

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 705**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009** **E 09800993 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012** **EP 2330902**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

25.07.2008 US 83603 P

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

14.02.2013

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (50.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US y
SHIONOGI&CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

JOHNS, BRIAN, ALVIN;
WEATHERHEAD, JASON, GORDON;
AOYAMA, YASUNORI;
YOSHIDA, HIROSHI y
TAODA, YOSHIYUKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 395 705 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos químicos

5 **Antecedentes de la invención**

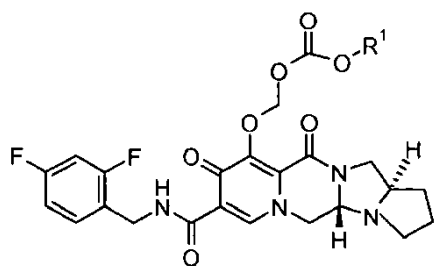
El virus de la inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario, particularmente de las células T CD4+, concurrentemente con una mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas y su precursor el complejo relacionado con el SIDA ("CRS"), un síndrome que se caracteriza por síntomas como fiebre persistente linfadenopatía generalizada y pérdida de peso. El VIH es un retrovirus, la conversión de su ARN a ADN se lleva a cabo a través de la acción de la enzima transcriptasa inversa. Los compuestos que inhiben la función de la transcriptasa inversa inhiben la replicación del VIH en células infectadas. Tales compuestos son útiles en la prevención o tratamiento de la infección por VIH en humanos.

Un paso necesario para la replicación del VIH en células T humanas es la inserción por la integrasa codificada por el virus de ADN proviral en el genoma de la célula hospedadora. La integración se cree que está mediada por la integrasa en un procedimiento que implica la creación de un complejo de nucleoproteína estable con secuencias de ADN viral, la escisión de dos nucleótidos a partir de los extremos 3' del ADN proviral lineal y la unión covalente de los extremos 3' OH del ADN proviral en un corte escalonado realizado en el sitio diana del hospedador. La síntesis de reparación del hueco resultante puede llevarse a cabo por enzimas celulares.

Sigue existiendo una necesidad de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. La integrasa del VIH es un objetivo atractivo para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos debido a su importante papel en infecciones virales, particularmente infecciones por el VIH. Los inhibidores de la integrasa se divulgan en el documento WO2006/116724. Los compuestos de la presente invención se diseñaron para proporcionar agentes terapéuticos activos.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención incluye compuestos que son profármacos de inhibidores de la integrasa del VIH y, por lo tanto, son útiles en la inhibición de la replicación del VIH, la prevención y/o tratamiento de la infección por el VIH, y en el tratamiento del SIDA y/o el CRS. La presente invención incluye un compuesto de fórmula (I):



35 en la que:

40 R^1 es alquilo C_1-C_8 o LR^2 ;
L es alquileno;
 R^2 es

- 45 a) hidroxilo;
b) alcoxi;
c) OR^3 en la que R^3 es $P(O)(OH)_2$ o alcoxi;
d) heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo o alquilo C_1-C_8 o
e) $C(O)OR^4$ en la que R^4 es alquilo C_1-C_8 .

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

50 **Breve descripción de los dibujos**

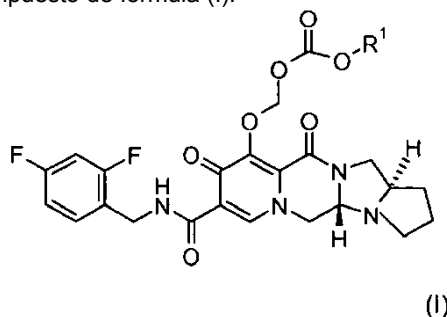
Figura 1: Concentraciones plasmáticas de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9-11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1-H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2',3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (Compuesto 1a del Esquema 2) y un profármaco, Ejemplo 2.

55

Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I), útiles para proporcionar agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, particularmente infecciones por el VIH, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de Fórmula (I) y los procedimientos para preparar los compuestos.

La presente invención incluye un compuesto de fórmula (I):



10 en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₈ o LR²;
L es alquileno;
R² es

15

- a) hidroxilo;
- b) alcoxi;
- c) OR³ en la que R³ es P(O)(OH)₂ o alcoxi;
- d) heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo o alquilo C₁-C₈ o
- e) C(O)OR⁴ en la que R⁴ es alquilo C₁-C₈.

20

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es LR² en la que R² es OR³ o C(O)OR⁴.

25

La presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es LR² en la que R² es OR³ o C(O)OR⁴ en la que R³ es P(O)(OH)₂.

La presente invención también incluye un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

30

Carbonato de {{{(4a*S*, 13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo};

Carbonato de {{{(4a*S*, 13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metil 2-(metiloxi)etilo};

35

Acetato de {{{(4a*S*, 13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi}metilo};

Carbonato de {{{(4a*S*, 13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metil 2-(4-morfolinil)etilo};

40

2-Hidroxietil carbonato de {{{(4a*S*, 13a*Ry*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo};

Carbonato de {{{(4a*S*, 13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metil 2-(fosfonooxi)etilo};

45

3-Hidroxipropil carbonato de {{{(4a*S*, 13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo};

3-Hidroxipropil carbonato de {{{(4a*S*, 13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo};

3-(Fosfonooxi)propil carbonato de {{{(4a*S*, 13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo};

50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "alquilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similares.

55

El término "alquileo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, preferiblemente que tiene de uno a doce átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de "alquileo" tal como se utilizan en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno y similares.

5 El término "alcoxi" se refiere a un radical éter alquilo, en donde el término "alquilo" es lo definido anteriormente. Ejemplos de radicales éter alquilo apropiados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

10 El término "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 8 a 11-miembros, donde cualquiera de los anillos está saturado, parcialmente saturado o insaturado y que puede estar opcionalmente benzocondensado si es monocíclico. Cada heterociclo consiste en uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier carbono o heteroátomo, con la condición de que la unión de lugar a la creación de una estructura estable. Los heterociclos preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5 a 7 miembros y heterociclos bicíclicos de 8 a 10 miembros. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que tenga como resultado una estructura química estable. "Heteroaromáticos" o "heteroarilo" se incluyen dentro de los heterociclos definidos anteriormente y generalmente se refiere a un heterociclo en el que el sistema de anillo es un radical anillo aromático monocíclico o policíclico que contiene de cinco a veinte átomos de carbono, preferiblemente de cinco a diez átomos de carbono, en el que uno o más carbonos del anillo, preferiblemente de uno a cuatro, está cada uno sustituido por un heteroátomo, tal como N, O, S y P. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen heteroarilos monocíclicos de 5 a 6 miembros y heteroarilos bicíclicos de 8 a 10 miembros. También incluido dentro del alcance del término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" está un grupo en el cual un anillo que contiene heteroátomos no aromáticos está condensado con uno o más anillos aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo que contiene los heteroátomos no aromáticos. A menos que se indique otra cosa, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" también incluye cada posible isómero posicional de un radical heterocíclico, tal como en 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo. Ejemplos de heterociclos incluyen imidazolilo, imidazolinóilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinolilo, perhidropiridazilo, piridazilo, piridilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazinilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoílo, tiamorfolinil sulfona, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, isoxozolilo, isotiazolilo, furazanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidrofurofuranilo y tetrahidropiranofuranilo.

El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno, o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como N(O) {N⁺-O} y azufre, tales como S(O) y S(O)₂ y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

45 Una combinación de sustituyentes o variables sólo es permisible si tal combinación da como resultado un compuesto estable o químicamente factible.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales de los presentes compuestos están expresamente incluidos dentro del alcance de la invención. Aunque los compuestos específicos ilustrados en la presente memoria se pueden representar en una configuración estereoquímica particular, también se contemplan los compuestos que tienen o bien la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o mezclas de los mismos.

55 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C también están dentro del alcance de esta invención.

Será evidente para un experto en la materia que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras alternativas. Todas estas formas tautoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquier de tautómero pretende incluir el otro.

65

El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en el tratamiento de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH, en un paciente ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes. El término "tratar" como se usa en la presente memoria se refiere al alivio de los síntomas de un trastorno particular en un paciente, o la mejora de una medición determinable asociada con un trastorno particular, y puede incluir la supresión de la recurrencia de los síntomas en un paciente asintomático, tal como un paciente en el que una infección viral se ha convertido en latente. El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad efectiva en la prevención de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH, o prevenir la aparición de síntomas de dicha infección, en un paciente. Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto de esta invención y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para dispensar una cantidad terapéutica del agente antiviral.

