

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 192**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014 PCT/US2014/046413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15006731**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014 E 14745052 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 3019503**

54 Título: **Compuestos de carbamoilpiridona policíclica y su uso para el tratamiento de infecciones por VIH**

30 Prioridad:

12.07.2013 US 201361845806 P

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

04.12.2017

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**JI, MINGZHE;
LAZERWITH, SCOTT E. y
PYUN, HYUNG-JUNG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 645 192 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).

Compuestos de carbamoilpiridona policíclica y su uso para el tratamiento de infecciones por VIH**Descripción**

5 FONDO

Campo

10 Se describen compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, se describen nuevos compuestos de carbamoilpiridona policíclica y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

Descripción de la técnica relacionada

15 La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas, son un problema importante de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Aunque los fármacos dirigidos a la transcriptasa inversa y la proteasa están en amplio uso y han demostrado eficacia, particularmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad (Palella et al., N.M. Richman, DD Nature (2001) 410: 995 - 1101).

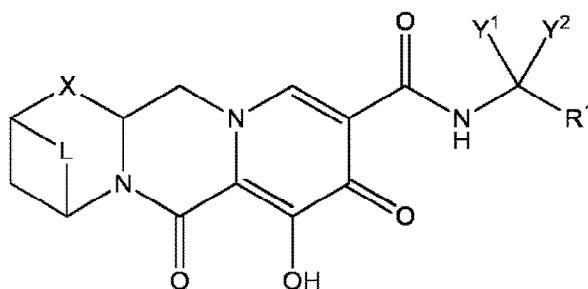
20 Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por el VIH. Las pautas de tratamiento actuales publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias combinadas, es decir, varios fármacos de al menos dos o más clases de fármacos. (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, Departamento de Salud y Servicios Humanos, disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentGL.pdf>. Sección accedida Marzo 14, 2013.). Además, las decisiones relativas al tratamiento de pacientes infectados por el VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras condiciones médicas (Id. en E-12). Debido a que el estándar de atención requiere el uso de múltiples fármacos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras condiciones que el paciente pueda experimentar, el potencial de interacción con fármacos es un criterio para la selección de un régimen de fármaco. Como tal, existe la necesidad de que las terapias antirretrovirales tengan un potencial disminuido para las interacciones con fármacos.

30 Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos agentes que inhiben la replicación del VIH y que minimicen el potencial de interacciones fármaco-fármaco cuando se administra conjuntamente con otros fármacos.

35 BREVE RESUMEN

40 La presente invención se dirige a nuevos compuestos de carbamoilpiridona policíclica, que tienen actividad antiviral, incluyendo estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el uso de tales compuestos en el tratamiento de infecciones por VIH. Los compuestos de la invención pueden utilizarse para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y pueden utilizarse para reducir la replicación del VIH.

45 En una realización de la presente invención, los compuestos que tienen la siguiente Fórmula (i) se proporcionan:



(I)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que:

Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

5 R¹ es fenilo sustituido con uno a tres halógenos;

X es -O-, -NR²-, -CHR³- o un enlace;

10 R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

L es -C(R^a)₂C(R^a)₂-; y

cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o alquilo C₁₋₄, y

15 en el que dos grupos R^a en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:



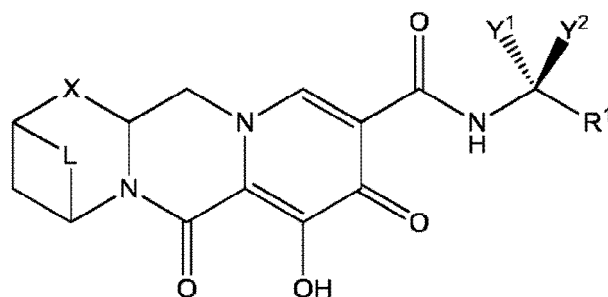
en el que cada R^b, independientemente, hidrógeno o halo.

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos tienen la siguiente Fórmula (Ia):

30

35

40



45

(Ia)

50 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

R¹ es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

X es -O-, -NR²-, -CHR³- o un enlace;

55 R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y

L es -C(R^a)₂C(R^a)₂-; y

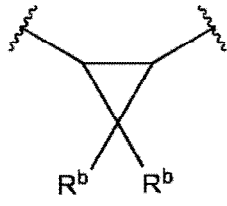
cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o alquilo C₁₋₄, y

en el que dos grupos R^a en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:

60

65

5



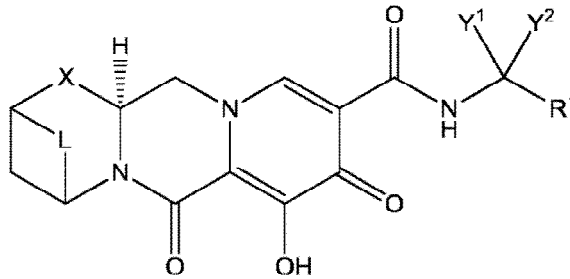
10

en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

15

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (Ib):

20



25

30

(Ib)

35

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

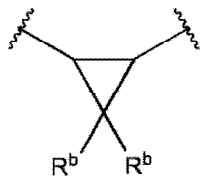
40

Y^1 e Y^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;
 R^1 es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;
 X es $-O-$, $-NR^2-$, $-CHR^3-$ o un enlace;
 R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y
 L es $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$; y
 cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o alquilo C_{1-4} , y

45

en el que dos grupos R^a en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:

50



55

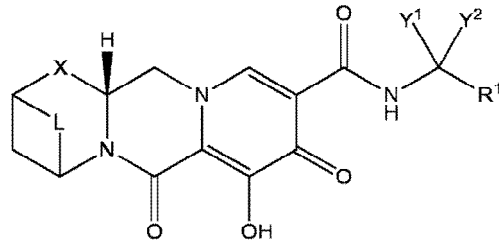
en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

60

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (Ic):

65

5



10

(Ic)

15

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

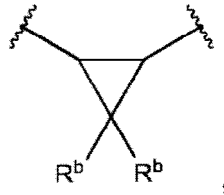
20

Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 R¹ es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;
 X es -O-, -NR²-, -CHR³- o un enlace;
 R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y
 L es -C(R^a)₂-C(R^a)₂-; y
 cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o alquilo C₁₋₄, y

25

en el que dos grupos R^a en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:

30



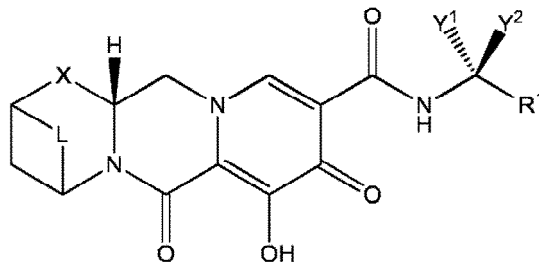
35

en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

40

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (Id):

45



50

55

(Id)

60

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

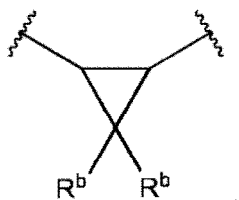
65

Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 R¹ es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;
 X es -O-, -NR²-, -CHR³- o un enlace;
 R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y
 L es -C(R^a)₂-C(R^a)₂-; y

cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o C 1-alkyl, y

en el que dos grupos R^a en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:

5



10

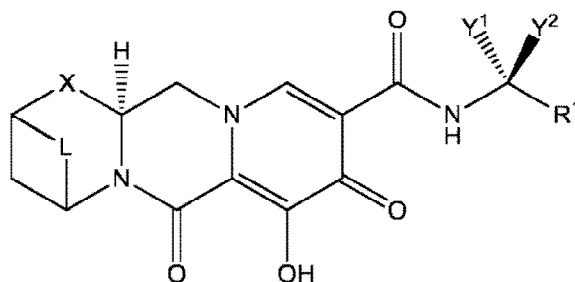
15

en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (Ie):

20

25



30

35

(Ie)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

40

Y^1 e Y^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;

R^1 es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

X es -O-, $-NR^2$ -, $-CHR^3$ - o un enlace;

45

R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y

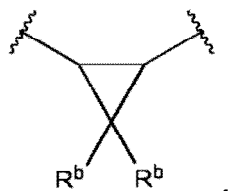
L es $-C(R^a)_2 C(R^a)_2-$; y

cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o alquilo C_{1-4} , y

en el que dos grupos R^a en átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:

50

55



60

en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

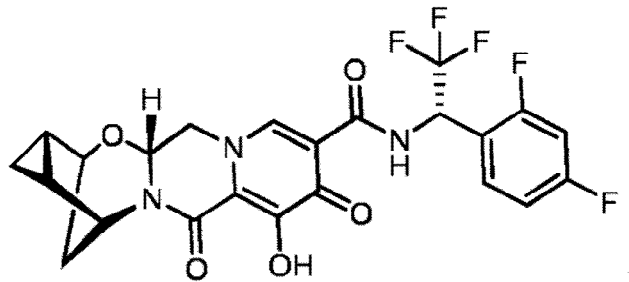
En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un

65

vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica como se describe anteriormente en este documento para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En aún están dentro de otra realización, los compuestos tienen las siguientes estructuras:



10

15

20

25

30

35

40

45

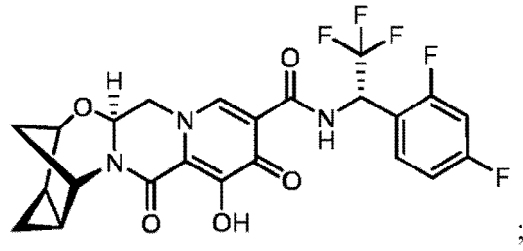
50

55

60

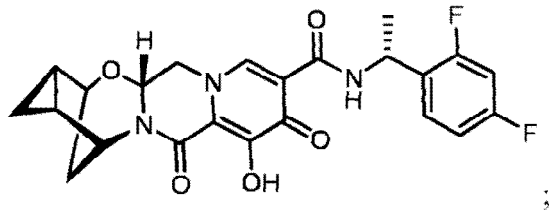
65

5



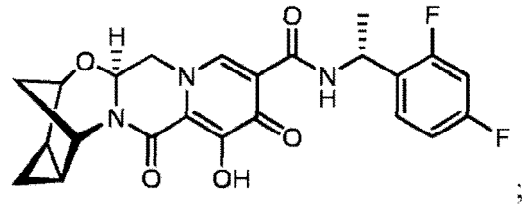
10

15



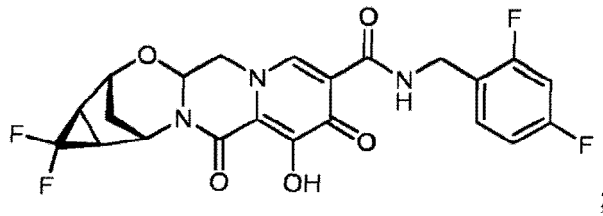
20

25



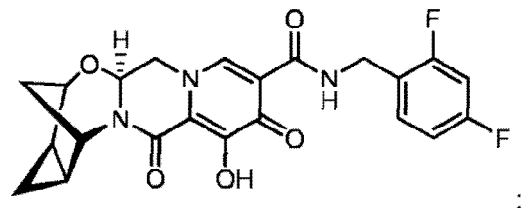
30

35



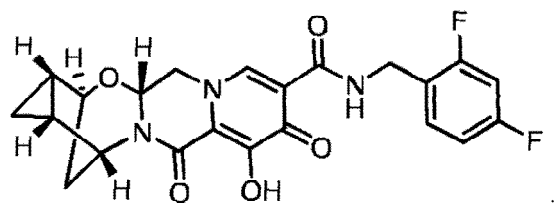
40

45



50

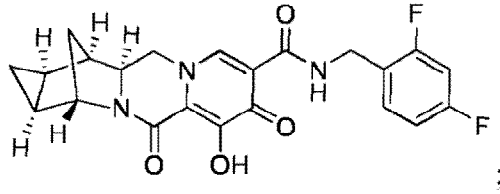
55



60

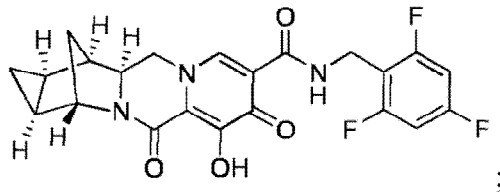
65

5



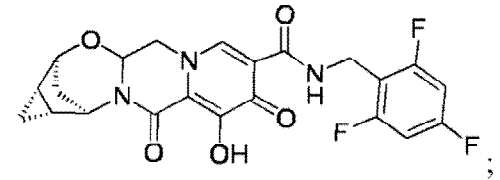
10

15



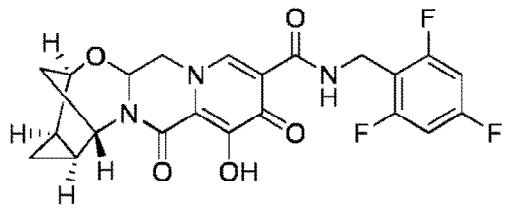
20

25



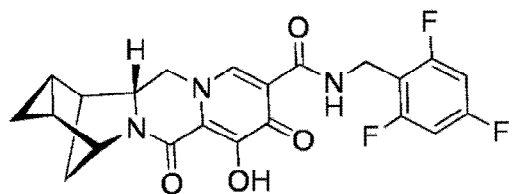
30

35



40

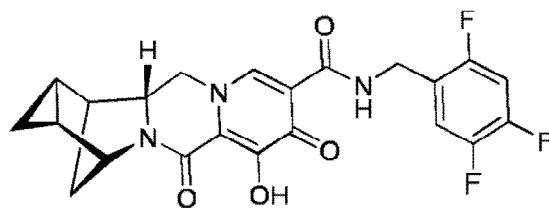
45



50

y

55



60

65

En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie) para uso en terapia. En particular, Un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie), o un estereoisómero o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable se describe para su uso en un método de tratamiento de la proliferación del virus HIV, tratamiento del SIDA o retraso en el inicio del SIDA o de los síntomas del ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

5 En otra realización, Un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie) como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se da a conocer para uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

10 En otra realización, Un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie) como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describe para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

15 En otra realización, un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VIH; y material de envase que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar la infección por VIH. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) de acuerdo con esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 También se describe un método de inhibición de la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), o una sal del mismo, en condiciones en las que la replicación del VIH se inhibe.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), o (Ie) para inhibir la actividad de la enzima de integrasa del VIH.

