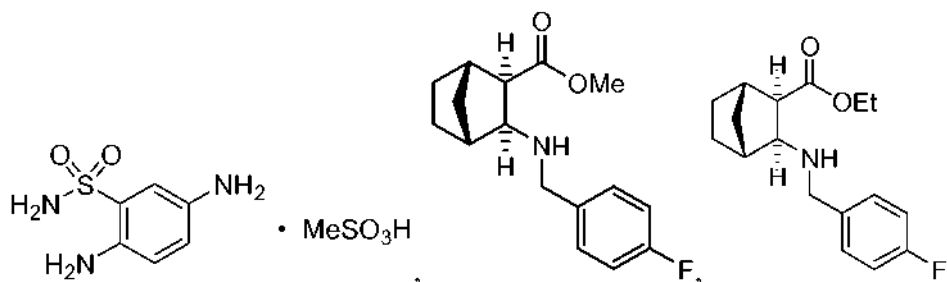
13. El compuesto de la reivindicación 12, presente en forma cristalina.

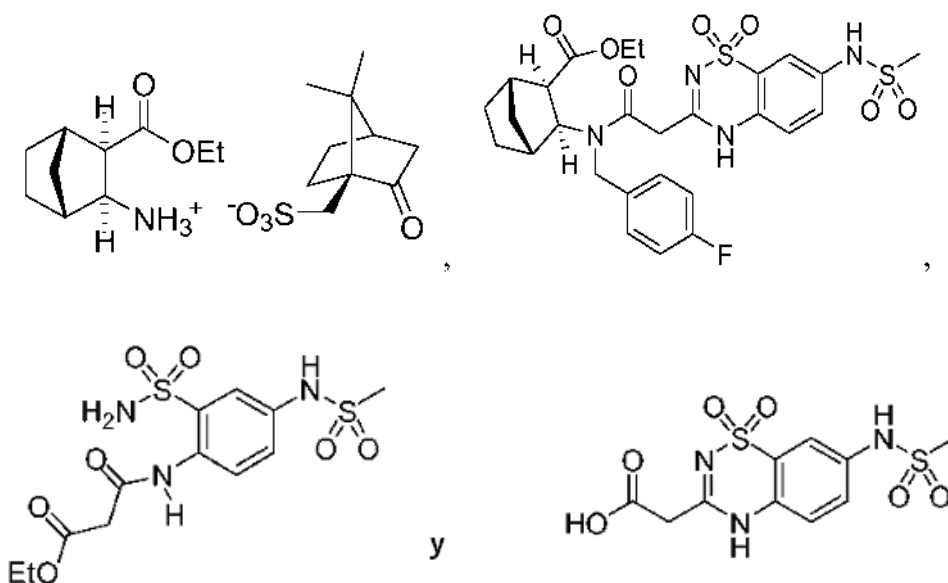
14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que la forma cristalina tiene:

una difracción de rayos X (2-theta) con la línea más potente observada en un ángulo de 6,2°, 17,9°, 19,7°, 20,5°,
 22,6° y 24,8° \pm 0,3°, con las líneas de menor intensidad a 12,4°, 16,5°, 18,7°, 21,6°, 23,2°, 24,1°, 25,6°, 26,6°, 27,1°,
 28,5° y 29,3°; y
 45 bandas de absorción características de IR a 1.617, 1.524, 1.321, 1.260, 1.229, 1.217 y 1.163 cm⁻¹, con las bandas
 menores a 1.498, 1.465, 1.147, 836, 727 y 406 cm⁻¹.

15. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de cualquiera de las
 reivindicaciones 1-14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto seleccionado entre:



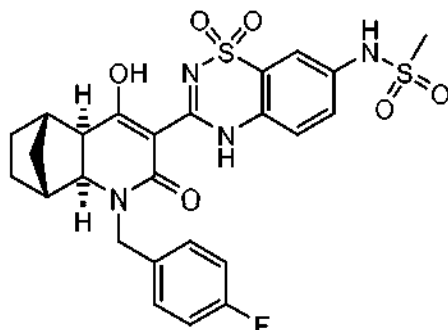


5 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C, en el que la inhibición de la replicación se produce preferentemente en presencia de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en un antibiótico, un agente antiemético, un antidepresivo, un agente antifúngico, un agente antiinflamatorio, un agente antiviral, un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un interferón α , un interferón β , una ribavirina, un agente alquilante, una hormona, una citocina o un modulador del receptor de tipo toll.