El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria se refiere al alivio de los síntomas de un trastorno particular en un paciente, o la mejora de una medición determinable asociada con un trastorno particular, y puede incluir la supresión de la recurrencia de los síntomas en un paciente asintomático, tal como un paciente en el que una infección viral se ha convertido en latente. El tratamiento incluye la profilaxis, que se refiere a la prevención de una enfermedad o afección o prevenir la aparición de síntomas de dicha enfermedad o afección, en un paciente. Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a un paciente, animal o una muestra biológica. El término "muestra biológica", como se usa en la presente memoria, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos, así como preparaciones de una enzima adecuada para un ensayo *in vitro*, material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de los mismos, y la sangre, la saliva, la orina, las heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y ácidos bencenosulfónicos. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ej., sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio, NW_4^+ (en donde W es alquilo C_{1-4}) y otras sales de amina. Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales o ácidos carboxílicos orgánicos, tales como acético, láctico, tartárico, málico, isotiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (donde W es un grupo alquilo C_{1-4}). Las sales preferidas incluyen sales de sodio, calcio, potasio y clorhidrato.

Otros compuestos de esta invención pueden ser preparados por un experto en la materia siguiendo las enseñanzas de la memoria junto con el conocimiento en la técnica usando reactivos que se sintetizan fácilmente o están disponibles comercialmente.

Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos anteriores incluye también una referencia a una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar por procedimientos conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de la presente invención con una base o ácido apropiado en un disolvente apropiado producirá la sal correspondiente.

Los compuestos de la presente invención son útiles como profármacos para administrar compuestos terapéuticos, por ejemplo, los compuestos divulgados en el documento WO2006/116764, los cuales se han demostrado que tenían actividad inhibitoria de la integrasa del VIH. Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso en procedimientos de tratamiento o prevención de la infección viral, por ejemplo una infección por VIH. Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para uso en procedimientos de tratamiento o prevención de la infección viral, por ejemplo, una infección por VIH.

Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento o profilaxis de infecciones por VIH y los trastornos asociados. La referencia en la presente memoria al tratamiento se extiende a la

profilaxis, así como el tratamiento de infecciones establecidas, síntomas y trastornos clínicos asociados, tales como el complejo relacionado con SIDA (CRS), el sarcoma de Kaposi y la demencia por SIDA.

5 De acuerdo con una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales se pueden formular en composiciones. En una realización preferida, la composición es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para tratar o prevenir la infección viral, por ejemplo, una infección por VIH, en una muestra biológica o en un paciente. En otra realización, los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas de los mismos, que comprenden una cantidad de un compuesto de la presente innovación eficaz para inhibir la replicación viral o para tratar o prevenir una infección viral o enfermedad o trastorno, por ejemplo una infección por VIH y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, se pueden formular para la administración a un paciente, por ejemplo, para la administración oral.

15 La presente invención incluye compuestos de acuerdo con la invención para uso en terapia médica, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH y los trastornos asociados. Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para el tratamiento del SIDA y de los trastornos clínicos relacionados, tales como complejo relacionado con el SIDA (CRS), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica, trastornos neurológicos asociados al SIDA, tales como complejo de demencia del SIDA, esclerosis múltiple o paraperesis tropical, estados anticuerpos anti-VIH positivo y VIH-positivos, incluidos dichos trastornos en pacientes asintomáticos.

25 De acuerdo con un aspecto de la invención, la infección viral es una infección retroviral, en particular una infección por VIH.

La presente invención incluye además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para la administración a un sujeto para el tratamiento de una infección viral, en particular una infección por el VIH.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse en terapia adyuvante en el tratamiento de infecciones por VIH o síntomas o efectos asociados con el VIH, por ejemplo sarcoma de Kaposi.

La presente invención también incluye compuestos de fórmula (I) para uso en un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de cualquiera de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente.

35 La referencia en la presente memoria al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de trastornos, afecciones e infecciones, síntomas de los mismos y asociados. Los compuestos anteriores de acuerdo con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o trastornos anteriores. Los tratamientos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y otro agente farmacéuticamente activo. El principio(s) activo(s) y otros agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse simultáneamente (es decir, al mismo tiempo) en cualquiera de las composiciones farmacéuticas iguales o diferentes o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del principio(s) activo(s) y el agente o los agentes farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen:

50 Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina y agentes similares;

Inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa (que incluye un agente que tiene actividad antioxidante, tal como inmunocal, oltipraz, etc.), tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina y agentes similares;

55 Inhibidores de proteasa, tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, raltegravir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir y agentes similares;

Los inhibidores de la entrada, tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares;

Inhibidores de la integrasa, tales como L-870.810 y agentes similares;

60 Inhibidores de la gemación, tales como PA-344 y PA-457 y agentes similares; y

Inhibidores de CXCR4 y/o CCR5, tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427.857) TAK449 y agentes similares.

65 La presente invención incluye además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para administración simultánea o secuencial con al menos otro agente terapéutico, tal como los definidos anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con un agente conocido por inhibir o reducir el metabolismo de compuestos, por ejemplo ritonavir. En consecuencia, la presente invención incluye un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad como se ha descrito anteriormente en la presente memoria mediante la administración de un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor metabólico. Dicha combinación puede administrarse simultánea o secuencialmente.

En general, una dosis adecuada para cada uno de los trastornos mencionados anteriormente estará en el intervalo de 0,01 a 250 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (por ejemplo, un ser humano) por día, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. A menos que se indique otra cosa, todos los pesos de principio activo se calculan como el compuesto original de fórmula (I) para las sales o ésteres de los mismos, los pesos se incrementarían proporcionalmente. La dosis deseada puede presentarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. En algunos casos la dosis deseada puede darse en días alternativos. Estas sub-dosis se pueden administrar en formas de dosificación unitarias que contienen, por ejemplo, de 1 a 1000 mg o de 20 mg a 500 mg o de 10 a 500 mg o de 1 a 400 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

Si bien es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un principio activo, como se define anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables del mismo y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cada vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para el paciente.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica e intravítrea). Las composiciones se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Tales procedimientos representan una característica adicional de la presente invención e incluyen la etapa de poner en asociación los principios activos con el vehículo, que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y posteriormente, si es necesario, dando forma al producto.

La presente invención incluye además una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en la que un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y otro agente terapéutico se presentan por separado uno del otro como un kit constituido por partes.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Dichos parches contienen adecuadamente el compuesto activo 1) en una solución acuosa opcionalmente tamponada o 2) disuelto y/o dispersado en un adhesivo o 3) dispersado en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es de aproximadamente 1% a 25%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Como una posibilidad particular, el compuesto activo puede suministrarse desde el parche por electrotransporte o iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, comprimidos oblongos, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de los principios activos; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un medio líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida aceite-en-agua o una emulsión líquida agua-en-aceite. El principio activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

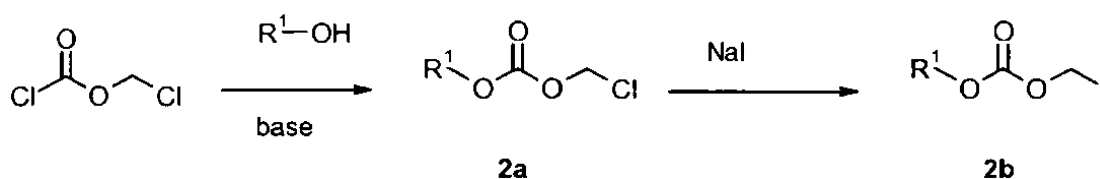
Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ej., povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ej., glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada) agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos pueden ser opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada de los principios activos de los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden los principios activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma de acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

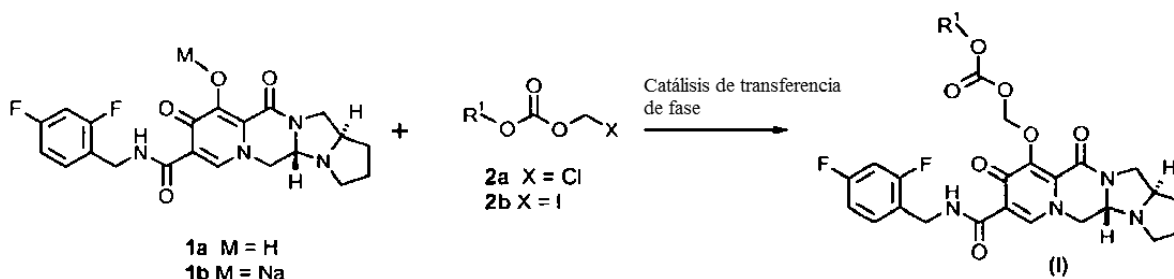
Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además del principio activo, vehículos tales como los conocidos en la técnica como apropiados.

- 5 Las composiciones farmacéuticas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con un vehículo adecuado que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato u otros materiales comúnmente utilizados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente por mezcla de la combinación activa con el vehículo reblandecido o fundido(s) seguido por enfriamiento y conformación en moldes.
- 10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la composición farmacéutica isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a componentes sanguíneos o a uno o más órganos. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en envases sellados de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado desecado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de dosis unitaria incluyen aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria de los principios activos, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma.
- 25 Debe entenderse que, además de los componentes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir tales agentes adicionales como edulcorantes, espesantes y agentes aromatizantes.
- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacciones y ejemplos siguientes, o modificaciones de los mismos usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por los expertos normales en la técnica.
- 35 La (4*a*S,13*a*R)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo [1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida se puede preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo los procedimientos descritos en el documento WO2006/116724.