25 También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), o una sal del mismo, para inhibir la replicación del VIH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 Definiciones

A menos que el contexto requiera otra cosa, en toda la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de los mismos, tales como, "comprende" y "que comprende" se deben interpretar en un sentido abierto, inclusivo, es decir como "incluyendo pero no limitado a".

35 La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en conexión con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una realización" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, las características, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

"Hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

45 "Oxo" se refiere al sustituyente = O.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono en (alquilo C₁-C₄), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n-propilo*, 1- metiletilo (*iso-propilo*), *n-butilo*, 1,1-dimetiletilo (*t-butilo*), y similares.

50 "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

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

60 La invención descrita en este documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie), siendo marcados con isótopos por tener uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I, ¹²⁵I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados pueden ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en el fármaco y/o estudios de

65

distribución de tejido de sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

5 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, semivida *in vivo* puede aumentarse o requerimientos de dosificación pueden ser reducidos. Por lo tanto, los isótopos más pesados pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

10 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en tomografía de emisión de topografía (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado. También se describen en el presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la descripción incluye compuestos producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Típicamente, estos productos se identifican administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono o humano, permitiendo tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo, y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

25 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de Una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

30 "Mamífero" incluye seres humanos y los animales domésticos tales como animales de laboratorio y animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos, tales como fauna y similares.

35 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento descrito posteriormente de circunstancias puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en que no lo hace. Por ejemplo, arilo opcionalmente sustituido significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye radicales de arilo sustituidos y radicales de arilo que no tienen sustitución.

40 "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable," incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

45 Ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en el presente documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX^{4+} (en la que X es $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. 50 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX^{4+} (en la que X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$).

55 Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en el presente documento será típicamente farmacéuticamente aceptable, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) u otro compuesto de la invención. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

60 Las sales metálicas típicamente se preparan mediante la reacción del hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Se puede precipitar una sal metálica menos soluble de la solución de una sal más soluble por adición del compuesto metálico adecuado.

65 Además, se pueden formar sales de adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por

ejemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, típicamente aminas. Finalmente, debe entenderse que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos descritos en la presente memoria en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Cristalizaciones a menudo producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. De este modo, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede meramente retener agua adventicia o ser Una mezcla de agua más algún disolvente adventista.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para los mismos.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención, que cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema tisular, o paciente que es buscado por un investigador o un clínico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad-estado o trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos usados en combinación con los compuestos de la invención o coincidentemente con ellos, y la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Tal cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta descripción.

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento está destinado a significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, por administración a la madre antes del parto y al niño dentro de los primeros días de vida.

El término "agente antiviral" como se usa en el presente documento se entiende que significa un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluyendo, pero no limitado a agentes que interfieren con mecanismos huésped o virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

El término "inhibidor de la replicación del VIH", como se usa en el presente documento pretende significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH de replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)-isómeros ópticamente activos se pueden preparar usando sintonas quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención

contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superimponibles entre sí.

5 Un "tautómero" se refiere a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Compuestos

10 Como se ha señalado anteriormente, en una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen actividad antiviral, los compuestos que tienen la Fórmula (i) como se define anteriormente, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) como se ha definido anteriormente, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En otra realización, X es -O-. En otra realización, X es -NH-. En otra realización, X es -CH₂-. En otra realización, X es un enlace.

20 En otra realización, Y¹ es alquilo C₁₋₃ e Y² es hidrógeno. En otra realización, Y¹ es metilo e Y² es hidrógeno. En otra realización, Y¹ es C₁₋₃ haloalquilo e Y² es hidrógeno. En otra realización, Y¹ es CF₃ e Y² es hidrógeno. En otra realización, Y¹ es hidrógeno, metilo o CF₃ e Y² es hidrógeno. En otra realización, Y¹ e Y² son ambos hidrógeno.

En otra realización, R¹ está sustituido con un halógeno. En una realización adicional, R¹ es 4-fluorofenilo o 2-fluorofenilo.

25 En otra realización, R¹ está sustituido con dos halógenos. En una realización adicional, R¹ es 2,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, o 3,5-difluorofenilo. En todavía una realización adicional, R¹ es 2,4-difluorofenilo.

30 En otra realización, R¹ está sustituido con tres halógenos. En una realización adicional, R¹ es 2,4,6-trifluorofenilo o 2,3,4-trifluorofenilo. En todavía una realización adicional, R¹ es 2,4,6-trifluorofenilo.

En otra realización, cada R^b es independientemente hidrógeno. En otra realización, cada R^b es halógeno independientemente. En una realización adicional, cada R^b es fluoro.

35 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Se proporciona otra realización comprende un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), o una composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, donde dicho método comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), o una composición farmacéutica del mismo.

45 En otra realización, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), o una composición farmacéutica se proporciona del mismo para uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

Composiciones farmacéuticas

50 Para los fines de administración, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí se administran como un producto químico crudo o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o condición particular de interés. La actividad de los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), puede ser determinada por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos siguientes. Las concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica.

60 La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que sirven para utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las vías típicas para administrar tales composiciones farmacéuticas

incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de manera que permitan que los ingredientes activos contenidos en ellas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación única y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 20a edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). En cualquier caso, la composición a administrar contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o condición particular; y el sujeto sometido a terapia.

Terapia de combinación

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales se proporciona para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto descrito en el presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (p.ej, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales se proporciona para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, se proporcionan diluyente o excipiente.

En una realización, se proporcionan agentes farmacéuticos de combinación que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, nucleósido o inhibidores nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de integrasa de sitio no catalítico de VIH (o alostérico), inhibidores de la entrada (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de oxidasa de G6PD y NADH, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos de interrupción de cápside tales como los descritos en el documento WO2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), y WO2013/006792 (Pharma Recursos), potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos en realizaciones adicionales, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- (1) inhibidores de proteasa de VIH seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, y AG 1859;
- (2) inhibidores no nucleósidos de VIH o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirene, BILR355 BS, VRX 840 773, lersivirina (UK-453,061), RDEA806, KM023 y MK-1439;
- (3) Nucleósido o inhibidores de nucleótido de VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo consistente en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, abavavir sulfato, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitibina (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) y tidoxilo de fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003), tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir (Gilead Sciences), hemifumarato de alafenamida de tenofovir (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, dipivoxilo de adefovir, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chimerix);
- (4) Inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo de ácido cafeico, derivados de éster de fenetilo de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir y GSK-744;
- (5) Sitio no catalítico de VIH, o inhibidores alostéricos, de integrasa (NCINI), que incluyen, pero no se limitan a, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, los compuestos descritos en el documento WO2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO2013/159064 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2012/003498 (Gilead Sciences);
- (6) Inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, albuvirtida, FB006M, y TRI-1144;
- (7) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;
- (8) el inhibidor de entrada SP01A;
- (9) el inhibidor de gp120 BMS-488043;
- (10) el inhibidor de oxidasa G6PD y NADH inmunitina;
- (11) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004;
- (12) inhibidores de la unión de CD4 seleccionados del grupo que consiste en Ibalizumab (TMB-355) y BMS-068 (BMS-663068);
- (13) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y SPI-452; y
- (14) otros fármacos para el tratamiento del VIH seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040),

y combinaciones de los mismos

- En ciertas realizaciones de la descripción, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, Un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En una realización adicional de la divulgación, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden ser seleccionadas a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa de VIH y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de VIH de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de VIH de nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos nucleósidos o inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa

inversa.

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

10 En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxilo fumarato, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

15 En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo fumarato, alafenamida tenofovir, y alafenamida de hemifumarato de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de emtricitabina y lamivudina.

20 En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

25 En ciertas realizaciones, cuando un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales tal como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

30 En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral.

35 En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Co-administración de un compuesto descrito en este documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descritas en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del paciente.

40 La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido en segundos o minutos mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en cuestión de segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales se administra primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento.

55 Los siguientes ejemplos ilustran diversos métodos de fabricación de compuestos de esta invención, es decir, el compuesto de Fórmula (I):

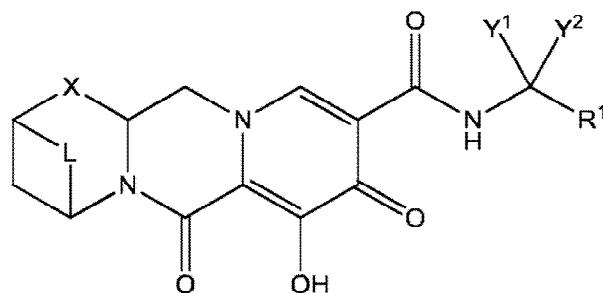
60

65

5

10

15



(I)

20

25

en la que R¹, X, W, Y¹, Y², o L son como se definen anteriormente. Se entiende que un experto en la técnica puede ser capaz de hacer estos compuestos por métodos similares o mediante la combinación de otros métodos conocidos para un experto en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica sería capaz de hacer, de una manera similar como se describe a continuación, otros compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), que no se ilustran específicamente a continuación mediante el uso de los componentes de partida apropiados y la modificación de los parámetros de la síntesis, según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem EE.UU., etc., o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, quinta edición (Wiley, diciembre de 2000)) o preparado como se describe en el presente documento.

30

Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines de ilustración, no de limitación.

EJEMPLOS

COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

35

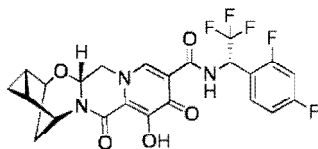
Ejemplo 1

Preparación del Compuesto 1

40

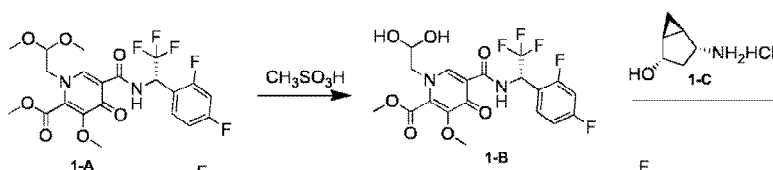
(1aS, 2S, 3aR, 12R, 12aR)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenilo)-2,2,2-trifluoroetilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-1a,2,3a,4,8,10,12,12a-octahidro-1H-2,12-metanociclopropa[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-7-carboxamida

45

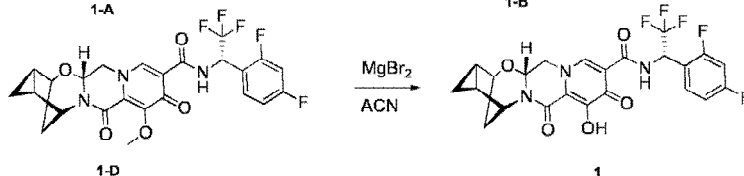


1

55



60



65

Paso 1

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo **1-A** (0,11 g, 0,22 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,05 ml), se selló con una tapa de color amarillo, y se calentó a 70°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió para proporcionar una solución en bruto del compuesto intermedio **1-B**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 481; encontrado: 481.

Paso 2

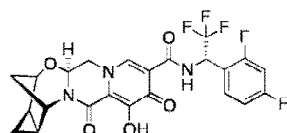
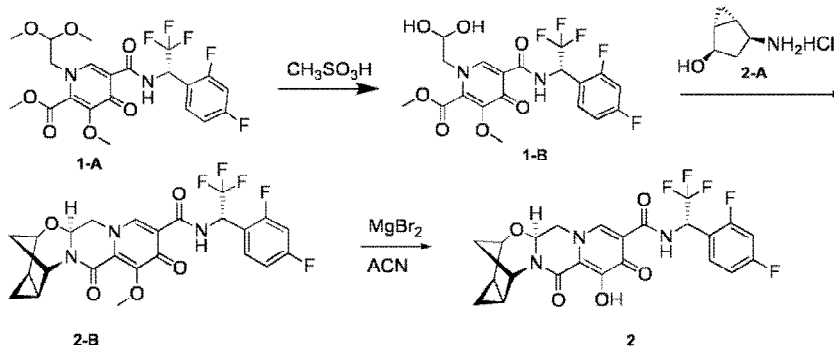
La mezcla cruda de la etapa anterior contiene reactivo **1-B** en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml). **1-C** (WO2013090929A1, 0,032 g, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (0,15 g, 1,1 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 70°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturada y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **1-D**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 526; encontrado: 526.

Paso 3

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo **1-D** (0,02 g, 0,038 mmol) y bromuro de magnesio (0,02 g, 0,10 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió ácido clorhídrico de 1 N (0,5 ml). Había sólidos formados y pegados en la pared del matraz. Se añade más agua (~ 5 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua. A continuación, el sólido se transfirió al vial de código de barras y bajo liofilización durante la noche para proporcionar el compuesto **1**. **¹H RMN** (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,38 (s, 1H), 11,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,48 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 - 6,69 (m, 2H), 6,30 - 5,98 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,93 (d, J = 34,6 Hz, 2H), 2,04 - 1,35 (m, 5H), 0,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 0,63 - 0,43 (m, 1H). **¹⁹F RMN** (377 MHz, cloroformo-d) δ - 75,29 (t, J = 7,5 Hz, 3 F), - 107,18 a - 109,52 (m, 1F), - 113,01 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 512; encontrado: 512.

Ejemplo 2Preparación del Compuesto **2**

(1aR, 2R, 3aS, 12S, 12aS)-N-((S)-1-(2,4-difluorop henilo)-2,2,2-trifluoroetilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-1a, 2,3a,4,8,10,12,12a-octahidro-1H-2,12-metanociclopropa[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-7-carboxamida

**2**Paso 1

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo **1-A** (0,11 g, 0,22 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,05 ml), se selló con una tapa de color amarillo, y se calentó a 70°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió para proporcionar una solución en bruto del compuesto intermedio **1-B**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 481; encontrado: 481.

Paso 2

La mezcla en bruto de la etapa anterior contiene reactivo **1-B** en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml). **2-A** (0,032 g, 0,22 mmol) y K_2CO_3 (0,15 g, 1,1 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 70°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturada y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **2-B**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 526; encontrado: 526.