15 18. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero, en el que el mamífero es preferentemente un ser humano, y en el que, opcionalmente, el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la hepatitis C comprende además administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales al mamífero, en el que dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en un antibiótico, un agente antiemético, un antidepresivo, un agente antifúngico, un agente antiinflamatorio, un agente antiviral, un agente anticanceroso, un agente inmunomodulador, un interferón α , un interferón β , una ribavirina, un agente alquilante, una hormona, una citocina o un modulador del receptor de tipo toll.

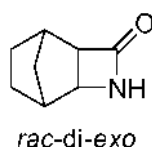
20 19. El uso de la reivindicación 18, en el que el compuesto es *N*-{3-[(1*R*,2*S*,7*R*,8*S*)-3-(4-fluoro-bencil)-6-hidroxi-4-oxo-3-aza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-5-en-5-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}-metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 20. Un proceso de preparación de una 5,6-dihidro-1*H*-piridin-2-ona de fórmula:

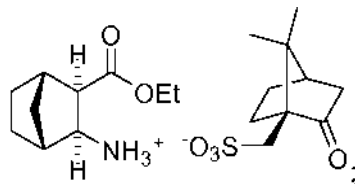


que comprende:

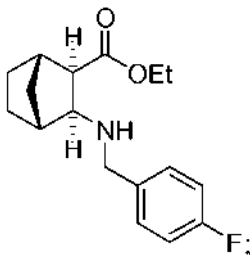
30 (i) hacer reaccionar un compuesto tricíclico de fórmula:



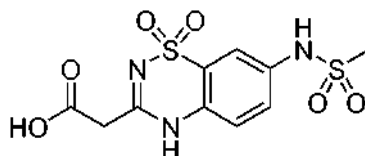
con ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico en presencia de acetato de etilo y etanol para formar un compuesto de alcanforsulfonato de fórmula:



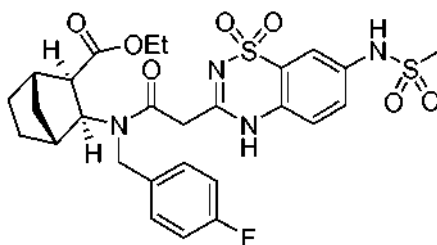
5 (ii) realizar una reacción de aminación reductora mediante la adición de 4-fluorobenzaldehído al compuesto de alcanforsulfonato de la etapa (i), y reducir la imina resultante, para formar un compuesto de éster de fórmula:



10 (iii) acoplar el compuesto de éster de la etapa (ii) con un compuesto de ácido acético de fórmula:

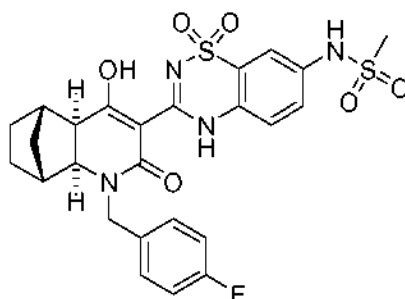


para formar un compuesto de 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona de fórmula:



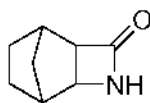
; y

15 (iv) ciclar el compuesto de 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona de la etapa (iii) para formar un compuesto de 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona de fórmula:



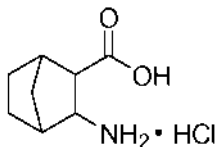
20 21. El proceso de la reivindicación 20, en el que la etapa (i) comprende además:

(a) abrir un anillo de azetidiona de un compuesto tricíclico de fórmula:



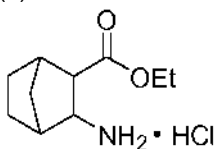
rac-di-exo

para formar un compuesto bicíclico de fórmula:



rac-di-exo ;

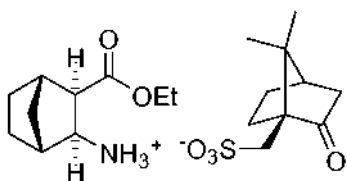
(b) tratar el compuesto bicíclico de la etapa (a) con cloruro de tionilo y etanol para formar un éster de fórmula:



rac-di-exo ; y

5

(c) añadir una base y luego añadir una solución de ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico para formar un compuesto de alcanforsulfonato de fórmula:



10

22. El proceso de la reivindicación 21, en el que el proceso de apertura de anillo de la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una solución acuosa de ácido clorhídrico.

15

23. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que la reducción de la imina de la etapa (ii) se lleva a cabo con cianoborohidruro de sodio.

20

24. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 20-23, en el que la reacción de acoplamiento de la etapa (iii) se lleva a cabo (iii a) en presencia de 4-dimetilaminopiridina y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida o (iii b) en presencia de *N*-metilmorfolina y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida.

25. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 20-24, en el que la reacción de ciclación de la etapa (iv) se lleva a cabo en presencia de etóxido de sodio en etanol o trietilamina.