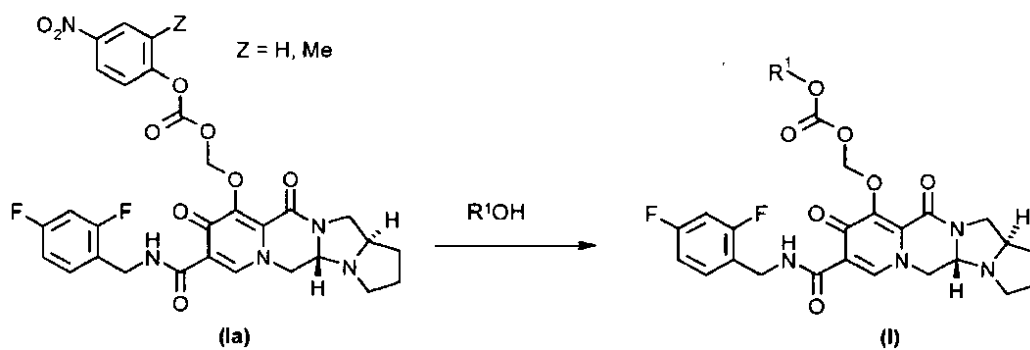
Esquema 1



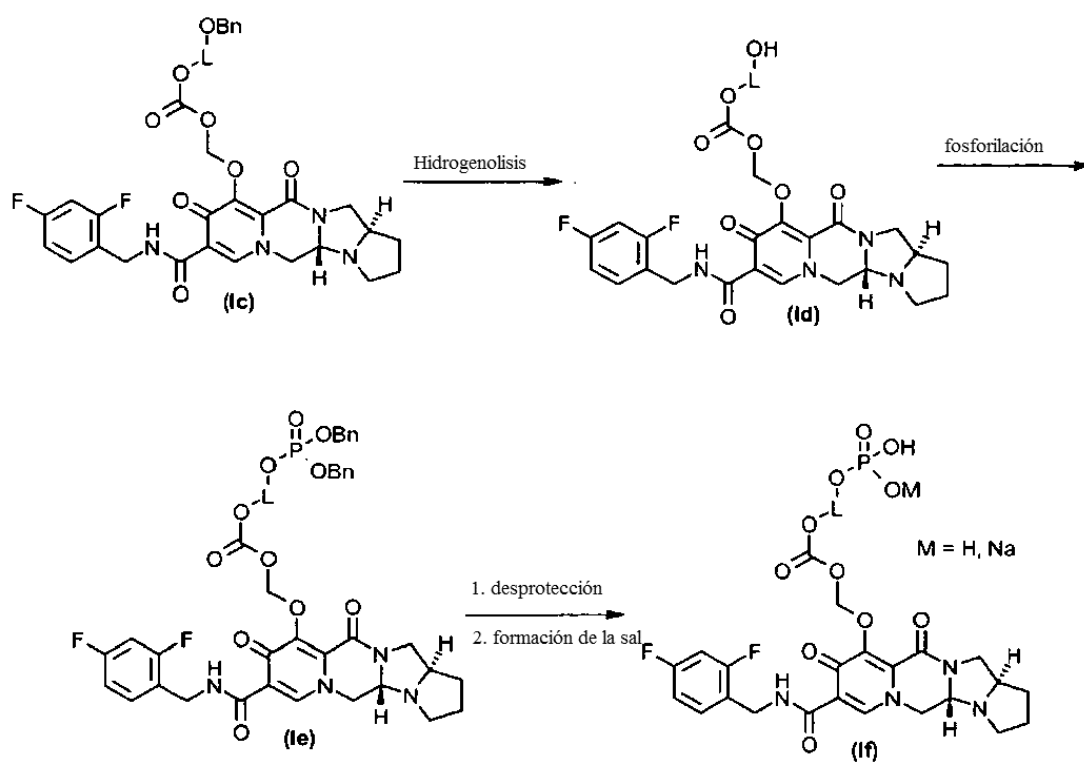
Esquema 2



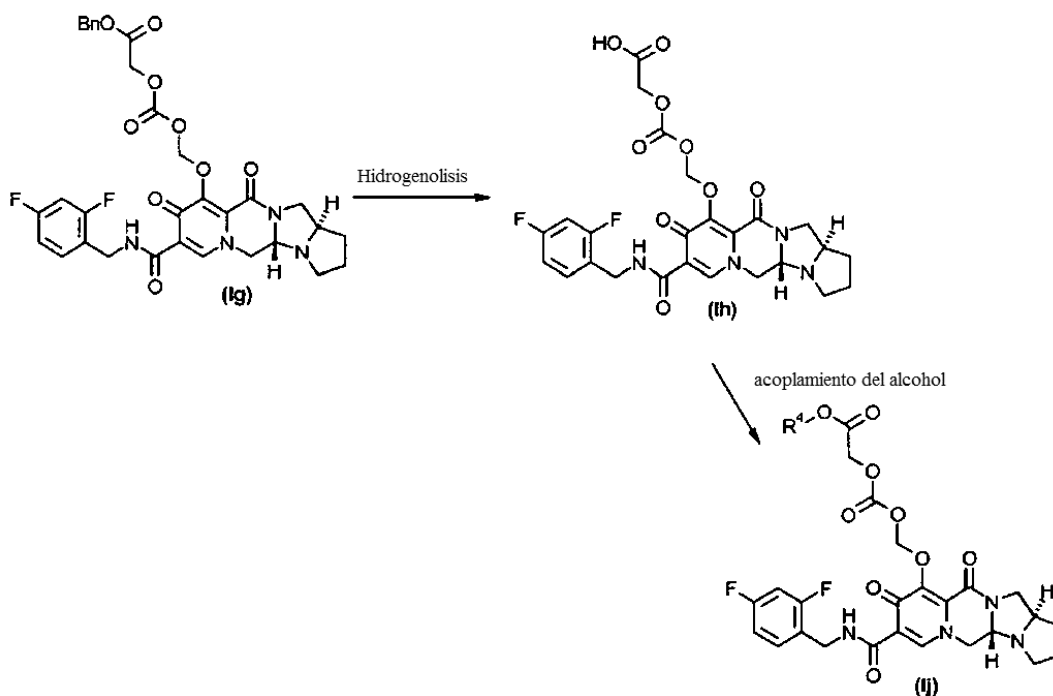
Esquema 3



Esquema 4



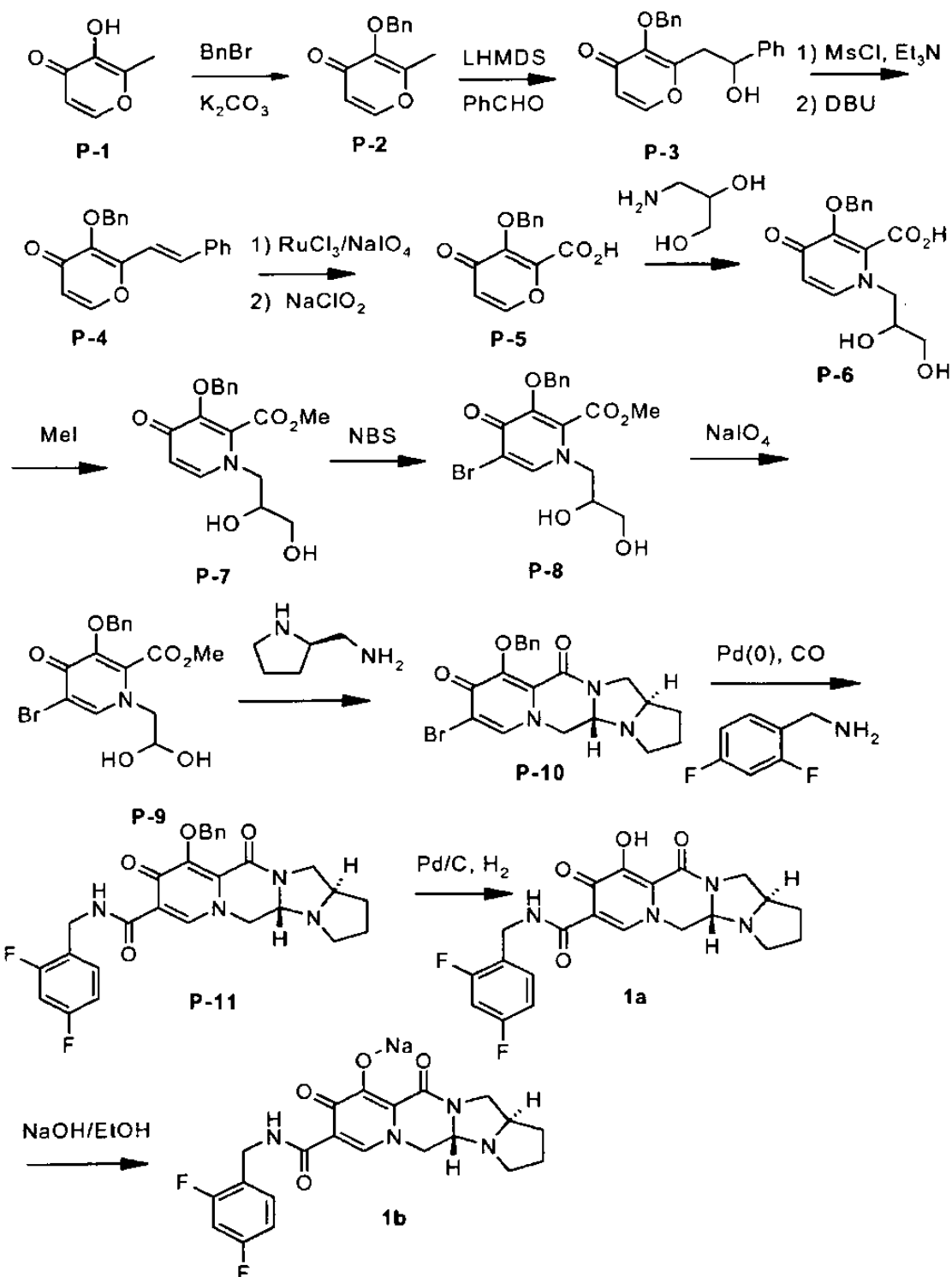
Esquema 5



Los siguientes ejemplos sólo tienen fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

5

Preparación 1: (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido [1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida, sal de sodio (compuesto 1b, esquema 2).



a) Síntesis de 2-metil-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona (compuesto P-2). A una suspensión de 2000 g del compuesto P-1 (1,0 eq.) en 14,0 l de MeCN se añadieron 2848 g de bromuro de bencilo (1,05 eq.) y 2630 g de K_2CO_3 (1,2 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 5 h y se enfrió a 13°C . El precipitado se filtró y se lavó con 5,0 l de MeCN. El filtrado se concentró y se añadieron 3,0 l de THF al residuo. La solución de THF se concentró para dar 3585 g de compuesto bruto P-2 como un aceite. Sin purificación adicional, el compuesto P-2 se utilizó en la siguiente etapa. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H), 6,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

b) Síntesis de 2-(2-hidroxi-2-feniletil)-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona (compuesto P-3). A 904 g del compuesto bruto P-2 se añadieron 5,88 l de THF y la solución se enfrió a -60°C . Se añadieron gota a gota durante 2 h 5,00 l de 1,0 M de litio bis(trimetilsililamida) en THF (1,25 eq.) a la solución del compuesto 2 a -60°C . A continuación, se

añadió una solución de 509 g de benzaldehído (1,2 eq.) en 800 ml de THF a -60°C y la mezcla de reacción se dejó reposar a -60°C durante 1 h. La solución de THF se vertió en una mezcla de 1,21 l de HCl conc., 8,14 l de agua helada y 4,52 l de EtOAc a menos de 2°C. La capa orgánica se lavó con 2,71 l de salmuera (dos veces) y la capa acuosa se extrajo con 3,98 l de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. A la mezcla se añadió 1,63 l de tolueno y se concentró (dos veces) para proporcionar una suspensión de tolueno del compuesto **P-3**. La filtración, el lavado con 0,90 l de tolueno frío y el secado proporcionó 955 g de compuesto **P-3** (74% de rendimiento a partir del compuesto **P-1**) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 10H), 6,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 9,0, 14,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 4,8, 14,1 Hz, 1H).

c) Síntesis de 2-[(E)-2-feniletetil]-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona (compuesto **P-4**). A una solución de 882 g del compuesto **P-3** (1,0 eq.) en 8,82 l de THF se añadieron 416 g de Et₃N (1,5 eq.) y 408 g de cloruro de metanosulfonio (1,3 eq.) a menos de 30°C. Después de la confirmación de la desaparición del compuesto **P-3**, se añadieron a la mezcla de reacción 440 ml de NMP y 1167 g de DBU (2,8 eq.) a menos de 30°C y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 30 min. La mezcla se neutralizó con 1,76 l de ácido sulfúrico al 16% y la capa orgánica se lavó con 1,76 l de Na₂SO₃ ac. al 2%. Después de la concentración de la capa orgánica, se añadieron 4,41 l de tolueno y la mezcla se concentró (tres veces). Después de la adición de 4,67 l de hexano, la mezcla se enfrió en un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1,77 l de hexano y el secado proporcionó 780 g del compuesto **P-4** (94% de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,50-7,25 (m, 10H), 7,22 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

d) Síntesis del ácido 4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-2-carboxílico (compuesto **P-5**). A una mezcla de 822 g del compuesto **P-4** (1,0 eq.) y 11,2 g de RuCl₃ · nH₂O (0,02 eq.) en 2,47 l de MeCN, 2,47 l de EtOAc y 2,47 l de H₂O se añadieron 2310 g de NaIO₄ (4,0 eq.) a menos de 25°C. Después de dejar reposar durante 1 h, se añadieron 733 g de NaClO₂ (3,0 eq.) a la mezcla a menos de 25°C. Después de dejar reposar durante 1 h, el precipitado se filtró y se lavó con 8,22 l de EtOAc. Al filtrado se añadieron 1,64 l de Na₂S₂O₃ ac al 50%, 822 ml de H₂O y 630 ml de HCl conc. La capa acuosa se extrajo con 4,11 l de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Al residuo se añadieron 4 l de tolueno y la mezcla se concentró y se enfrió en un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1 l de tolueno y el secado proporcionó 372 g del compuesto **P-5** (56% de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,6 (s a, 1H), 5,31 (s, 2H).