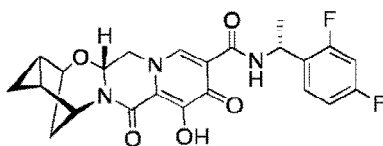
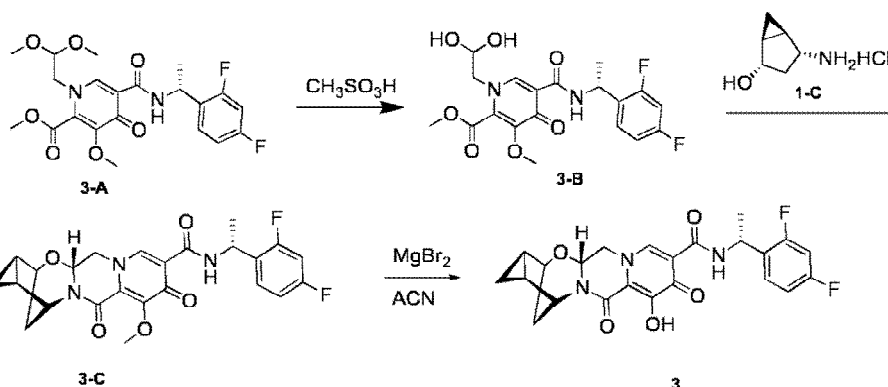
Paso 3

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo **2-B** (0,03 g, 0,058 mmol) y bromuro de magnesio (0,03 g, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y ácido clorhídrico 1 N (0,5 ml) se le añadió. Hubo sólido formado y pegado en la pared del matraz. Se añade más agua (~ 5 ml). El sólido se filtra y se lava con agua. A continuación, el sólido se transfirió al vial de código de barras y bajo liofilización durante la noche para proporcionar el Compuesto 2. **¹H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,44 (s, 1H), 11,32 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,81 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 6,67 (m, 2H), 6,42- 6,04 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,43 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,08- 1,38 (m, 5H), 0,88 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 0,60 (dd, *J* = 6,3, 3,3 Hz, 1H). **¹⁹F RMN** (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -75,25 (t, *J* = 6,5 Hz, 3 F), -106,94 a -109,63 (m, 1F), -112,11 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 512; encontrado: 512.

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 3

(1a*S*, 2*S*, 3a*R*, 12*R*, 12a*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,4-difluorofenilo)etilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-1a,2,3a,4,8, 10,12,12a-octahidro-1*H*-2,12-metanociclopropa[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazepina-7-carboxamida

**3**Paso 1

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo **3-A** (0,11 g, 0,24 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,05 ml), se selló con una tapa de color amarillo, y se calentó a 70°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió para proporcionar una solución en bruto del compuesto intermedio **3-B**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}F_2N_2O_7$: 427; encontrado: 427.

Paso 2

La mezcla en bruto de la etapa anterior contiene reactivo **3-B** en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2

ml). **1-C** (0,036 g, 0,24 mmol) y K_2CO_3 (0,167 g, 1,2 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 70°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturada y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **3-C**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 472; encontrado: 472.

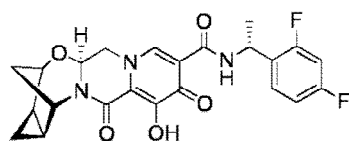
Paso 3

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo **3-C** (0,03 g, 0,058 mmol) y bromuro de magnesio (0,03 g, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y ácido clorhídrico de 1 N (0,5 ml) se añadió. Hay sólido formado y pegado en la pared del matraz. Se añade más agua (~5 ml). El sólido se filtra y se lava con agua. A continuación, el sólido se transfirió al vial de código de barras y bajo durante la noche liofilización para proporcionar el compuesto **3**. **¹H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,35 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,61 - 7,28 (m, 1H), 7,00 - 6,65 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,45 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,34 - 5,13 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,12- 1,43 (m, 6H), 0,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 0,60 (s, 1H). **¹⁹F RMN** (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -113,03 (m, 1F), -114,92 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 458; encontrado: 458.

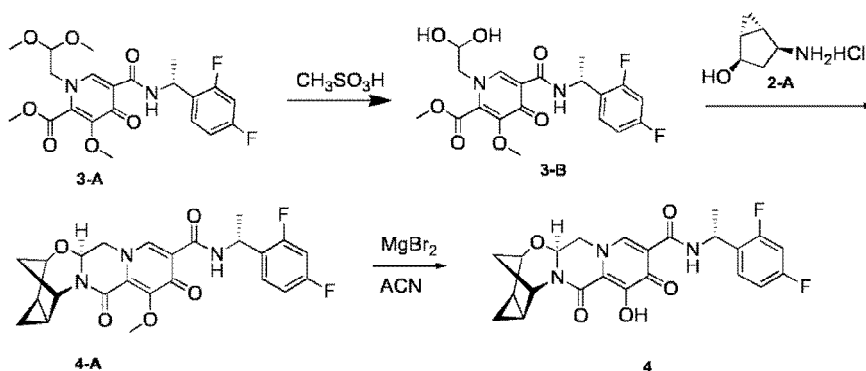
Ejemplo 4

Preparación del Compuesto 4

(1aR, 2R, 3aS, 12S, 12aS)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenilo)etilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-1a,2,3a,4,8, 10,12,12a-octahidro-1H-2,12-metanociclopropa[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-7-carboxamida



4



Paso 1

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo **3-A** (0,11 g, 0,24 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml) se trató con ácido metanosulfónico (0,05 ml), se selló con una tapa de color amarillo, y se calentó a 70°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió para proporcionar una solución en bruto del compuesto intermedio **3-B**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}F_2N_2O_7$: 427; encontrado: 427.

Pasos 2

La mezcla en bruto de la etapa anterior contiene reactivo **3-B** en acetonitrilo (1,5 ml) y ácido acético (0,2 ml). **2-A** (0,036 g, 0,24 mmol) y K_2CO_3 (0,167 g, 1,2 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 70°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **4-A**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): $[M+H]^+$

calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 472; encontrado: 472.

Pasos 3

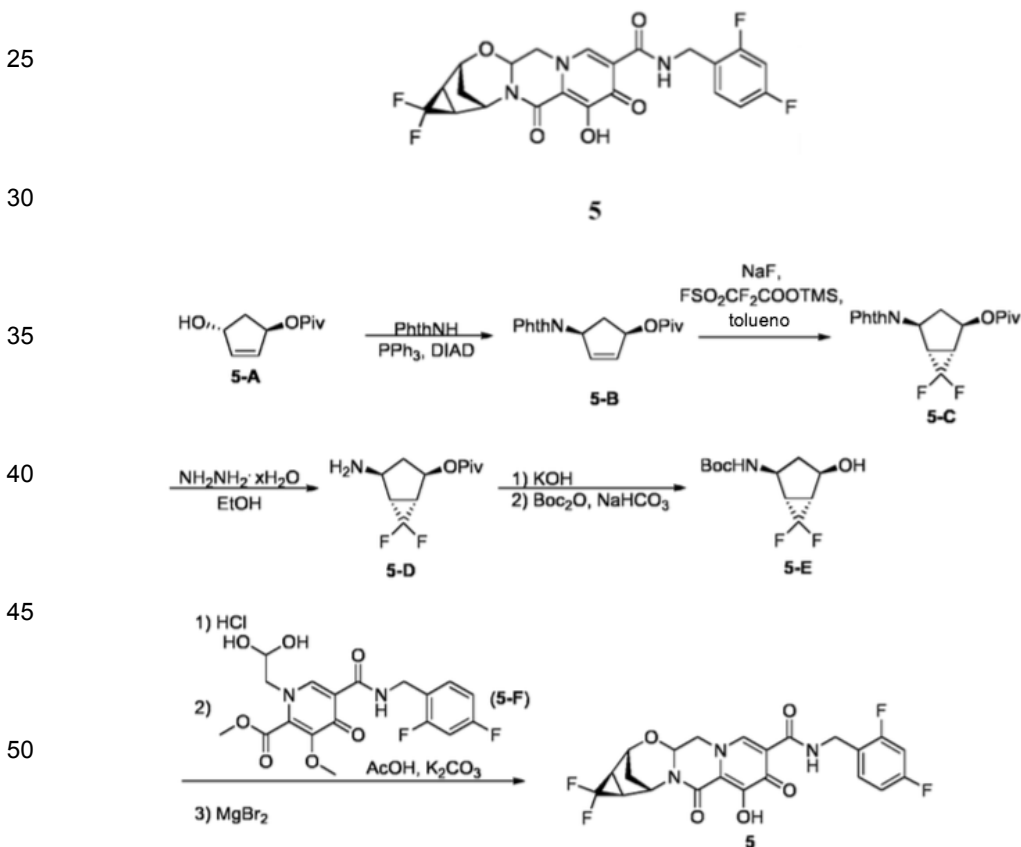
5 Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con reactivo de **4-A** (0,03 g, 0,058 mmol) y bromuro de magnesio (0,03 g, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y ácido clorhídrico 1 N (0,5 ml) se añadió. Se formó sólido y se pegó en la pared del matraz. Se añade más agua (~ 5 ml). El sólido se filtra y se lava con agua. A continuación, el sólido se transfirió al vial de código de barras y bajo liofilización durante la noche para proporcionar el Compuesto 4.

10 **¹H RMN** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,35 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,00 - 6,63 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,34 - 5,00 (m, 1H), 4,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,10 - 1,43 (m, 6H), 0,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 0,60 (s, 1H). **¹⁹F RMN** (376 MHz, cloroformo-d) δ -113,00 (m, 1F), -115,00 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 458; encontrado: 458.

15 Ejemplo 5

Preparación de Compuesto 5

20 (1 aR, 2R, 12S, 12aS)-N-(2,4-difluorobencilo)-1,1-difluoro-9-hidroxi-8,10-dioxo-1a,2,3a,4,8,10,12, 12a-octahidro-1H-2,12-metanociclopropa[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-7-carboxamida



Paso 1

Una mezcla del Compuesto **5-A** (1,252 mg, 6,796 mmol), ftalimida (1,631 mg, 11,09 mmol), y PPH₃ (3939 mg, 15,02 mmol) en THF (75 ml) se agitó en el baño de 0°C cuando DIAD se añadió (3,0 ml, 15,24 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se concentró y el residuo se trituró con éter etílico (~ 100 ml) a baño de 0°C durante 10 minutos antes de la filtración. Después el filtrado se concentró, el residuo se disolvió en éter etílico (~ 50 ml) de nuevo y el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por CombiFlash usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener el Compuesto **5-B**. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7,75 (m, 2H), 7,75-7,64 (m, 2H), 6,06 (dt, J = 5,8, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (dt, J = 5,7, 1,7 Hz, 1H), 5,64 (ddc, J = 7,4, 5,5, 1,6 Hz, 1H), 5,25 (tq, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 2,90 (dt, J = 13,6, 8,1 Hz, 1H), 2,22-2,00 (m, 1H), 1,21 (d, J = 1,3 Hz, 9H).

60

65

Paso 2

Una mezcla del compuesto **5-B** (750 mg, 2,394 mmol) y NaF (1,0 mg, 0,024 mmol) en tolueno (1 ml) se agitó a 110°C como FSO₂CF₂COOTMS (0,95 mL, 4,821 mmol) se añadió utilizando la unidad de jeringa durante 5 horas. La mezcla de reacción se trató con solución de NaHCO₃ y el material soluble orgánico se extrajo con CH₂Cl₂ (x 2). Después de que los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, el residuo se separó con Combiflash usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener Compuesto **5-C** parcialmente puro y el reactivo.

El reactivo recuperado (577 mg) con NaF (1,0 mg, 0,024 mmol) en tolueno (1 ml) se agitó de nuevo a 110°C cuando se añadió FSO₂CF₂COOTMS (3 ml, 15,22 mmol) utilizando la unidad de jeringa durante 15 horas. La mezcla de reacción se trató como se ha descrito previamente y el residuo se purificó por Combiflash usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener compuesto **5-C** parcialmente puro (205 mg). Dos compuestos **5-C** parcialmente puros se combinaron y se purificaron de nuevo por CombiFlash utilizando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener el Compuesto **5-C**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,81 (m, 2H), 7,82- 7,67 (m, 2H), 5,26 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,99 - 4,84 (m, 1H), 2,67 (ddd, J = 35,4, 14,5, 8,0 Hz, 3H), 2,13 - 1,91 (m, 1H), 1,15 (d, J = 0,9 Hz, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) delta -126,81 (dt, J = 170,9, 14,5 Hz, 1 F), -129,43 - -130,54 (m, 0,15F), -137,42 a -138,86 (m, 0,15F), -148,12 (dt, J = 171,0, 4,2 Hz, 1 F), -150,85 ~ -152,25 (m, 0,15F).

Paso 3

Una solución del Compuesto **5-C** (330 mg, 0,908 mmol) e hidrato de hidrazina (0,18 ml, 3,7 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 70 baño°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, La mezcla se diluyó con éter etílico (30 ml) y los sólidos se separaron por filtración. Después el filtrado se concentró, el residuo se trituraron con CH₂Cl₂, y se filtraron algunos sólidos presentes. Después se concentró el filtrado, el Compuesto **5-D** se obtuvo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,29-5,24 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 2,41 -2,09 (m, 4H), 1,93 - 1,52 (m, 2H), 1,21 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376,1 MHz, CDCl₃) δ -124,67 (dt, J = 172,1, 15,1 Hz, 1F), -126,97 (d, J = 14,8 Hz, 0.1F), -129,38 (dt, J = 150,2, 11,8 Hz, 0.1F), -147,22 (dt, J = 172,2, 4,6 Hz, 1F), -155,11 (dd, J = 149,9, 2,6 Hz, 0.1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₈F₂NO₂: 234,13; encontrado: 233,9.

Paso 4

Una solución del compuesto **5-D** (205 mg, 0,879 mmol) en 1 N KOH (3 ml), THF (3 ml), y agua (3 ml) se agitó a 50°C durante 16 horas antes de la concentración a ~ 1/3 del volumen. La solución resultante se enfrió a 0°C y se neutralizó con 1 N HCl (~ 3,2 ml). Después la solución se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (3 ml) y THF (5 ml), la solución se agitó a 0°C y cuando se añadió Boc₂O (613 mg, 2,809 mmol). Después de 2 horas, se añadió Boc₂O adicional (450 mg, 2,062 mmol). Después de 1,5 horas más a 0°C, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash utilizando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener el Compuesto **5-E**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,27 (br, 1H), 4,51 - 4,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,88 (br, 1H), 2,24 (m, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376,1 MHz, CDCl₃) δ -125,18 (d, J = 172,5 Hz, 1F), -147,57 (d, J = 171,8 Hz, 1F). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₁H₁₈F₂NO₂: 234,13; encontrado: 233,9.

Paso 5

Una solución del compuesto **5-E** (173 mg, 0,694 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a temperatura ambiente cuando se añadió 4 N HCl en dioxano (2 ml). Después de 1 hora, se añadió 4 N HCl adicional en dioxano (2 ml) y La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (x 1) antes de secarse en alto vacío durante 1 hora.

Una mezcla del residuo resultante, el compuesto **5-F** (285 mg, 0,691 mmol), y K₂CO₃ (191 mg, 1,382 mmol) en MeCN (2,7 ml) y AcOH (0,3 ml) se agitó a baño de 90°C. Después de 2 horas, La mezcla de reacción se agitó a 0°C, se inactivó con 1 N HCl (~ 4 ml), y se diluyó con agua antes de la extracción con CH₂Cl₂ (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener 67 mg del producto cíclico parcialmente purificado.

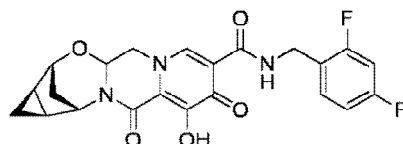
A una solución del producto cíclico parcialmente purificada en MeCN (3 ml) se añadió MgBR² (65 mg, 0,353 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora, y se enfrió a 0°C antes de la adición de 1 N HCl. Después de que la mezcla se diluyó con agua, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa y la fracción que contiene producto se secó por congelación para obtener el compuesto 5 como una mezcla 1: 1 con TFA. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 1H), 6,91 - 6,73 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 9,8, 4,0 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,72- 4,52 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 13,0, 4,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,9, 9,8 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 2,40 -2,29 (m, 1H), 2,11 (dq, J = 13,9, 3,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376,1 MHz, CDCl₃) δ -76,38 (s, 3F), -111,32 (p, J = 7,8 Hz, 1F), -114,54 (q, J = 8,6 Hz, 1F), -117,70 (dt, J =

174,1, 14,5 Hz, 1F), -139,72 ~ - 142,02 (m, 1F). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₈F₄N₃O₅: 480,12; encontrado: 480,2.

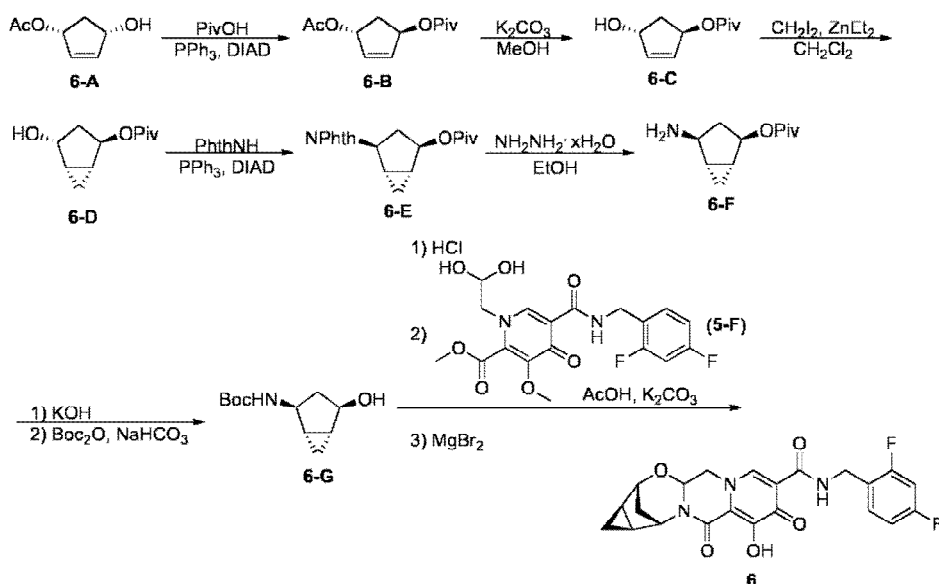
Ejemplo 6

Preparación del compuesto 6

(1*a*R, 2*R*, 3*a*S, 12*S*, 12*a*S)-N-(2,4-difluorobencilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-1*a*,2,3*a*,4,8,10,12,12*a*-octahidro 1*H*-2,12-metanociclopropa[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazepina-7-carboxamida



6



Paso 1

A una solución de compuesto **6-A** (4,272 g, 30,053 mmol), PPH₃ (15,785 g, 60,18 mmol), y ácido pivaloico (3,5 ml, 30,446 mmol) en THF (200 ml) se agitó a 0°C como azodicarboxilato de diisopropilo (11,9 ml, 60,439 mmol) se añadió durante 5 min. Después de 10 min, La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el jarabe resultante se disolvió en éter etílico. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentraba, el residuo se purificó por CombiFlash para obtener el compuesto **6-B**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,11 (s, 2H), 5,80 (M, 2H), 2,29-2,11 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

Paso 2

Una suspensión del compuesto **6-B** (4,875 g, 21,545 mmol) y K₂CO₃ (3,265 g, 23,623 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (~ 150 ml), La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituro con CH₂Cl₂ y el sobrenadante se purificó mediante CombiFlash para obtener el compuesto **6-C**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,11 (d ancho, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,02 (br d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,82- 5,72 (m, 1H), 5,14 - 4,98 (m, 1H), 2,28 a 2,6 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,17 (s, 9H).

Paso 3

Una solución del compuesto **6-C** (1,503 g, 8,158 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a 0°C cuando se añadió una solución 1 M de Znet₂ en tolueno (9 ml). Después de 15 min, se añadieron CH₂Cl₂ (1,45 ml, 18 mmol) seguido de una solución 1 M de Znet₂ en tolueno (9 ml). Después, la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió CH₂Cl₂ adicional (1,45 ml, 18 mmol). Después de 30 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas

antes de añadirse la solución adicional 1 M de $ZnEt_2$ en tolueno (9 ml) y CH_2I_2 (1,45 ml, 18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en $0^\circ C$ fría saturada de NH_4Cl y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron antes de la purificación por CombiFlash para obtener el compuesto **6-D**. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,12 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,78 (td, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,58 (m, 2H).

Paso 4

Una mezcla del compuesto **6-D** (1,291 mg, 6,512 mmol) y PPH_3 (3794 mg, 14,47 mmol) en THF (70 ml) se agitó en el baño de $0^\circ C$ cuando se añadió DIAD (2,9 ml, 14,73 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 30 min y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al jarabe y se disolvió en éter (~ 70 ml) y se agitó en el baño de $0^\circ C$ durante ~ 1 hora antes de la filtración. Después el filtrado se concentró, el residuo se purificó mediante CombiFlash usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener el compuesto **6-E**. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,81 (dd, $J = 5,4, 3,0$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 5,5, 3,0$ Hz, 2H), 5,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 2,24 ~ 2,08 (m, 2H), 1,92 (dt, $J = 8,6, 4,4$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 1,05 (s, 9H), 0,81 (tdd, $J = 8,6, 5,9, 1,3$ Hz, 1H), 0,11 (dt, $J = 6,0, 4,0$ Hz, 1H).

Paso 5

Una solución del compuesto **6-E** (890 mg, 2,719 mmol) e hidrato de hidrazina (0,53 ml, 10,89 mmol) en etanol (15 ml) se agitó a baño de $70^\circ C$ durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter etílico (50 ml) y la mezcla resultante se agitó en el baño de $0^\circ C$ durante 1 hora antes del filtro de los sólidos. Después de concentrarse el filtrado, el residuo se trituró con CH_2Cl_2 , y se filtraron algunos sólidos presentes. Después de concentrarse el filtrado, el compuesto **6-F** se obtuvo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,15 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,90 (br, 2H), 1,77 (dt, $J = 15,8, 5,7$ Hz, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,20 (s, 9H), 0,60 - 0,48 (m, 1H), -0,01 (dt, $J = 5,9, 3,8$ Hz, 1H).

Paso 6

Una solución del compuesto **6-F** (522 mg, 2,646 mmol) en 1 N KOH (9,1 ml), THF (9 ml), y agua (9 ml) se agitó a $50^\circ C$ durante 15 horas y a $70^\circ C$ durante 7 horas antes de la concentración a ~ 1/3 de volumen. La solución resultante se enfrió a $0^\circ C$ y se neutralizó con 1 N HCl (~ 9,2 ml). Después la solución se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y THF (10 ml), la solución se agitó a $0^\circ C$ y cuando se añadió Boc_2O (1,846 mg, 8,412 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas antes de la adición de Boc_2O (1,846 mg, 8,412 mmol). Después de 6 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash utilizando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener el compuesto **6-G**. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,3 (br, 1H), 4,26 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,5 (br, 1H), 1,64 (ddd, $J = 15,5, 6,4, 4,6$ Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,60 - 0,37 (m, 1H), -0,08 (dt, $J = 5,9, 3,7$ Hz, 1H).

Paso 7

Una solución del compuesto **6-G** (457 mg, 2,143 mmol) en CH_2Cl_2 (5,5 ml) se agitó a temperatura ambiente cuando se añadió 4 N HCl en dioxano (5,5 ml). Después de 1 hora, se añadió 4 N HCl adicional en dioxano (5,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se secó en alto vacío durante la noche.

Una mezcla del residuo resultante (320 mg), el compuesto **5-F** (881 mg, 2,137 mmol), y K_2CO_3 (592 mg, 4,183 mmol) en MeCN (10 ml) y AcOH (1 ml) se agitó a baño a $65^\circ C$. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$, se inactivó con 1 N HCl (~ 2 ml), y se diluyó con agua antes de la extracción con CH_2Cl_2 (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 40 g) usando acetato de hexanos-etilo - 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener 433 mg del producto cíclico parcialmente purificado.

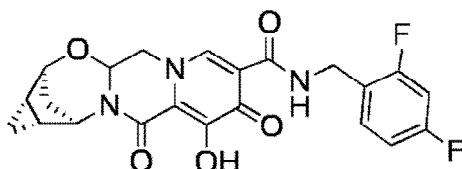
A una solución del producto cíclico parcialmente purificado en MeCN (5 ml) se añadió $MgBr_2$ (453 mg, 2,46 mmol) y MeCN (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a $50^\circ C$ durante 20 min, y se enfrió a $0^\circ C$ antes de la adición de 1 N HCl. Después de diluirse la mezcla con agua, el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (x 3) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash usando CH_2Cl_2 -20% de MeOH/ CH_2Cl_2 como eluyentes. Después de que el producto combinado que contiene fracciones se concentró, el residuo se trituró con MeCN (5 ml) durante 15 min, se filtró, y los sólidos recogidos se secaron a vacío para obtener el compuesto **6**. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), ~ 7 (br, 1H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 5,94 (dd, $J = 9,8, 4,0$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 5,9, 2,7$ Hz, 2H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,32 (dd, $J = 13,0, 4,1$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 12,9, 9,9$ Hz, 1H), 1,86 - 1,64 (m, 2H), 1,61 (p, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,52 (dt, $J = 13,6, 3,4$ Hz, 1H), 0,87 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 0,60 (dt, $J = 6,7, 3,4$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376,1 MHz, $CDCl_3$) δ -76,43 (s, 3F), -111,61 (p, $J = 7,7$ Hz, 1F), -114,58 (q, $J = 8,5$ Hz, 1F). LC MS-ESI* (m/z):

$[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{20}F_2N_3O_5$: 444,14; encontrado: 444,2.

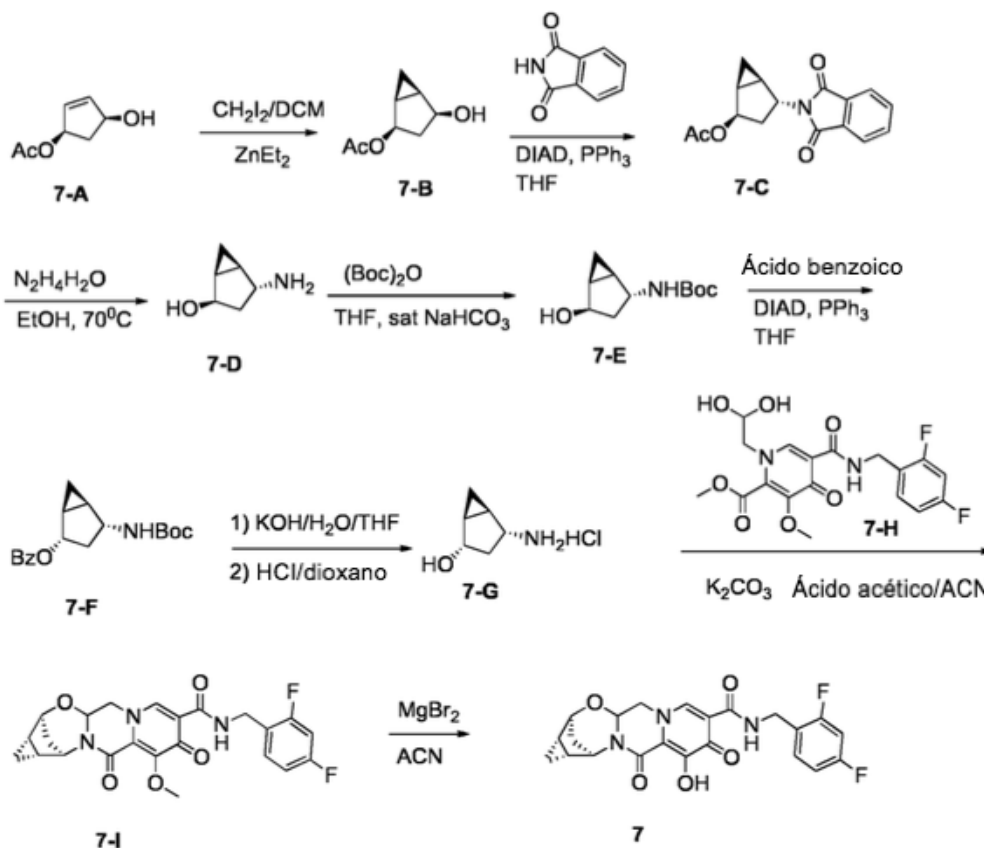
Ejemplo 7

5 Preparación del Compuesto 7

(1a*S*, 2*S*, 3a*R*, 12*R*, 12a*R*)-*N*-(2,4-difluorobencilo)-9-hidroxi-8,10-dioxo-1a,2,3a,4,8,10,12,12a-octahidro-1*H*-2,12-metanociclopropa[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazepina-7-carboxamida



7



55 Paso 1

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 500 ml se cargó con reactivo **7-A** (5,0 g, 35 mmol) y DCM (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. 1 N dietilzinc en hexano (39 ml) se añadió a la mezcla de reacción lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. Diyodometano (4,25 ml) se añadió seguido de 1N dietilzinc en hexano (39 ml). Después de agitarse durante otros 15 minutos, se añadió diyodometano adicional (4,25 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa fría de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. la capa orgánica se secó y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para proporcionar **7-B**. 1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,34 - 5,02 (m, 1H), 4,45 (ddd, $J = 8,7, 7,7, 4,7$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 13,4, 7,8$ Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,84 - 1,59 (m, 2H), 1.25 hasta 1.7 (m, 2H), 0,92 (dt, $J = 5,4, 3,9$ Hz, 1H), 0,54 (td, $J = 7,7, 5,5$ Hz, 1H).