e) Síntesis del ácido 1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxílico (compuesto **P-6**). Una mezcla de 509 g del compuesto **P-5** (1,0 eq.) y 407 g de 3-amino-propano-1,2-diol (2,5 eq.) en 1,53 l de EtOH se agitó a 65°C durante 1 h y a 80°C durante 6 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80°C durante 30 min. Después de enfriar y añadir 509 ml de H₂O, la mezcla se concentró. Al residuo se añadieron 2,54 l de H₂O y 2,54 l de AcOEt. Después de la separación, la capa acuosa se lavó con 1,02 l de EtOAc. A la capa acuosa se añadieron 2,03 l de ácido sulfúrico al 12% a menos de 12°C para dar el cristal del compuesto **P-6**. La filtración, el lavado con 1,53 l de H₂O frío y el secado proporcionó 576 g del compuesto **P-6** (83% de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 6,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 6,0, 10,8 Hz, 1H).

f) Síntesis de 1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (compuesto **P-7**). A una suspensión de 576 g del compuesto **P-6** (1,0 eq; 5,8% de H₂O) en 2,88 l de NMP se añadieron 431 g de NaHCO₃ (3,0 eq.) y 160 ml de yoduro de metilo (1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de enfriar a 5°C, se añadieron a la mezcla 1,71 l de HCl 2 N y 1,15 l de NaCl ac. al 20% a menos de 10°C para dar cristales del compuesto **P-7**. La filtración, el lavado con 1,73 l de H₂O y el secado proporcionó 507 g del compuesto **P-7** (89% de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 2,4, 14,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H).

g) Síntesis de 5-bromo-1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (compuesto **P-8**). Se cargó un reactor con (3,759 kg, 11,27 mol) de 1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (**P-7**) y 18,8 l de DMF. A esta mezcla agitada a 18-20°C se añadió N-bromosuccinimida (2,220 kg, 12,47 mol) durante 20 minutos a través de un embudo para polvo. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. En este momento, se determinó mediante HPLC que estaba presente menos de 1% de material de partida. La mezcla se trató en medios lotes enfriando a 10°C y se añadió una mezcla de hielo/agua (12 kg de hielo en 35 kg de agua desionizada) y la mezcla se agitó, después se filtró. Esto se repitió para la segunda mitad del lote. La torta de filtración combinada se lavó con 14 l de agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar 4,033 kg de 5-bromo-1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **P-8** (91,6%) en forma de un polvo de color blanquecino de 99,2% de pureza por HPLC. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,21 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,17 (dd, J = 14,3, 2,4 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 14,3, 9,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (m, 1), 3,52 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,41 (dd, J =

11,3, 6,3 Hz, 1H).

h) Síntesis de 5-bromo-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (compuesto **P-9**) en equilibrio con el correspondiente aldehído. Se cargó un reactor con peryodato sódico (1,67 kg, 7,8 moles) y 44 l de agua desionizada. A la mezcla agitada se añadieron 8,5 kg de hielo. Esta se agitó hasta que todo el hielo se derritió y la temperatura de la mezcla fue de 1,4°C. A esta se añadió 5-bromo-1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **P-8** (2,73 kg, 6,62 mol) a través de un embudo de adición de polvo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la suspensión se agitó durante 16 h. Una muestra se controló por ¹H RMN y mostró la desaparición del material de partida. La mezcla se filtró y la torta se lavó con 20 kg de agua desionizada. Esto se repitió hasta obtener un resultado en papel de almidón/ioduro negativo (4 x lavados de 20 l). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 45-55°C para proporcionar 5-bromo-1-(2,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo **P-9** (2,176 kg, 88%) como una mezcla con la forma correspondiente aldehído. La pureza se determinó mediante HPLC en 99,5%. ¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 5 H), 5,56 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,20 (s, 2 H), 3,97 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3H).

i) Síntesis de (4aS,13aR)-8-bromo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazina-9,11-diona (DD). Se cargó un reactor con [(2R)2-pirrolidinimetil]amina (0,75 kg) y 4,6 l de DMF, seguido por 0,45 kg de ácido acético glacial. A continuación se añadió acetónitrilo (41,4 l) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-1-(2,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (**P-9**) (2,30 kg). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 75-85°C hasta que el material de partida bromuro se consumió por análisis de HPLC (aproximadamente 6 horas). Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta que desapareció el flujo y a continuación se cargó con 6,9 l de metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 45 minutos, después se enfrió a 15°C y se filtró y se secó para proporcionar **P-10** (1,93 kg, 78%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,33 (m, 3 H), 5,15 (d, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,06-2,84 (m, 3 H), 1,92-1,60 (m, 4 H).

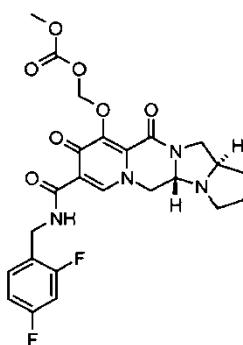
j) Síntesis de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (compuesto **P-11**). Se cargó un vaso de reacción con (4aS,13aR)-8-bromo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazina-9,11-diona (**P-10**) (1,4 kg), 2,4-difluorobencilamina (705 g), base de Hunigs (1,4 l), dppf (60 g) y DMSO (12 l). La mezcla se desgasificó 4 veces con nitrógeno de alta pureza. A esta mezcla se le añadió trifluoroacetato de paladio (II) (18 g) en DMSO (2 l). La mezcla se desgasificó de nuevo 3 veces con nitrógeno de alta pureza y después se purgó con CO 3 veces y se dejó en una atmósfera de 45 psi de CO. La mezcla se calentó a 80°C bajo CO 45 psi hasta que la reacción pareció haberse completado por HPLC (24 h). La mezcla se enfrió a ta y se transfirió lentamente a una suspensión helada de cloruro de amonio. La mezcla se filtró y se lavó con agua e isopropanol. El residuo se recristalizó en isopropanol para proporcionar (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (**P-11**) (952 g, 56%). La recristalización de las aguas madres del isopropanol produjo una segunda cosecha de cristales del producto deseado en la cantidad de 327 g (19%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,44 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,56-7,07 (m, 8 H), 5,18 (d, 1 H), 5,03 (d, 1 H), 4,62-4,54 (m, 4 H), 4,06-3,60 (m, 3 H), 3,20-2,80 (m, 3 H), 1,93-1,60 (m, 4 H).

k) Síntesis de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (compuesto **1a**). Se cargó un vaso de reacción a presión con (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (**P-11**) (950 g), 192 g de paladio sobre carbono (50% húmedo), etanol (9,5 l) e hidróxido amónico concentrado (124 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno 3 veces y después se colocó bajo 50 psi de hidrógeno hasta que la reacción se hubo completado. La mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno y después se filtró a través de Celite. La torta se extrajo con diclorometano a reflujo y después se filtró de nuevo. Los filtrados combinados se concentraron hasta un volumen pequeño (4l), se destiló azeotrópicamente con etanol (28,5 l) hasta un volumen final de 9 l. La suspensión se filtró y se lavó con etanol y se secó para producir (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (**1a**) (616 g, 78,4%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,37 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,41-7,05 (m, 3 H), 4,72-4,53 (m, 4 H), 4,05 (m, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 3,70 (m, 1H), 3,16 (m, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 1,92-1,600 (m, 4 H).

l) Síntesis de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, sal de sodio (compuesto **1b**). Se cargó un reactor de 12 l equipado con un agitador superior de alto par y un eje de agitación de 19 mm con el compuesto **1a** (666 g, mol 1,55 mol) y EtOH (10 l). Mientras se agitaba, se añadió una solución acuosa al 50% de NaOH (65 g, 87 ml, 1,62 mol, 1,05 equiv) durante un período de 20 minutos. La mezcla se agitó vigorosamente durante 14 horas y después se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOH (2 x 1,4 l) y después se secó a 40°C bajo alto vacío a un peso constante para dar 760 g (97%) del compuesto **1b** como un polvo blanco. El material contenía 1,2

equivalentes de EtOH según se determinó por ^1H RMN con una pureza HPLC de >99% (AUC). Este producto bruto se transfirió a la suspensión acuosa. Se cargó un reactor de 20 l equipado con un agitador superior de alto par y un eje de agitación de 19 mm con el compuesto **1b** · 1,2 EtOH (740 g, 1,45 mol). Se añadió agua (15 l) y la mezcla se agitó vigorosamente durante la noche y después se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (2 x 1,5 l) y después se secó a 40-50°C a alto vacío a un peso constante para dar 605 g (92%) de **1b** como un sólido blanco con una pureza del 99,8%. Los datos espectrales eran coherentes con los previamente descritos en el documento WO2006/116724 como ^1H RMN (D_2O) δ 7,85 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 4,51-4,46 (m, 3 H), 4,28 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,84 (m, 1H), 1,90 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H). ES^+MS : 431 (M +1).

Ejemplo 1: Metil carbonato de $\{(4\text{aS},13\text{aR})\text{-}8\text{-}\{(2,4\text{-Difluorofenil})\text{metil}\}\text{amino}\}\text{carbonil}\text{-}9,11\text{-dioxo-}2,3,4\text{a},5,9,11,13,13\text{a}\text{-octahidro-}1\text{H}\text{-pirido}[1,2\text{-a}]\text{pirrolo}[1',2':3,4]\text{imidazo}[1,2\text{-d}]\text{pirazin-}10\text{-il}\}\text{oxi}\}\text{metilo}$.

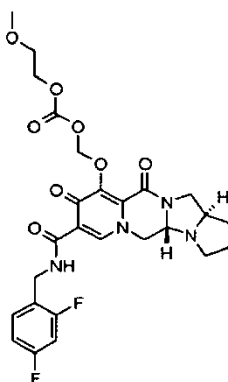


a) Metil carbonato de clorometilo. Se disolvió cloridocarbonato de clorometilo (3 ml, 33,7 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota metanol (1,36 ml, 33,7 mmol), seguido de piridina (2,73 ml, 33,7 mmol). La suspensión blanca se agitó a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La suspensión se enfrió con agua, se diluyó con ácido cítrico acuoso, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar metil carbonato de clorometilo como un aceite incoloro transparente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 5,72 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H).

b) Metil carbonato de yodometilo. Se disolvió metil carbonato de clorometilo (2,05 g, 16,46 mmol) en acetona y yoduro de sodio (3,70 g, 24,69 mmol) y la reacción se calentó a 40°C durante 15 horas. La suspensión amarilla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y tiosulfato de sodio acuoso, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para dar metil carbonato de yodometilo como un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 5,92 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

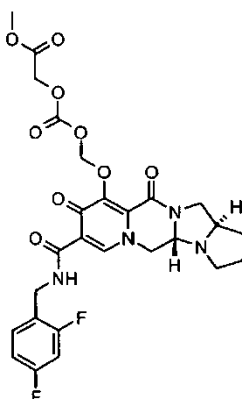
c) Metil carbonato de $\{(4\text{aS},13\text{aR})\text{-}8\text{-}\{(2,4\text{-Difluorofenil})\text{metil}\}\text{amino}\}\text{carbonil}\text{-}9,11\text{-dioxo-}2,3,4\text{a},5,9,11,13,13\text{a}\text{-octahidro-}1\text{H}\text{-pirido}[1,2\text{-a}]\text{pirrolo}[1',2':3,4]\text{imidazo}[1,2\text{-d}]\text{pirazin-}10\text{-il}\}\text{oxi}\}\text{metilo}$. Se suspendieron (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, sal de sodio (800 mg, 1,77 mmol) y carbonato de potasio (733 mg, 5,31 mmol) en agua y se añadió hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (600 mg, 1,77 mmol) seguido por diclorometano. La agitación durante 5 min dio una solución bifásica transparente. Se añadió metil carbonato de yodometilo (815 mg, 3,77 mmol) como una solución en diclorometano. Después de 1 hora adicional, se añadió metil carbonato de yodometilo y después de varias horas de reacción se diluyó con agua, diclorometano, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución 1-12% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título. El producto aislado se disolvió en diclorometano, se añadió agua y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida hasta que se produjo la precipitación. El líquido acuoso se decantó y el sólido se lavó varias veces con agua. Se añadió diclorometano y las fases orgánicas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. La recristalización en acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,33 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 4,61-4,55 (m, 3 H), 4,36-4,23 (m, 2 H), 4,00 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,10-1,94 (m, 3 H), 1,72 m, 1 H). ES^+MS : 519 (M +1).