Paso 2

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 500 ml se cargó con reactivo **7-B** (5,5 g, 35 mmol), trifenilfosfina (20,3 g, 77 mmol), ftalimida (8,3 g, 56 mmol) y THF (200 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (15,3 ml, 77 mmol) a la mezcla de reacción lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se re-disolvió en éter y se agitó a 0°C durante 10 minutos. El sólido (óxido de trifenilfosfina) se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **7-C**. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,06-7,61 (m, 4H), 5,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,88- 4,50 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 15, 1, 8,7 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,68 (td, J = 8,2, 5,5 Hz, 1H), 0,56 (s, 1H).

Pasos 3 y 4

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 250 ml se cargó con reactivo **7-C** (1,0 g, 3,5 mmol), monohidrato de hidrazina (~ 2 ml) y EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío durante 1 hora para dar **7-D**. La mezcla de reacción en bruto se volvió a disolver en THF (20 ml). NaHCO₃ saturada se añadió (20 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (8 g, 36,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **7-E**. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,63 (td, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,81 (dd, J = 14,4, 7, Hz, 1H), 1,55 (ddt, J = 8,0, 5,6, 4,2 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38-1,31 (m, 2H), 0,68- 0,33 (m, 2H).

Paso 5

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 100 ml se cargó con reactivo **7-E** (0,5 g, 2,34 mmol), trifenilfosfina (1,35 g, 5,1 mmol), ácido benzoico (0,46 g, 3,8 μMol) y THF (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con agitación. Se añadió DIAD (1,01 ml, 5,1 mmol) a la mezcla de reacción lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se re-disolvió en éter y se agitó a 0°C durante 10 minutos. El sólido (óxido de trifenilfosfina) se separó por filtración. Se purificó el crudo por columna de cromatografía sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **7-F**. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,16-7,77 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,36 (m, 2H), 4,99 - 4,76 (m, 1H), 4,02 (dt, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,62 (d dd, J = 8,7, 5,1, 3,6 Hz, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,96 (dd, J = 6,3, 2,6 Hz, 2H), 0,63 - 0,47 (m, 1H), 0,00 (dd, J = 6,3, 3,4 Hz, 1H).

Paso 6

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 100 ml se cargó con **7-F** (0,7 g, 2,2 mmol), THF (10 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió 1 N KOH (4,4 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la acidificación con 1 N HCl a pH = 4, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener el producto protegido Boc. El producto protegido con Boc en DCM se agitó a temperatura ambiente en que se añadió 5,5 ml de 4 N HCl en dioxano. Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío durante toda la noche. El resultante **7-G** se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 7

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 100 ml se cargó con **7-G** (0,22 g, 1,47 mmol), H (0,60 g, 1,47 mmol), carbonato de potasio (0,40 g, 2,90 mmol), ácido acético (0,71 g, 11,83 mmol) y acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C, baño durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturada y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **7-I**. [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 458; encontrado: 458.

Paso 8

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con **7-I** (0,20 g, 0,44 mmol), bromuro de magnesio (0,21 g, 1,14 mmol) y acetonitrilo (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 10 minutos. Después, la mezcla se agitó en el baño de 0°C y se añadió 1 N HCl (~4 ml), seguido por adición de agua (~ 5 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua. Después de secarse bajo alto vacío durante la noche, se obtuvo el compuesto **7**. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,33 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 1H), 6,89 - 6,66 (m, 2H), 5,89 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 1H), 4,75 - 4,43 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 1H), 1,90-1,30 (m, 4 H), 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 0,58 (dd, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -11 2.30, -

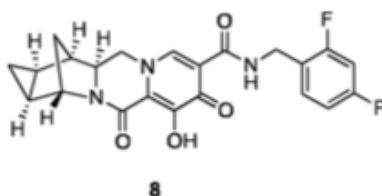
114,74. $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 444; encontrado: 444.

Ejemplo 8

5 Preparación del compuesto 8

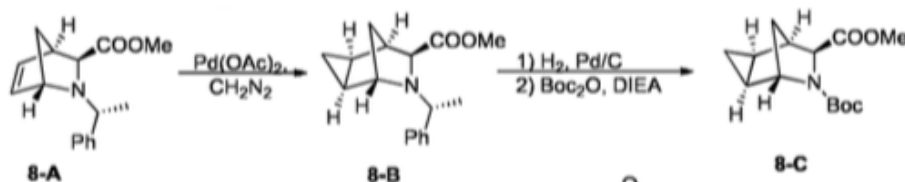
(1aS, 2S, 10aS, 11R, 11aR)-N-(2,4-difluorobencilo)-5-hidroxi-4,6-dioxo-1a, 2,4,6,10,10a, 11,11a-octahidro-1H-2,11-metanociclopropa[4,5]pirido[1,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-7-carboxamida

10



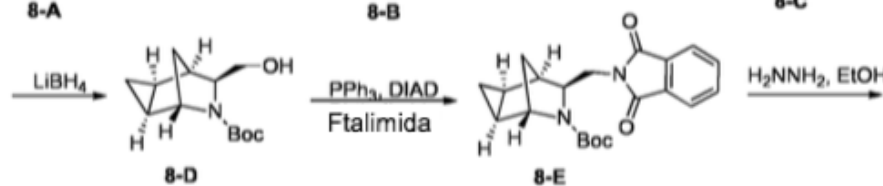
15

20



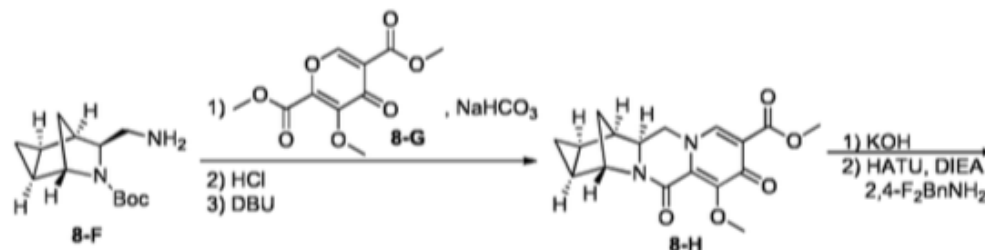
25

30



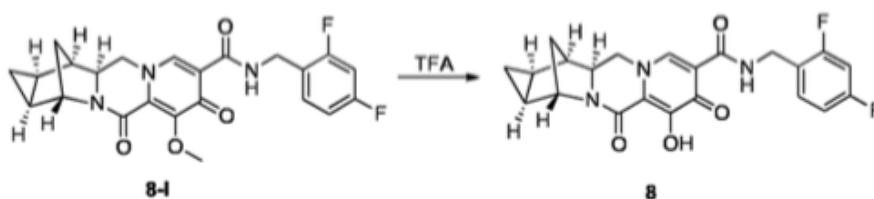
35

40



45

50



Paso 1

55

Una mezcla del compuesto **8-A** (1,002 g, 3,894 mmol) y Pd(OAc)_2 (15,0 mg, 0,067 mmol) en éter (15 ml) se agitó a 0°C como diazometano en éter (10 ml se añadió) durante ~ 3 min. Después de 30 min a 0°C , se añadió diazometano adicional en éter (10 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se filtra a través de almohadilla de celite y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash (columna 40 g) usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para proporcionar el compuesto **8-B**. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 3,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,78 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,64 (s, 1H), 2,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 1,01 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,54 (dt, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 0,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[M+H]^+$ calculado para $C_{17}H_{22}NO_2$: 272,17; encontrado: 272,1.

60

65 Paso 2

Una mezcla del compuesto **8-B** (3720 mg, 11,7 mmol) y 10% de Pd/C (711 mg) en EtOH (60 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂. Después de 20 horas, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró, y el residuo se usó para la protección de Boc. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₉H₁₄NO₂: 168,10; encontrado: 168,0.

El residuo se agitó en THF (50 ml) a temperatura ambiente cuando se añadieron Boc₂O (6,00 g, 27,49 mmol) y DIEA (6 ml, 34,45 mmol). Después de ~ 30 min, se concentró la mezcla de reacción a ~ 1/3 del volumen, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (dos veces). Después de extraerse las fracciones acuosas con acetato de etilo, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 120 g) usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener el compuesto **8-C**. **¹H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,39 (s, 0,5H), 4,25 (s, 0,5H), 3,86 (s, 0,5H), 3,77 (s, 0,5H), 3,73 (s, 1,5H), 3,71 (s, 1,5H), 2,74 (m, 1H), 1,48 (s, 4,5H), 1,44 - 1,42 (m, 1H), 1,41 (s, 4,5H), 1,36 - 1,21 (m, 1H), 1,06 (m, 2H), 0,50 (dt, J = 5,9, 3,0 Hz, 1H), 0,27 (qd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₂₂NO₄: 268,15; encontrado: 267,7.

Paso 3

Una solución del compuesto **8-C** (400 mg, 1,496 mmol) en THF (3 ml) se agitó a 0°C cuando se añadió 2,0 M LiBH₄ en THF (1,5 ml). Después de 5 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 66 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua lentamente. Después de separarse dos fases, la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo y las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 40 g) usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para dar el compuesto **8-D**. **¹H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,14 (dd, J = 2,3, 1,3 Hz, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,30 (td, J = 6,8, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 1,16 (dt, J = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 1,10 - 1,3 (m, 1H), 0,99 (td, J = 7,0, 3,0 Hz, 1H), 0,4 6 (dt, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 0,22 (q, J = 7,1 Hz, 1H). **LCMS - ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₂₂NO₃: 240,16; encontrado: 239,7.

Paso 4

Una solución del compuesto **8-D** (345 mg, 1,442 mmol), ftalimida (351 mg, 2,386 mmol), y PPH₃ (852 mg, 3,248 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 0°C cuando se añadió DIAD (0,65 ml, 3,301 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a ta. Después de 16 horas, la solución se concentró a jarabe y el residuo se agitó en éter (50 ml) a 0°C durante 1,5 horas antes de la filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó utilizando CombiFlash (columna 40 g) con acetato de etilo hexano como eluyentes para obtener el compuesto **8-E**. **¹H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84 (ddt, J = 10,3, 7,8, 3,8 Hz, 2H), 7,78- 7,61 (m, 2H), 4,23 (s, 0,5H), 4,11 (m, 0,5H), 3,99 (dd, J = 13,1, 4,1 Hz, 0,5H), 3,88 (dd, J = 12,7, 6,7 Hz, 0,5H), 3,73 - 3,43 (m, 2H), 2,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 4,5H), 1,49 - 1,2 (m, 2H), 1,31 (s, 4,5H), 1,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 0,5H), 0,85 - 0,77 (m, 0,5H), 0,44 (m, 1H), 0,17 (m, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₅N₂O₄: 369,18; encontrado: 368,9.

Paso 5 y Paso 6

A una solución de compuesto **8-E** (516 mg, 1,401 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,29 ml) a ta y la solución resultante se agitó a 70°C. Después de 4,5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico (30 ml) y se agitó a 0°C durante 30 min antes de la filtración. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ antes de la filtración para eliminar algún material insoluble. El filtrado resultante se concentró para obtener el compuesto crudo **8-F**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₂₃N₂O₂: 239,18; encontrado: 238,9.

La mezcla de compuesto en bruto **8-F**, **compuesto 8-G** (341 mg, 1,408 mmol), y NaHCO₃ (240 mg, 2,857 mmol) en agua (4 ml) y EtOH (4 ml) se agitó a ta. Después de 15 horas, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron. Al residuo crudo en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió 4 N HCl en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, se co-evaporó con tolueno, y se secó bajo vacío durante 30 min.

Una suspensión del residuo y DBU (1,06 ml, 7,088 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 110°C baño. Después de 30 min, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (~ 50 ml) y se lavó con una solución acuosa NH₄Cl (dos veces). Después de extraerse las fracciones acuosas con CH₂Cl₂ (dos veces), las tres fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 24 g) usando acetato de etilo -20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **8-H**. **¹H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,17 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 2,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 1,43 - 1,21 (m, 2H), 1,13 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 0,60 (dt, J = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 0,40 (q, J = 7,3 Hz, 1H). **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₉N₂O₅: 331,13; encontrado: 331,2.

Paso 7

Una mezcla del compuesto **8-H** (40 mg, 0,121 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente en que se añadió 1 N KOH (1 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se acidificó con 1 N HCl (~ 1,1 ml), se concentró hasta ~ 2 ml y se diluyó con salmuera antes de la extracción con CH₂Cl₂ (x 3). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron.

A la solución de ácido en bruto se le añadieron 2,4-difluorobencilamina (26 mg, 0,182 mmol), y HATU (56 mg, 0,147 mmol) a temperatura ambiente, seguido de DIEA (0,32 ml, 1,835 mmol). Después de 1 hora, se añadieron 2,4-difluorobencilamina adicional (26 mg, 0,182 mmol) y HATU (56 mg, 0,147 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (x 2). Los extractos se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron.

El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 24 g) usando etilo acetato 20%MeOH/etilo acetato como eluyentes para obtener el compuesto **8-I**. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 (td, J = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 6,87 - 6,69 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,60 (qd, J = 15,2, 5,9 Hz, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 12,2, 2,7 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,39 - 1,21 (m, 2H), 1,18 a 1,7 (m, 2H), 0,59 (dt, J = 6,6, 3,2 Hz, 1H), 0,39 (q, J = 7,3 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,08 (p, J = 7,7 Hz), -114,77 (q, J = 8,6 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂F₂N₃O₄: 442,16; encontrado: 442,3.

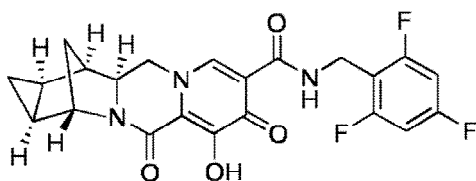
Paso 8

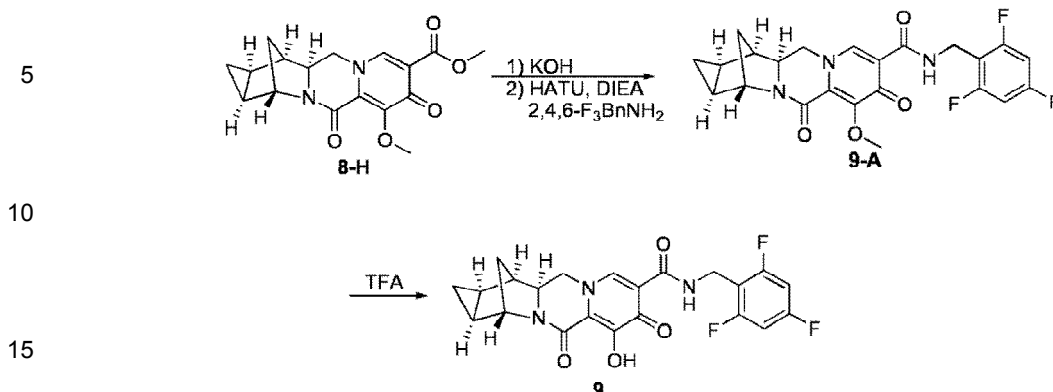
Una suspensión del compuesto **8-I** (47 mg, 0,106 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a 50°C cuando se añadió MgBR₂ (49 mg, 0,266 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer la mezcla una solución de (~ 2 ml). Después de diluirse la mezcla con CH₂Cl₂ y agua, dos fracciones se separaron y la fracción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (dos veces). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por CombiFlash (columna 24 g) usando CH₂Cl₂ y 20% de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyentes para obtener el compuesto **8**. El residuo se trituró en MeCN a 0°C durante 30 min y se filtró. Los sólidos recogidos se secaron en vacío para obtener el compuesto **8** adicional. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,36 (td, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 0,65 (dt, J = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 0,46 (q, J = 7,3 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -112,36 (p, J = 7,5 Hz), -114,76 (q, J = 8,6 Hz). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₀F₂N₃O₄: 428,14; encontrado: 428,3.

Ejemplo 9

Preparación del Compuesto 9

(1aS, 2S, 10aS, 11R, 11aR)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1a,2,4,6,10,10a,11,11a-octahidro-1H-2,11-metanociclopropa[4,5]pirido[1,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-7-carboxamida

**9**



Paso 1

Una mezcla del compuesto 8-H (84 mg, 0,254 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en que se añadió 1 N KOH (1 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró a ~ 2 ml, se acidificó con 1 N HCl (~ 1,1 ml), se concentró hasta ~ 2 ml y se diluyó con salmuera antes de la extracción con CH₂Cl₂ (tres veces). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y la solución se utilizó para la siguiente reacción.

A la solución de ácido bruto se añadieron 2,4,6-trifluorobencilamina (57 mg, 0,354 mmol), y HATU (157 mg, 0,413 mmol) a temperatura ambiente, seguido de DIEA (0,31 ml, 1,780 mmol). Después de ~ 30 min, se añadió DIEA adicional (0,31 ml, 1,78 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NH₄Cl y agua. Después de extraerse las fracciones acuosas con CH₂Cl₂, las dos fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 24 g) usando acetato de etilo -20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **9-A**. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,74 - 6,57 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,64 (qd, J = 14,5, 5,7 Hz, 2H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 12,2, 2,8 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 1,33 (dd, J = 13,7, 2,8 Hz, 2H), 1,19 - 1,08 (m, 2H), 0,60 (dt, J = 6,6, 3,1 Hz, 1H), 0,40 (q, J = 7,2 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -108,39 - -109,90 (m, 1F), -111,99 (t, J = 6,9 Hz, 2F). **LCMS - ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₁F₃N₃O₄: 460,15; encontrado: 460,3.

Paso 2

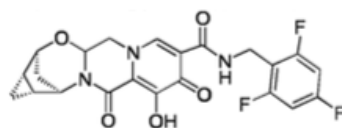
Una suspensión del compuesto **9-A** (106 mg, 0,231 mmol) en MeCN (4 ml) se agitó a 50°C y se añadió MgBR₂ (107 mg, 0,581 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para obtener una solución (~ 2 ml). Después de diluirse la mezcla con CH₂Cl₂ y agua, dos fracciones se separaron y la fracción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (dos veces). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna de 12 g) usando CH₂Cl₂ y 20% de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyentes para obtener 85 mg del compuesto **12**. El residuo se trituró en MeCN a 0°C durante 30 min y se filtró. Los sólidos recogidos se secaron en vacío para obtener el compuesto **9**. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,6 Hz, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,79 (s, 1H), 1,41 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 0,65 (dt, J = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 0,46 (q, J = 7,3 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ -109,13 a -109,32 (m, 1F), -111,99 (t, J = 7,0 Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉F₃N₃O₄: 446,13; encontrado: 446,3.

Ejemplo 10

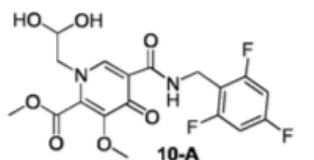
Preparación del compuesto 10

(1aS, 2S, 3aR, 12R, 12aR)-9-hidroxi-8,10-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1a,2,3a,4,8,10,12,12a-octahidro-1H-2,12-metanociclopropa[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-7-carboxamida.

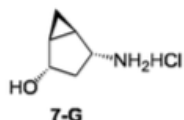
5

**10**

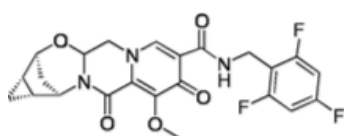
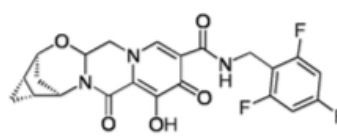
10

**10-A**

15

**7-G**
 $\xrightarrow{\text{K}_2\text{CO}_3 \text{ Ácido acético /ACN}}$

20

**10-B****10**

25

Paso 1

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 100 ml se cargó con **7-G** (0,26 g, 1,74 mmol), **10-A** (0,8 g, 1,74 mmol), carbonato de potasio (0,97 g, 7,03 mmol), ácido acético (2,55 g, 42,5 mmol) y acetonitrilo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2 horas. Después de enfriarse de nuevo a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución sat NaHCO₃ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano-EtOAc para obtener **10-B**. [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 476; encontrado: 476.

35

Paso 2

Un matraz de fondo redondo de 1 boca de 50 ml se cargó con **10-B** (0,30 g, 0,63 mmol), bromuro de magnesio (0,30 g, 1,63 mmol) y acetonitrilo (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 10 minutos. Después, la mezcla se agitó a 0°C mientras que se añadió 1 N HCl (~4 ml). Se añadió agua adicional (~5 ml) para lavar los sólidos que se forman en las paredes del matraz. El sólido resultante se filtra y se lava con agua. Después de secarse bajo alto vacío durante la noche, se obtuvo el compuesto **10**. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,31 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,83 - 6,54 (m, 2H), 5,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,79 - 4,47 (m, 4H), 4,22 (s, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 1H), 1,92 - 1,64 (m, 2H), 1,65 - 1,43 (m, 2H), 0,86 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 0,59 (dt, J = 6,6, 3,2 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -109,17, -111,95. [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 462; encontrado: 462.

45

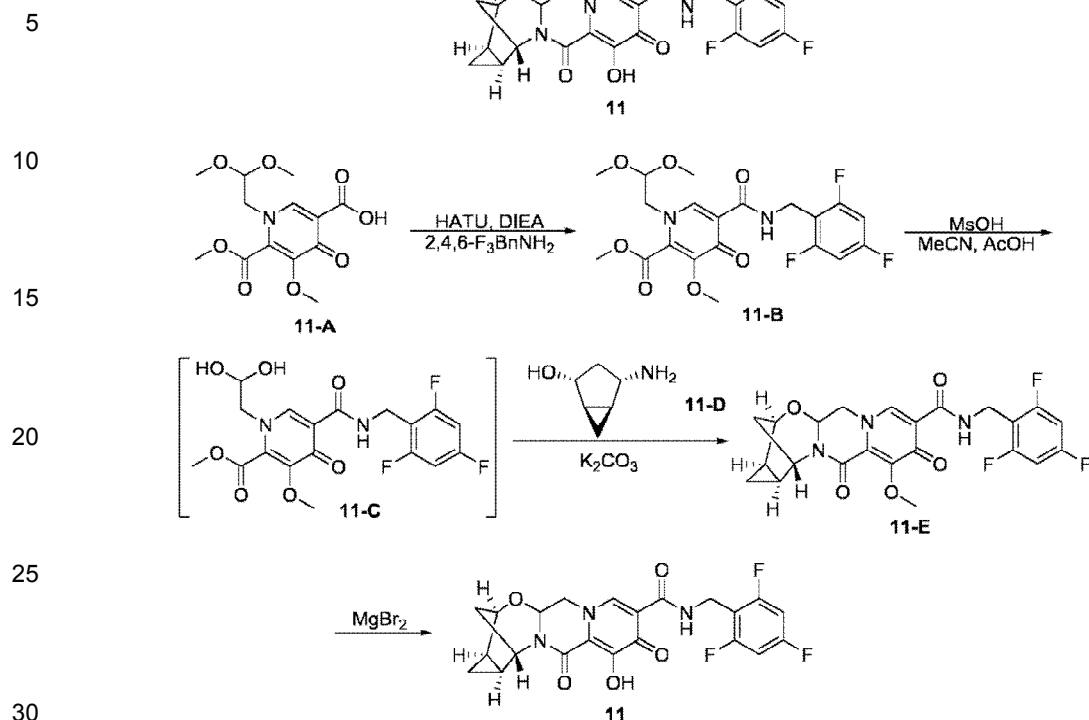
50

Ejemplo 11Preparación del compuesto **11**

(1aR, 2R, 10aR, 11S, 11aS)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1a, 2,4,6,10,10a,11,11a-octahidro-1H-2,11-metanociclopropa[4,5]pirido[1,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-7-carboxamida

60

65



Paso 1

35 Una suspensión del compuesto **11-A** (965 mg, 3,061 mmol), 2,4,6-trifluorobencilamina (493 mg, 3,06 mmol), y HATU (1,402 mg, 3,688 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se agitó en 0°C cuando se añadió DIEA (2 ml, 11,48 mmol).

40 Después de 1,5 horas a 0°C , la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (dos veces). Después de extraerse las fracciones acuosas con acetato de etilo, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna 40 g) usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener el compuesto **11-B**. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,30 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,79 - 6,51 (m, 2H), 4,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,48 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,38 (s, 6H). $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, cloroformo- d) δ -109,07 - -109,35 (m, 1F), -111,93 (t, $J = 6,9$ Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$: 459,14; encontrado: 459,2.

Paso 2

50 Una mezcla del compuesto **11-B** (300 mg, 0,654 mmol) y ácido metanosulfónico (63 mg, 0,655 mmol) en MeCN (3 ml) y ácido acético (0,3 ml) se calentó a 75°C durante 2 horas. Después de enfriarse la solución, aminoalcohol **11-D** (98 mg, 0,655 mmol), y K_2CO_3 (272 mg, 1,968 mmol) se añadieron y la mezcla se diluyó con MeCN (10 ml) y se agitó a 65°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte de MeCN, se diluyó con agua (~ 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (~ 30 ml, dos veces). Los extractos se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó mediante CombiFlash (columna de 40 g) usando acetato de hexanos-etilo como eluyentes para obtener el compuesto **11-E**. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 10,27 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,73 - 6,56 (m, 2H), 5,81 (dd, $J = 9,9, 3,8$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,71 - 4,57 (m, 2H), 4,53 - 4,48 (m, 1H), 4,21 (dd, $J = 12,8, 3,8$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (dd, $J = 12,7, 9,9$ Hz, 1H), 1,67 (dt, $J = 13,5, 1,1$ Hz, 2H), 1,54 (ddd, $J = 7,5, 5,4, 3,6$ Hz, 1H), 1,48 (dt, $J = 13,5, 3,4$ Hz, 1H), 0,79 (td, $J = 8,0, 6,7$ Hz, 1H), 0,54 (dt, $J = 6,7, 3,4$ Hz, 1H). $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, cloroformo- d) δ -108,89 - -109,13 (m, 1F), -111,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 476,14; encontrado: 476,3.