Ejemplo 2: Carbonato de $\{(4\text{aS},13\text{aR})\text{-}8\text{-}\{(2,4\text{-Difluorofenil})\text{metil}\}\text{amino}\}\text{carbonil}\text{-}9,11\text{-dioxo-}2,3,4\text{a},5,9,11,13,13\text{a}\text{-octahidro-}1\text{H}\text{-pirido}[1,2\text{-a}]\text{pirrolo}[1',2':3,4]\text{imidazo}[1,2\text{-d}]\text{pirazin-}10\text{-il}\}\text{oxi}\}\text{metil } 2\text{-}(\text{metiloxi})\text{etilo}$.



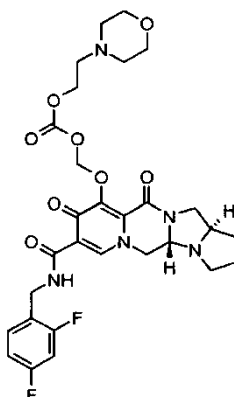
El compuesto del título se preparó a partir 2-(metiloxi)etil carbonato de yodometilo (92 mg, 0,354 mmol), (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, sal de sodio (80 mg, 0,177 mmol), carbonato de potasio (73 mg, 0,531 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (60 mg, 0,177 mmol), usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,23 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 5,89 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,78 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,56-4,48 (m, 3 H), 4,34-4,15 (m, 4 H), 3,86 (m, 1 H), 3,69-3,55 (m, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,11-2,95 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,04-1,84 (m, 3 H), 1,63 (m, 1 H). ES⁺MS: 563 (M +1).

Ejemplo 3: Acetato de (((((4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo(1',2':3,4)imidazo[1,2-d]pirazin-10-il)oxi)metil)oxil)carbonil)oxi)metilo:



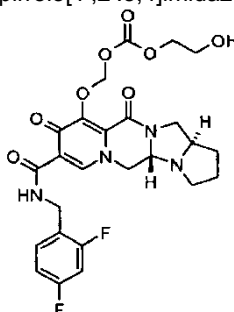
El compuesto del título se preparó a partir de (((((yodometil)oxi)carbonil)oxi)acetato de metilo (en exceso), (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, sal de sodio (80 mg, 0,177 mmol), carbonato de potasio (73 mg, 0,531 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (60 mg, 0,177 mmol), usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,23 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 5,98 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,72-4,53 (m, 5 H), 4,28 (m, 2 H), 4,15 (m, 1H), 3,92 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,14-3,3 (m, 2 H), 2,82 (m, 1 H), 2,10-1,91 (m, 3 H), 1,68 (m, 1 H). ES⁺MS: 577 (M +1).

Ejemplo 4: Sal del ácido fórmico del 2-(4-morfolinil)etil carbonato de (((((4aS,13aR)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil)amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il)oxi)metilo



- 5 a) 4-Nitrofenil carbonato de clorometilo. Se añadió gota a gota N-metil morfolina (1,24 ml, 11,24 mmol) a una solución de 4-nitrofenol (1,56 g, 11,24 mmol) en diclorometano a 0°C, seguido de la adición gota a gota de cloridocarbomato de clorometilo (1 ml, 11,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con una solución de ácido cítrico, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,29 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 5,82 (s, 2 H).
- 10 b) 4-Nitrofenil carbonato de yodometilo. Se suspendieron 4-nitrofenil carbonato de clorometilo (2,61 g, 10,63 mmol), yoduro de sodio (2,39 g, 15,94 mmol) en acetona y se calentó durante la noche a 45°C. La suspensión amarilla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y tiosulfato de sodio acuoso, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,30 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 2 H), 7,42 (dd, *J* = 6,8, 2 Hz, 2 H), 6,06 (s, 2 H).
- 15 c) 4-nitrofenil carbonato de {{{(4a*S*,13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1',2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo. El compuesto del título se preparó a partir de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*] pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida, sal de sodio (500 mg, 1,11 mmol), 3,32 mmol), 4-nitrofenil carbonato de yodometilo (exceso) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (375 mg, 1,11 mmol) de una manera similar a la descrita en el ejemplo 1, paso C, para dar una mezcla impura del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,19 (m, 1H), 8,42 (s, 1 H), 8,24 (m, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 6,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 5,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,63-4,50 (m, 3 H), 4,30-4,16 (m, 2 H), 3,95-3,70 (m, 2 H), 3,15-3,03 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,09-1,88 (m, 3 H), 1,68 (m, 1 H). ES⁺MS: 626 (M + 1).
- 20 d) Sal del ácido fórmico del 2-(4-morfolinil)etil carbonato de {{{(4a*S*,13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1',2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metio. El producto preparado tal como se describe en el paso (c) anterior (200 mg, 0,320 mmol), 2-(4-morfolinil)etanol (0,04 ml, 0,320 mmol), DMAP (39 mg, 0,228 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,959 mmol) en acetonitrilo se agitaron a reflujo durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título en forma de la sal de ácido fórmico. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,23 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,75 (m, 2 H), 5,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 5,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,61-4,47 (m, 3 H), 4,34 (m, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 3,86 (m, 1 H), 3,73-3,64 (m, 5 H), 3,11-2,99 (m, 2 H), 2,85-2,66 (m, 7 H), 2,07-1,82 (m, 3 H), 1,64 (m, 1 H). ES⁺MS: 618 (M + 1).
- 25
- 30
- 35

40 Ejemplo 5: 2-Hidroxietil carbonato de {{{(4a*S*,13a*R*)-8-(((2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo;

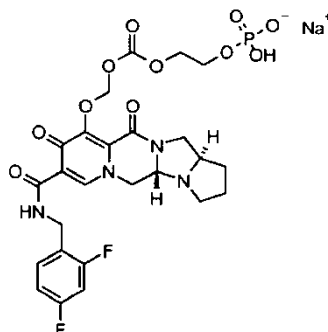


a) 2-[(Fenilmetil)oxi]etil carbonato de {[{(4a*S*,13a*R*)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo. El compuesto del título se preparó con 40% de rendimiento de acuerdo con el ejemplo 1 a partir de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]

5 pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida, sal de sodio (2,00 g, 4,42 mmol), 2-[(fenilmetil)oxi]etil carbonato de yodometilo (3,80 g, 11,3 mmol), carbonato de potasio (1,83 g, 13,3 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (1,50 g, 4,42 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 10,24 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,35-7,20 (m, 6 H), 6,83-6,71 (m, 2 H), 5,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 5,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 4,60-4,54 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,47 (dd, *J* = 10,6, 3,3 Hz, 1 H), 4,40-4,29 (m, 2 H), 4,20-4,09 (m, 2 H), 3,87-3,76 (m, 1 H), 3,71 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 3,65-3,56 (m, 1 H), 3,12-3,03 (m, 1 H), 2,98 (dd, *J* = 12,0, 7,2 Hz, 1 H), 2,81-2,72 (m, 1 H), 1,79-2,06 (m, 2 H), 1,52-1,72 (m, 2 H); ES⁺MS: 639 (M + 1).

b) 2-Hidroxietil carbonato de {[{(4a*S*,13a*R*)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo. Una solución del intermedio del paso a (1,10 g, 1,72 mmol) en 40 ml de 1:1 metanol/ácido acético se sometió a hidrogenación a 50 psi en presencia de 0,50 g de paladio sobre carbono al 10% (tipo Degussa). Después de 18 horas el vaso de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 40 ml de diclorometano y la solución se mezcló con un volumen igual de bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano. Las soluciones de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada (1x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,66 g, 70%) como una espuma de color canela claro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 10,15 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,37-7,27 (m, 1 H), 6,84-6,73 (m, 2 H), 5,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,62-4,46 (m, 4 H), 4,23-4,12 (m, 3 H), 4,03-3,74 (m, 4 H), 3,74-3,63 (m, 1 H), 3,15-3,06 (m, 2 H), 2,85-2,74 (m, 1 H), 2,11-1,82 (m, 2 H), 1,71-1,57 (m, 2 H); ES⁺MS: 549 (M + 1).

Ejemplo 6: 2-(Fosfonooxi)etil carbonato de {[{(4a*S*,13a*R*)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo, sal monosódica:

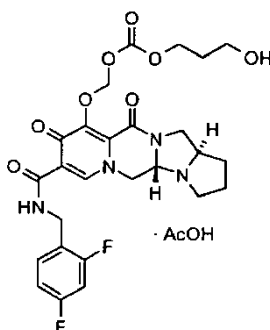


a) 2-[(Bis[(fenilmetil)oxi]fosforil)oxi]etil carbonato de {[{(4a*S*,13a*R*)-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo. A una solución agitada de 2-hidroxietil carbonato de {[{(4a*S*,13a*R*)-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo (0,620 g, 1,13 mmol) y tetrazol (0,630 g, 9,04 mmol) en 20 ml de diclorometano anhidro se añadió *N,N*-Diisopropil fosforamidita de dibencilo (1,56 g, 4,52 mmol). La solución resultante se agitó a TA. Después de 2,0 horas la solución se enfrió en un baño de agua helada/salmuera. La solución se trató con *m*-CPBA (0,585 g, 3,39 mmol) en pequeñas porciones durante un período de 2,5 horas. La solución se mezcló con 40 ml de tiosulfato de sodio acuoso al 10% y la mezcla se agitó vigorosamente durante unos minutos. Las fases se separaron y la solución acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano. Las soluciones de diclorometano combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar una espuma de color amarillo claro. Este material se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente desde diclorometano hasta 95:5 de diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0,61 g, 67%) como una espuma de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 10,23 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,38-7,24 (m, 11 H), 6,83-6,72 (m, 2 H), 5,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,00 (t, *J* = 7,9 Hz, 4 H), 4,66-4,51 (m, 2 H), 4,46-4,36 (m, 2 H), 4,35-4,15 (m, 4 H), 4,02 (dd, *J* = 12,4, 2,8 Hz, 1 H), 3,79-3,59 (m, 2 H), 3,13-3,02 (m, 1 H), 2,95 (dd, *J* = 12,0, 7,4 Hz, 1 H), 2,79-2,69 (m, 1 H), 2,05-1,78 (m, 2 H), 1,65-1,53 (m, 2 H); ES⁺MS: 809 (M + 1).

b) 2-(Fosfonooxi)etil carbonato de {[{(4a*S*,13a*R*)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi}metilo, sal monosódica. Una solución del intermedio del paso a (0,610 g, 0,754 mmol) en 40 ml de metanol se sometió a hidrogenación a 50 psi en presencia de 100 mg de paladio sobre carbono al 10%. Después de 4 horas se formó un sólido blanco en la mezcla de reacción. El vaso se purgó con nitrógeno y el progreso de la reacción se evaluó

por LCMS, lo que indicaba principalmente la presencia del producto deseado con aproximadamente un 5% del intermedio de mono-bencilo fosfato. La mezcla se diluyó con 20 ml de metanol, se trató con otros 50 mg de catalizador y se sometió de nuevo a 50 psi de presión de hidrógeno. Después de otras 1,5 horas, la LCMS indicó poco o ningún cambio. La mezcla se trató con 40 ml de agua seguido de bicarbonato de sodio (63 mg, 0,754 mmol) para facilitar la disolución del producto sólido y de nuevo se sometió a hidrogenación a 50 psi. Después de 1 hora, la LCMS indicó una reacción completa. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad por evaporación rotatoria. El residuo se trituró con metanol, los que indujo la precipitación de un sólido blanco. La suspensión se diluyó con éter, se agitó durante 30 minutos y el sólido se recogió por filtración y se secó a vacío. Esto proporcionó el compuesto del título (0,438 g, 89%) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 7,24-7,14 (m, 1 H), 6,84-6,72 (m, 2 H), 5,65 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,35 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,69-4,58 (m, 2 H), 4,47-4,34 (m, 2 H), 4,23-4,10 (m, 2 H), 4,06-3,90 (m, 2 H), 3,90-3,82 (m, 2 H), 3,69-3,60 (m, 1 H), 3,12 (dd, J = 12,2, 6,8 Hz, 1 H), 2,99-2,88 (m, 1 H), 2,86-2,77 (m, 1 H), 1,98-1,84 (m, 2 H), 1,78-1,56 (m, 2 H); ES⁺MS: 629 (M +1).

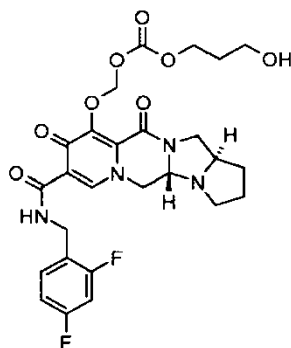
15 Ejemplo 7: Sal del ácido acético del 3-Hidroxipropil carbonato de {(4aS,13aR)-8-((2,4-Difluorofenil)metil)amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi}metilo;



20 a) 3-[(Fenilmetil)oxi] propil carbonato de {(4aS,13aR)-8-((2,4-Difluorofenil)metil)amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi}metilo. El compuesto del título se preparó con 71% de rendimiento de acuerdo con el ejemplo 1 a partir de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-Pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, sal de sodio (1,00 g, 2,21 mmol), 2-[(fenilmetil)oxi]propil carbonato de yodometilo (3,15 g, 9,00 mmol), carbonato de potasio (1,92 g, 13,9 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (1,25 g, 3,68 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 10,23 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,36-7,21 (m, 6 H), 6,83-6,70 (m, 2 H), 5,91 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,64-4,39 (m, 5 H), 4,35-4,24 (m, 2 H), 4,24-4,08 (m, 2 H), 3,91-3,76 (m, 1 H), 3,70-3,59 (m, 1 H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,16-3,4 (m, 1 H), 2,99 (dd, J = 12,0, 7,2 Hz, 1 H), 2,84-2,72 (m, 1 H), 2,08-1,79 (m, 4 H), 1,69-1,53 (m, 2 H); ES⁺MS: 653 (M +1).

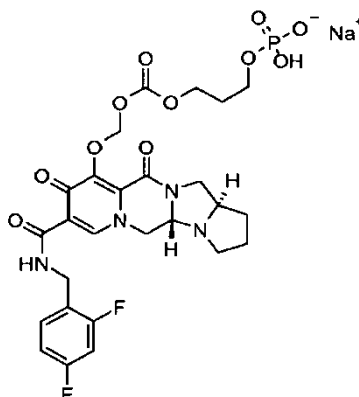
35 b) Sal del ácido acético del 3-hidroxipropil carbonato de {(4aS,13aR)-8-((2,4-Difluorofenil)metil)amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi}metilo. Una solución del intermedio del paso a (1,02 g, 1,56 mmol) en 50 ml de 1:1 AcOH/MeOH se sometió a hidrogenación a 55 psi en presencia de 1,0 g de paladio sobre carbono al 10% (tipo Degussa). Después de 3 horas el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. Con el fin de eliminar el ácido acético residual, el residuo se disolvió en metanol y se concentró a sequedad dos veces. El sólido resultante se disolvió en un volumen mínimo de metanol y la solución se agitó con adición de éter, lo que indujo la formación de un sólido de color canela claro. La suspensión se agitó a TA durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración a vacío y se secó a vacío para dar el compuesto del título (0,68 g, 70%) como un polvo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 10,25-10,15 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,32-7,19 (m, 1 H), 6,80-6,68 (m, 2 H), 5,82 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,72 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,72-3,71 (m, 9 H), 3,63 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,27-2,71 (m, 6 H), 2,18-1,60 (m, 6 H); ES⁺MS: 563 (M +1).

45 Ejemplo 8: 3-Hidroxipropil carbonato de {(4aS,13aR)-8-((2,4-Difluorofenil)metil)amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi}metilo



- Una solución de 3-[(Fenilmetil)oxi]propil carbonato de {[[4a*S*,13a*R*]-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi]metilo (2,30 g, 3,52 mmol) en 50 ml de 1:1 MeOH/AcOH se sometió a hidrogenación a 55 psi en presencia de 0,75 g de paladio sobre carbono al 10%. Después de 5 horas el vaso de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución se mezcló con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se agitó vigorosamente durante 25 minutos y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano. Las soluciones de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (1,96 g, 99%) como una espuma de color canela claro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 10,18 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,37-7,26 (m, 1 H), 6,84-6,72 (m, 2 H), 5,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,66-4,36 (m, 4 H), 4,34-4,10 (m, 3 H), 3,87 (t, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 3,79-3,64 (m, 3 H), 3,17-3,02 (m, 2 H), 2,90-2,74 (m, 2 H), 2,11-1,81 (m, 4 H), 1,71-1,57 (m, 2H); ES⁺MS: 563 (M +1).

Ejemplo 9: 3-(Fosfonooxi)propil carbonato de {[[4a*S*,13a*R*]-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi]metilo, sal monosódica.