Paso 3

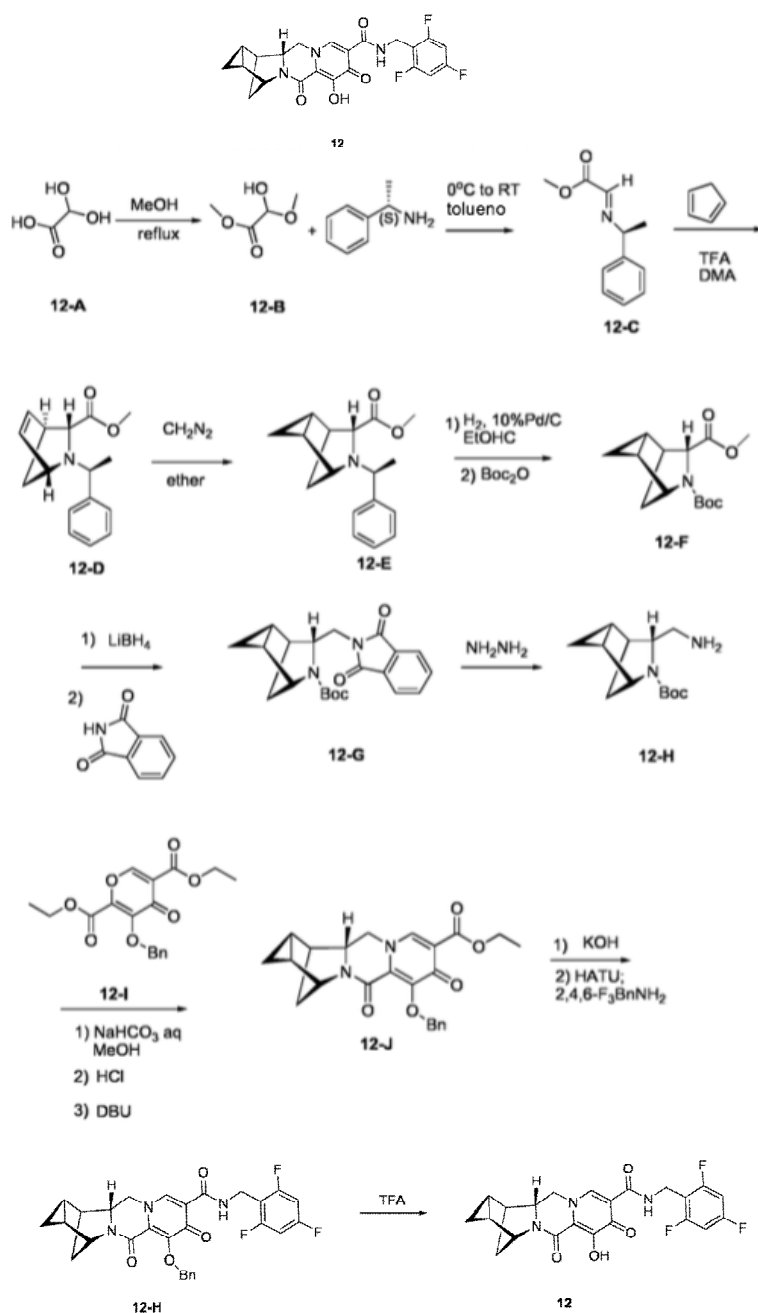
65 Una suspensión del compuesto **11-E** (151 mg, 0,318 mmol) en MeCN (4 ml) se agitó a 50°C y se añadió MgBr_2 (146 mg, 0,793 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a 0°C 1 N HCl y se añadió para obtener una solución (~ 2 ml). La solución se diluyó con agua, y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante

CombiFlash (columna de 24 g) usando CH_2Cl_2 y 20% de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyentes, se purificó adicionalmente por trituración en MeOH (~ 2 ml). Después de que la mezcla se almacenó en el congelador, los sólidos se filtraron y se lavaron con MeOH. Los sólidos recogidos se secaron en vacío para obtener el compuesto **11**. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,28 (s, 1H), 10,29 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,72-6,58 (m, 2H), 5,89 (dd, $J = 9,8, 4,1$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,73 a 4,59 (m, 2H), 4,59 - 4,54 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 1H), 3,99 (ddd, $J = 12,7, 9,9, 0,7$ Hz, 1H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 1H), 1,51 (dt, $J = 13,6, 3,5$ Hz, 1H), 0,90 - 0,81 (m, 1H), 0,59 (dt, $J = 6,7, 3,4$ Hz, 1H). $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, cloroformo-d) δ -109,21 (tt, $J = 8,8, 6,3$ Hz, 1F), -111,98 (t, $J = 6,9$ Hz, 2F). **LCMS-ESI⁺** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3 \text{N}_3\text{O}_5$: 462,13; encontrado: 462,3.

Ejemplo 12

Preparación del compuesto **12**

(1aR, 2R, 10aR, 11S, 11aS)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-1a,2,4,6,10,10a,11,11a-octahidro-1H-2,11-metanociclopropa[4,5]pirido[1,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-7-carboxamida



Paso 1

Ácido 2,2-dihidroxiacético (**12-A**) en MeOH se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriarse la reacción a temperatura ambiente y concentrarse al vacío, se diluyó con DCM (25 ml) y se concentró de nuevo para

5 proporcionar metilo 2-hidroxi-2-metoxiacetato (**12-B**).
 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,86 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

Paso 2

10 Una solución del compuesto **12-B** en tolueno se enfrió a 0°C bajo N₂. L(-)-alfa-metilbencilamina, 99 +%, (99% ee) se añadió por jeringa lentamente. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La presencia del material de partida se controló por cromatografía de capa fina (TLC).

15 La reacción se inactivó con agua y la fase acuosa y se separaron las capas orgánicas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar el compuesto **12-C**.

Paso 3

20 Una solución del compuesto **12-C** en N, N-dimetilformamida se enfrió a -15°C bajo N₂. TFA se añadió mediante una jeringa lentamente durante 15 min. Después de agitarse durante 10 min, se añadió ciclopentadieno recién abierto (6,76 g, 0,102 mol) mediante una jeringa durante 10 min. la reacción se agitó durante 1,5 horas a -15 hasta -10°C y se controló mediante TLC y LCMS.

25 La mezcla de reacción se diluyó con heptano (100 ml), se inactivó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃, y se agitó durante 10 min. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró. La mezcla bruta se purificó de la capa orgánica por CombiFlash sobre gel de sílice con EtOAc al 0-50%/hexano para obtener el compuesto **12-D**.

30 ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,32-7,11 (m, 5H), 6,42 (ddd, J = 5,6, 3,1, 1,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 5,6, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,03 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,42 (t, J = 5,8 Hz, 4H).

Paso 4

35 La mezcla de **12-D** (1,77 g, 6,878 mmol) y Pd(OAc)₂ (31 mg, 0,138 mmol) en éter (30 ml) se agitó a 0°C como diazometano en éter (recién hecho) (10 ml) se añadió lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó durante ~ 30 min y la TLC indicó una mezcla del material de partida y el producto. Diazometano adicional se añadió cada 30 minutos hasta que no se detectó material de partida mediante TLC. La reacción se inactivó con AcOH (5 ml) a 0°C y se agitó durante aproximadamente 20 min, se concentró, y se purificó por Combiflash usando una columna

40 de gel de sílice con hexanos-EtOAc como eluyente para obtener el compuesto **12-E**.
 [0153] ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36-7,10 (m, 5H), 3,88- 3,67 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 1,68-1 0,54 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 1,13 - 0,94 (m, 2H), 0,54 (dt, J = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 0,17 (q, J = 7,1 Hz, 1H).

Paso 5

45 La mezcla de compuesto **12-E** (1 g, 3,7 mmol) y 10% Pd/C (1 g) en EtOH (150 ml) se agitó bajo H₂ ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado.

50 El residuo obtenido de la hidrogenación anterior se agitó en THF (20 ml) a temperatura ambiente cuando se añadieron Boc₂O (1,7 g, 7,7 mmol) y DIPEA (2 ml, 11,6 mmol) y se dejó continuar durante una hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante CombiFlash en columna de gel de sílice usando hexanos - EtOAc como eluyentes para obtener el compuesto **12-F**. LCMS: m/z = 267,6.

55 **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para la fórmula química: C₁₄H₂₁NO₄, Peso molecular: 267,32; encontrado: 267,67. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,32 (dd, J = 55,7, 2,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 43,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,78-2,68 (m, 1H), 1,52- 1,36 (m, 11H), 1,29 (dq, J = 20,6,7,0, 6,5 Hz, 1H), 1,13 - 0,97 (m, 1H), 0,50 (dt, J = 5,5, 3,0 Hz, 1H), 0,33 - 0,21 (m, 1H).

Paso 6

60 Compuesto **12-F** (850 mg, 3,18 mmol) en THF (6 ml) se agitó a 0°C cuando se añadió 2,0 M de LiBH₄ en THF (3,2 ml, 6,4 mmol). Después de 5 min, la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la reacción se dejó proceder durante 7 horas. La reacción se inactivó con hielo y se diluyó con EtOAc y se saturó NH₄Cl. Se separaron las fases acuosa y orgánica. la fracción acuosa se extrajo con EtOAc y las dos fracciones orgánicas se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. Se utilizó el alcohol de producto en bruto como está para la etapa siguiente. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ calculado para la fórmula química: C₁₃H₂₁NO₃

65

Peso molecular: 239,31; encontrado: 239,72.

Una solución del alcohol anterior (760 mg, 3,18 mmol), ftalimida (701 mg, 4,77 mmol), y PPH₃ (1,67 g, 6,36 mmol) en THF (20 ml) se agitó a 0°C como DIAD (se añadieron 1,3 ml, 6,36 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NH₄Cl dos veces. Después de separarse las fases acuosa y orgánica, la fracción acuosa se extrajo con EtOAc y se combinaron las dos fracciones orgánicas, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El producto bruto se purificó usando CombiFlash (columna de gel de sílice) con EtOAc al 0-50%/hexano como eluyentes para proporcionar el compuesto **12-G**. ¹H RMN indicó una mezcla de dos rotámeros.

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para la fórmula química: C₂₁H₂₄N₂O₄, Peso molecular: 368,43; encontrado: 368,81. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,95-7,58 (m, 4H), 4,32- 4,05 (m, 1H), 4,07 - 3,79 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 1,65 - 1,15 (m, 11H), 1,10 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 0,87 (d, J = 40,7 Hz, 1H), 0,45 (dt, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 0,18 (q, J = 7,0 Hz, 1H).

Paso 7

Hidrato de hidrazina se añadió a una solución del compuesto **12-G** en EtOH a temperatura ambiente; la reacción se agitó a 75°C durante ~ 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter etílico (30 ml) y se agitó a 0°C durante 60 min antes de la filtración. El filtrado resultante se concentró para proporcionar el compuesto **12-H**. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para la fórmula química: C₁₃H₂₂N₂O₂, Peso molecular: 238,33 encontrados: 238,87.

Paso 8

Una mezcla de **12-H** (2,85 mmol), **12-I** (913mg, 2,87 mmol) y NaHCO₃ (482 mg, 5,74 mmol) en agua (10 ml) y EtOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se concentraron, y se secaron a vacío durante 30 min.

A una solución de la sustancia reaccionante en bruto anterior (1,6 g) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió 4 N HCl en dioxano (10 ml). La reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas, se concentró a sequedad, se co-evaporó con tolueno, y se secó bajo vacío durante 30 min.

La mezcla de la sustancia reaccionante anterior en bruto (2,87 mmol) y DBU (4,3 ml, 28,7 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a baño a 60°C de 120 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante CombiFlash sobre gel de sílice utilizando 0-20% MeOH/EtOAc como eluyentes para proporcionar **12-J**.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,05 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 5,56 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,39 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 29,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,56 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,45 - 1,20 (m, 4H), 1,11 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 0,58 (s, 1H), 0,38 (s, 1H).

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para la fórmula química: C₂₄H₂₄N₂O₅, Peso molecular: 420,46; encontrado: 421,29.

Paso 9

Una mezcla de **12-J** (752 mg, 1,841 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente cuando se añadió 1N KOH (3,75 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se acidificó con 3 N HCl (1 ml), y se diluyó con salmuera antes de la extracción con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron.

A la mezcla de la sustancia reaccionante en bruto anterior (158 mg, 0,403 mmol) en DCM (4 ml) se añadieron amina de 2,4,6-trifluorobencilo (85 mg, 0,52 mmol), y HATU (230 mg, 0,604 mmol) a temperatura ambiente, seguido de DIPEA (0,3 ml, 1,6 mmol). Después de aproximadamente 60 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturada, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash sobre gel de sílice utilizando 0-20% MeOH/EtOAc para proporcionar el compuesto **12-H**.

Paso 10

El compuesto **12-H** (174 mg, 0,325 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante CombiFlash (columna de gel de sílice) usando 0-20% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto **12**.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,81 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,79 (s, 1H), 1,40 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 0,64 (dt, J = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 0,45 (q, J = 7,3 Hz, 1H).

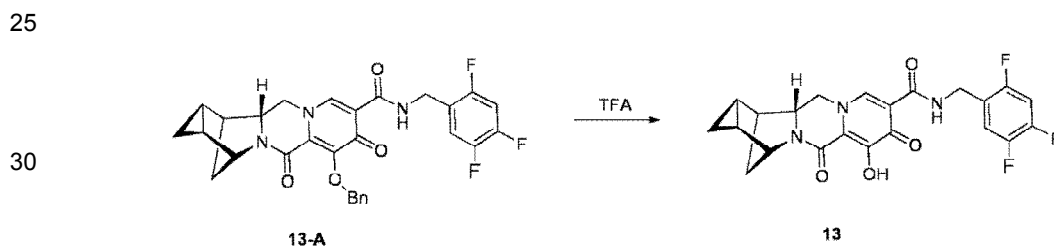
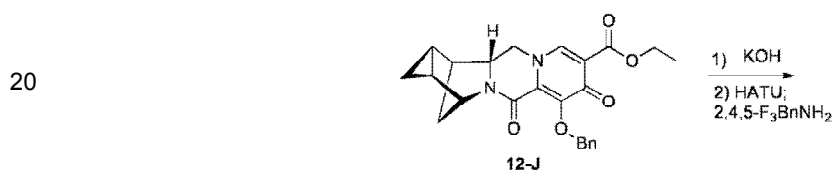
¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -109,13 - -109,21 (1F), -111,98 a -112,02 (2F).

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para la fórmula química: C₂₂H₁₈F₃N₃O₄, Peso molecular: 445,39; encontrado: 446,26.

Ejemplo 13

Preparación del compuesto 13

5 (1aR, 2R, 10aR, 11S, 11aS)-5-hidroxi-4,6-dioxo-N-(2,4,5-trifluorobencilo)-1a,2,4,6,10,10a,11,11a-octahidro-1H-2,11-metanociclopropa[4,5]pirido[1,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-7-carboxamida

**13****Paso 1**

Una mezcla de **12-J** (752 mg, 1,841 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente cuando se añadió 1N KOH (3,75 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se acidificó con 3 N HCl (1 ml), y se diluyó con salmuera antes de la extracción con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron.