- a) Carbonato de 3-([Bis(fenilmetil)oxi]fosforil)oxi]propil {[[4a*S*,13a*R*]-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi]metilo. El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 81% según el ejemplo 6 a partir del 3-hidroxipropilcarbonato de {[[4a*S*,13a*R*]-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi]metilo (0,50 g, 0,889 mmol) usando tetrazol (0,498 g, 7,11 mmol), *N,N*-Diisopropil fosforamidita de dibencilo (1,23 g, 3,56 mmol) y *m*-CPBA (0,460 g, 2,67 mmol). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 10,22 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,37-7,24 (m, 11 H), 6,83-6,72 (m, 2 H), 5,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 5,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,06-4,93 (m, 4 H), 4,65-4,50 (m, 2 H), 4,48-4,37 (m, 1 H), 4,32-4,16 (m, 3 H), 4,16-4,02 (m, 3 H), 3,88-3,74 (m, 1 H), 3,73-3,60 (m, 1 H), 3,15-3,04 (m, 1 H), 2,98 (dd, *J* = 11,9, 7,3 Hz, 1 H), 2,82-2,70 (m, 1 H), 2,09-1,78 (m, 4 H), 1,67-1,52 (m, 2 H); ES⁺MS: 823 (M +1).
- b). 3-(Fosfonooxi)propil carbonato de {[[4a*S*,13a*R*]-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-10-il]oxi]metilo, sal monosódica. Una solución del intermedio del paso A (0,300 g, 0,365 mmol) en 35 ml de metanol se sometió a hidrogenación a 50 psi en presencia de 50 mg de paladio sobre carbono al 10%. Después de 1,5 horas se había formado en la mezcla de reacción un sólido blanco. El vaso se purgó con nitrógeno y la reacción progresó con evaluación por LCMS, que indicó la evolución de una mezcla 1:1 del producto deseado a un intermedio monobencilfosfato. La mezcla se diluyó con 25 ml de metanol, se trató con otros 50 mg de catalizador y se sometió de nuevo a 50 psi de presión de hidrógeno. Después de 2 horas la LCMS indicó una reacción completa. La mezcla

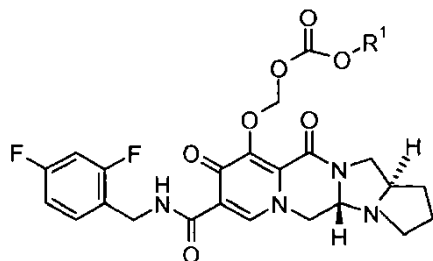
(que contenía todavía el catalizador) se transfirió a un matraz de fondo redondo, se diluyó con 50 ml de agua y se trató con bicarbonato de sodio (31 mg, 0,365 mmol). La evaporación rotatoria hasta la mitad de volumen llevó a la disolución del producto. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol, se agitó durante unos minutos, y se concentró a sequedad. Esto se repitió dos veces para proporcionar el compuesto del título (0,233 g, 96%) como un polvo de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 7,24-7,13 (m, 1 H), 6,85-6,70 (m, 2 H), 5,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,68-4,57 (m, 2 H), 4,47-4,33 (m, 2 H), 4,16-3,88 (m, 4 H), 3,78-3,58 (m, 3 H), 3,10 (dd, *J* = 12,0, 6,6 Hz, 1 H), 2,99-2,88 (m, 1 H), 2,86-2,75 (m, 1 H), 2,00-1,54 (m, 6 H); ES⁺MS: 643 (M +1).

Ejemplo 10 Farmacocinética en rata

Ratas CD macho en ayunas recibieron el compuesto del Ejemplo 2 en forma de una dosis de suspensión oral (5 mg equivalente del original/kg en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,1%/Tween-80 al 0,1%) administrado a través de una aguja de sonda oral. Se extrajeron muestras de sangre (0,2 ml cada una) de una cánula en la vena femoral implantada quirúrgicamente a intervalos de tiempo durante 24 h seguido de la administración de la dosis, todas las muestras fueron extraídas utilizando jeringas tratadas con EDTA. Cada muestra de sangre se combinó con 0,02 ml de una solución de inhibidor de la proteasa [ácido e-amino-n-caproico, benzamida HCl y fluoruro de 4-(2-aminoetil) bencenosulfonil HCl en agua] para inhibir la conversión ex vivo del profármaco al fármaco original, se agitó en vortex para mezclar y se centrifugó (4000 x g, 4°C, 20 min) para recoger plasma. Las concentraciones de profármaco y del fármaco original en las muestras de plasma se cuantificaron mediante análisis LC/MS/MS. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo se estimó usando procedimientos no compartimentales (WinNonlin Professional 4.1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que:

R^1 es alquilo C_1-C_8 o LR^2 ;
 L es alquileno;
 R^2 es

10

- a) hidroxilo;
 b) alcoxi;
 c) OR^3 en la que R^3 es $P(O)(OH)_2$ o alcoxi;
 d) heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo o alquilo C_1-C_8 o
 e) $C(O)OR^4$ en la que R^4 es alquilo C_1-C_8 .

15

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que R^1 es LR^2 en la que R^2 es hidroxilo, alcoxi, OR^3 o $C(O)OR^4$.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que R^1 es LR^2 en la que R^2 es OR^3 en la que R^3 es $P(O)(OH)_2$.

25

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

Carbonato de $\{[(4aS, 13aR)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metilo$;

30

Carbonato de $\{[(4aS, 13aR)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metil\ 2-(metiloxi)etilo$;

Acetato de $\{[(4aS, 13aR)-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metil\ oxil\ carbonil\ oxil\}metilo$;

35

Carbonato de $\{[(4aS, 13aR)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metil\ 2-(4-morfolinil)etilo$;

2-Hidroxietil carbonato de $\{[(4aS, 13aRy)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metilo$;

Carbonato de $\{[(4aS, 13aR)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metil\ 2-(fosfonooxi)etilo$;

40

3-Hidroxipropil carbonato de $\{[(4aS, 13aR)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metilo$;

3-Hidroxipropil carbonato de $\{[(4aS, 13aR)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metilo$;

45

3-(Fosfonooxi)propil carbonato de $\{[(4aS, 13aR)-8-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil]-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-10-il]oxi\}metilo$;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

6. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como tratamiento médico.

55 7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en un procedimiento de tratamiento de una infección viral.

8. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la infección viral es una infección por VIH.
9. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección viral.
- 5 10. Uso según la reivindicación 9 en el que la infección viral es una infección por VIH.
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11 en la forma de un comprimido, cápsula, líquido o suspensión.
- 15 13. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que se administra con otro agente terapéutico para tratar la infección por VIH.

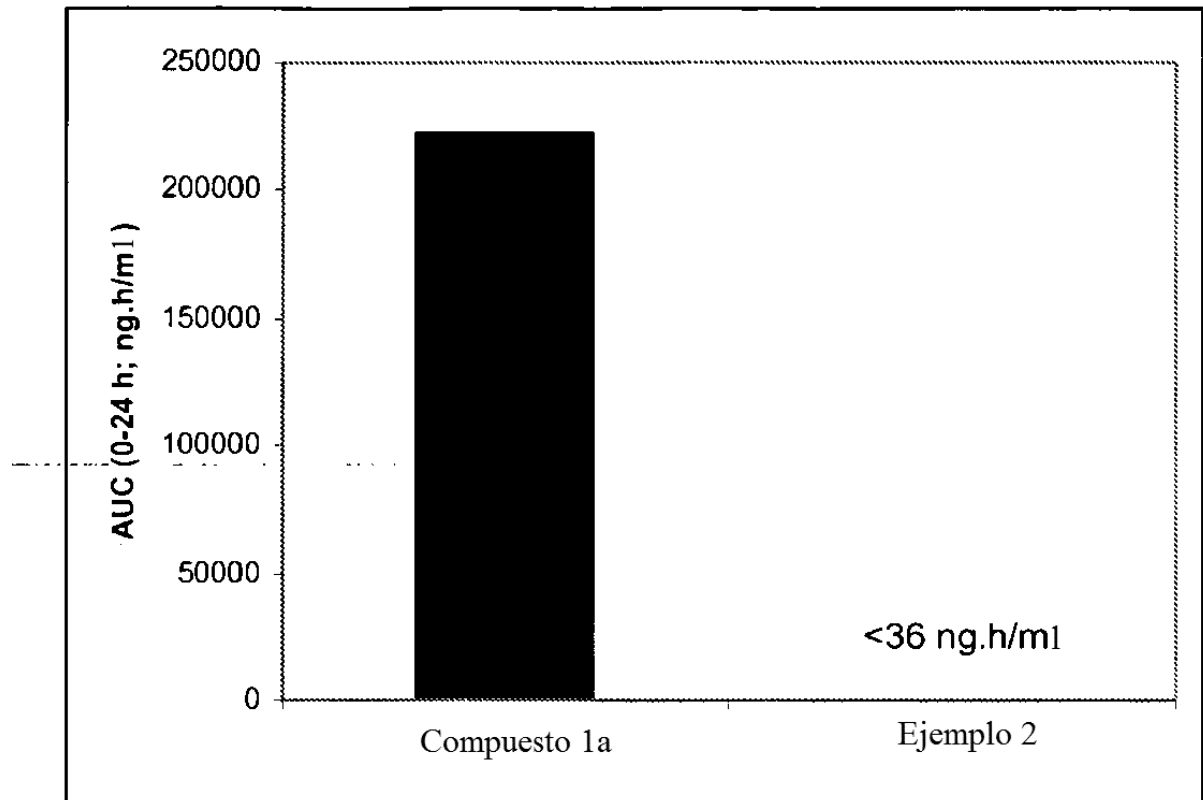


FIG 1