40 **[0167]** A la mezcla de la sustancia reaccionante en bruto anterior (158 mg, 0,403 mmol) en DCM (4 ml) se añadieron la amina de bencilo (85 mg, 0,52 mmol), y HATU (230 mg, 0,604 mmol) a temperatura ambiente, seguido de DIPEA (0,3 ml, 1,6 mmol). Después de aproximadamente 60 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturada, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo se purificó por CombiFlash sobre gel de sílice utilizando 0-20% MeOH/EtOAc para proporcionar el compuesto **13-A**.

Paso 2

50 El compuesto **13-A** (118 mg, 0,22 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante CombiFlash (columna de gel de sílice) usando 0-20% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto **13**.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,74 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,5, 6,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,23 - 4,05 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 4,2, 2,4 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 2H), 0,65 (dt, J = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 0,46 (q, J = 7,3 Hz, 1H).

55 **¹⁹F RMN** (376 MHz, CDCl₃) δ -120,67, -136,05, -143,22 - -143,36.

LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para la fórmula química: C₂₂H₁₈F₃N₃O₄, Peso molecular: 445,39; encontrado: 446,29.

ENSAYO ANTIVIRAL

60

Ejemplo 14**Ensayos antivirales en células MT4**

65 Para el ensayo antiviral utilizando células MT4, 0,4 µl de 189x de concentración de ensayo de 3 veces compuesto diluido en serie en DMSO se añadió a 40 µl de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, 10% de FBS,

1% de penicilina/estreptomicina, 1% de L-glutamina, 1% de HEPES) en cada pocillo de placas de ensayo de 384 pocillos (10 concentraciones) en cuadruplicado.

Alícuotas de 1 ml de 2×10^6 células MT4 son pre-infectadas durante 1 y 3 horas respectivamente a 37°C con 25 µl (MT4) o de cualquiera de medio de crecimiento celular (falsamente infectado) o una dilución fresca 1: 250 de una reserva ABI concentrada con VIH-IIIb (0,004 m.o.i. para células MT4). Se diluyen las células infectadas y no infectadas en medio de crecimiento celular y 35 µl de 2000 células (para MT4) se añaden a cada pocillo de las placas de ensayo.

Las placas de ensayo se incubaron a continuación en una incubadora a 37°C. Después de 5 días de incubación, 25 µl de 2X de Reactivo CellTiter-Glo™ concentrado (catálogo # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo mediante la incubación a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, y luego se leyó la quimioluminiscencia utilizando el lector Envision (PerkinElmer).

Los compuestos de la presente invención demuestran actividad antiviral en este ensayo como se representa en la Tabla 1 a continuación. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de la proliferación del virus del VIH, el tratamiento del SIDA, o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC.

Tabla 1

Número de compuesto	nM en MT-4	
	CE ₅₀	CC ₅₀
1	9,6	14113
2	10,7	7804
3	9,9	4099
4	8,4	12829
5	1,6	50481
6	1,5	14062
7	2,7	4826
8	1,4	8843
9	1,4	10677
10	1,7	7587
11	1,5	10977
12	2,9	22792
13	2,3	7051

Los datos de la Tabla 1 representan un promedio en el tiempo para cada compuesto. Para ciertos compuestos, múltiples ensayos se han llevado a cabo durante la vida del proyecto.

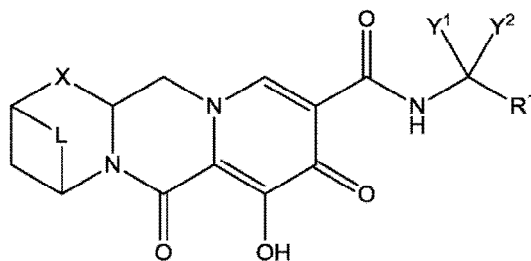
Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la siguiente Fórmula (I):

5

10

15



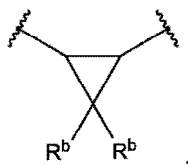
(I)

20 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 25 Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;
- R¹ es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;
- X es -O-, -NR²-, -CHR³ - o un enlace;
- R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; y
- L es -C(R^a)₂C(R^a)₂; y
- cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o C₁₋₄ alquilo, y

30 en donde dos grupos R^a en los átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:

35



40

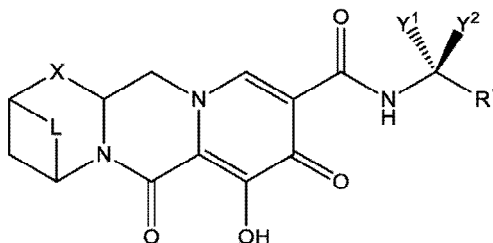
en el que cada R^a es, independientemente, hidrógeno o halo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (Ia):

45

50

55



(Ia)

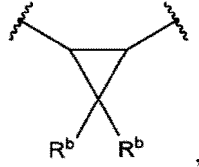
60 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 65 Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;
- R¹ es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;
- X es -O-, -NR²-, -CHR³ - o un enlace;
- R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; y
- L es -C(R^a)₂C(R^a)₂; y

cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o C_{1-4} alquilo, y

en donde dos grupos R^a en los átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:

5



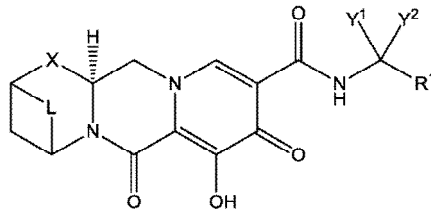
10

15

en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (Ib):

20



25

30

(Ib)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

35

Y^1 e Y^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} haloalquilo;

R^1 es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

X es $-O-$, $-NR^2$, $-CHR^3$ - o un enlace;

R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno o C_{1-3} alquilo; y

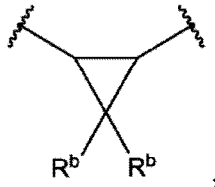
L es $-C(R^a)_2 C(R^a)_2$; y

40

cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o C_{1-4} alquilo, y

en donde dos grupos R^a en los átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:

45



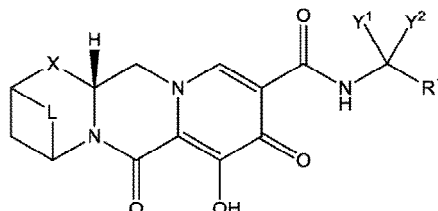
50

55

en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (Ic):

60



65

(Ic)

5
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

10 Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo; R¹ es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

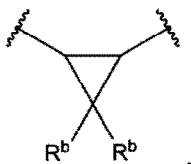
X es -O-, -NR²-, -CHR³- o un enlace;

R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; y

L es -C(R^a)₂ C(R^a)₂-; y

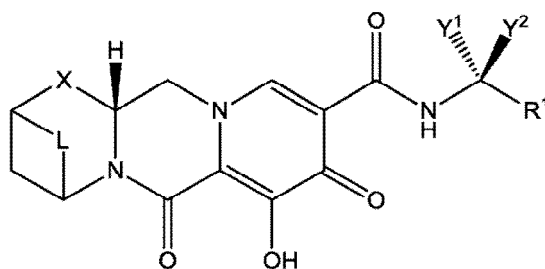
15 cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o C₁₋₄ alquilo, y

en donde dos grupos R^a en los átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:



en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (Id):



(Id)

45
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

50 Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

R¹ es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

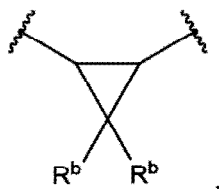
X es -O-, -NR²-, -CHR³- o un enlace;

R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; y

L es -C(R^a)₂ C(R^a)₂-; y

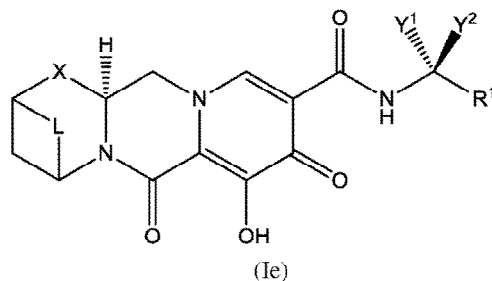
55 cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o C₁₋₄ alquilo, y

en donde dos grupos R^a en los átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:



en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

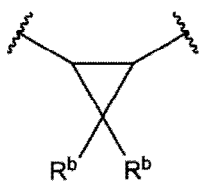
6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (Ie):



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 20
- 25
- Y¹ e Y² son cada uno, independientemente, hidrógeno, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;
 - R¹ es fenilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;
 - X es -O-, -NR²-, -CHR³- o un enlace;
 - R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno o C₁₋₃ alquilo; y
 - L es -C(R^a)₂-C(R^a)₂-; y
 - cada R^a es, independientemente, hidrógeno, halo, hidroxilo, o C₁₋₄ alquilo, y

en donde dos grupos R^a en los átomos de carbono adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico que tiene la siguiente estructura:



en el que cada R^b es, independientemente, hidrógeno o halo.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la que X es -O- o -NH-, o -CH₂-, o un enlace.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde

- 45
- (i) Y¹ es C₁₋₃ alquilo e Y² es hidrógeno, opcionalmente en la que Y¹ es metilo e Y² es hidrógeno; o
 - (ii) Y¹ es hidrógeno, metilo o CF₃ e Y² es hidrógeno, opcionalmente en la que Y¹ e Y² son ambos hidrógeno.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que Y¹ es C₁₋₃ haloalquilo e Y² es hidrógeno, opcionalmente en la que Y¹ es CF₃ e Y² es hidrógeno.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde

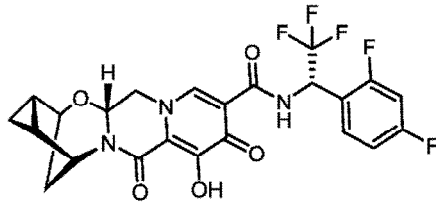
- 55
- i) R¹ está sustituido con un halógeno, opcionalmente en la que R¹ es 4-fluorofenilo o 2-fluorofenilo; o
 - ii) R¹ está sustituido con dos halógenos, opcionalmente en la que R¹ es 2,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, o 3,5-difluorofenilo, opcionalmente en la que R¹ es 2,4-difluorofenilo; o
 - iii) R¹ está sustituido con tres halógenos, opcionalmente en la que R¹ es 2,4,6-trifluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, o 2,4,5-trifluorofenilo, opcionalmente en la que R¹ es 2,4,6-trifluorofenilo o 2,3,4-trifluorofenilo, opcionalmente en la que R¹ es 2,4,6-trifluorofenilo.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que cada R^b es

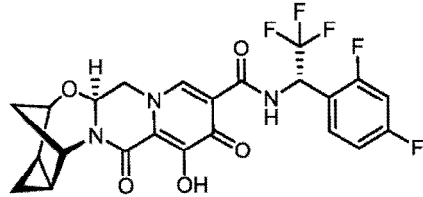
- 60
- i) independientemente hidrógeno; o
 - ii) independientemente halógeno, opcionalmente en el que cada R^b es fluoro.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

5

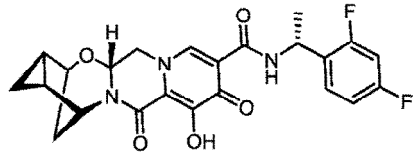


10



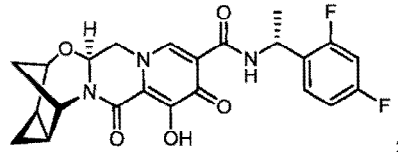
15

20



25

30



35

40

45

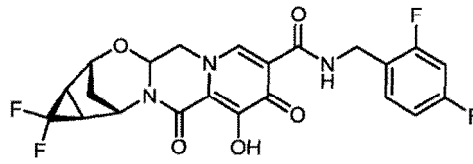
50

55

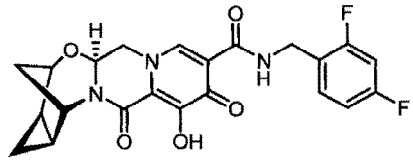
60

65

5

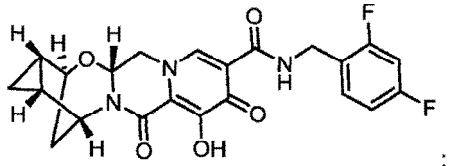


10



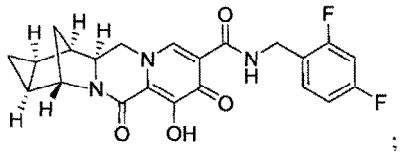
15

20



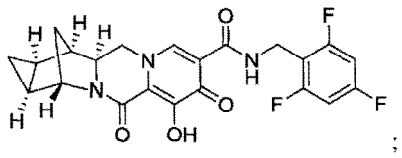
25

30

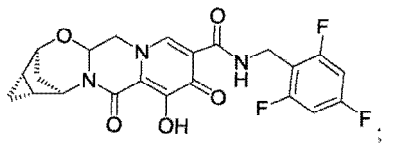


35

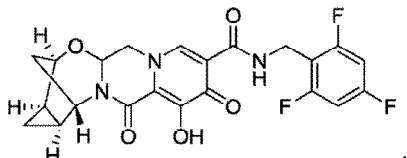
40



45



50

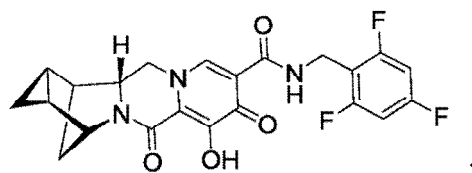


55

60

65

5

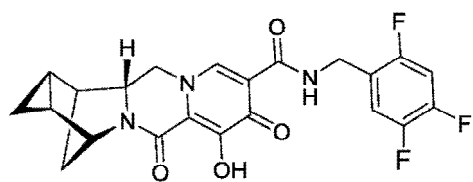


;

10

o

15



20

25 **13.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.

14. Una composición farmacéutica de la reivindicación 13 que comprende además

30 (i) uno a tres agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en el que de uno a tres uno agentes terapéuticos adicionales es un agente anti-VIH, opcionalmente en el que los de uno a tres agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, nucleósido de VIH o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, y combinaciones de los mismos; o

35 (ii) un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de emtribicina y lamivudina.

40 **15.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 13-14 para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprendiendo dicho método administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 13-14.

45 **16.** Un compuesto tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 13-14 para su uso en terapia médica.

50 **17.** Un compuesto tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 13-14 para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

55

60

65