

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 324**

51 Int. Cl.:

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 12159082 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2465580**

54 Título: **Derivados de carbamoilpiridona policíclicos que tienen actividad inhibidora de la integrasa de VIH**

30 Prioridad:

28.04.2005 JP 2005131161

27.10.2005 JP 2005312076

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

07.03.2014

73 Titular/es:

VIIV HEALTHCARE COMPANY (50.0%)

Five Moore Drive

Research Triangle Park, NC 27709, US y

SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

JOHNS, BRIAN ALVIN;

KAWASUJI, TAKASHI;

TAISHI, TERUHIKO y

TAODA, YOSHIYUKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 446 324 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

Derivados de carbamoilpiridona policíclicos que tienen actividad inhibidora de la integrasa de VIH.

5 La presente invención se refiere a compuestos novedoso que poseen actividad antiviral, en detalle a un derivado de carbamoilpiridona policíclico que posee actividad inhibidora de la integrasa del VIH y a una composición farmacéutica que lo contiene, especialmente un agente anti-VIH.

10 Entre los virus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), una clase de retrovirus, se sabe que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El agente terapéutico para el SIDA se selecciona principalmente entre un grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa (p. ej., AZT, 3TC) y los inhibidores de la proteasa (p. ej., indinavir), pero se ha demostrado que están acompañados de efectos secundarios tales como nefropatía y aparición de virus resistentes. De este modo, se ha deseado el desarrollo de agentes anti-VIH que tengan otro mecanismo de acción.

15 Por otra parte, se ha informado de que una terapia combinada es eficaz en el tratamiento del SIDA debido a la aparición frecuente del mutantes resistentes. Los inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa se utilizan clínicamente como agente anti-VIH, sin embargo los agentes que tienen el mismo mecanismo de acción a menudo presentan resistencia cruzada, o solo una actividad adicional. Por lo tanto, se desean agentes anti-VIH que tengan otro mecanismo de acción.

20 En las circunstancias anteriores, el inhibidor de la integrasa del VIH se ha centrado en un agente anti-VIH que tiene un mecanismo de acción novedoso (Ref: documentos de patente 1 y 2). Como agente anti-VIH que tiene un mecanismo de acción de este tipo, se conocen los derivados de hidroxipirimidinona sustituidos con carbamoilo (Ref: documentos de patente 3 y 4) y el derivado de hidroxipirrolidiona sustituido con carbamoilo (Ref: Documento de Patente 5). Adicionalmente, se ha presentado una solicitud de patente relacionada con un derivado de hidroxipiridona sustituido con carbamoilo (Ref: Documento de Patente 6, Ejemplo 8).

30 Otros derivados carbamoilpiridona conocidos incluyen derivados de 5-alcoxipiridin-3-carboxamida y derivados de γ -piridona-3-carboxamida, que son inhibidores del crecimiento de plantas o herbicidas (Ref: documentos de patente 7-9).

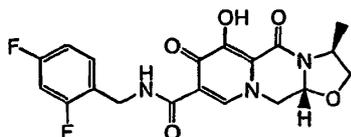
Otros inhibidores de la integrasa del VIH incluyen compuestos cíclicos condensados que contienen N (Ref: documento de patente 10).

35 [Documento de Patente 1] documento WO03/0166275
 [Documento de Patente 2] documento WO2004/024693
 [Documento de Patente 3] documento WO03/035076
 [Documento de Patente 4] documento WO03/035076
 40 [Documento de Patente 5] documento WO2004/004657
 [Documento de Patente 6] Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2003-32772
 [Documento de Patente 7] Publicación de Patente Japonesa Núm. 1990-108668
 [Documento de Patente 8] Publicación de Patente Japonesa Núm. 1990-108683
 [Documento de Patente 9] Publicación de Patente Japonesa Núm. 1990-96506
 45 [Documento de Patente 10] documento WO2005/016927

Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para descubrir que un derivado de carbamoilpiridona policíclico novedoso posee una potente actividad inhibidora de la integrasa de VIH.

50 Por otra parte, los autores de la presente invención han descubierto que un compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica que lo contiene son útiles como agente antiviral, agente antirretroviral, agente anti-VIH, agente anti-HTLV-1 (virus de la leucemia de células T humanas de Tipo 1), agente anti-FIV (virus de la inmunodeficiencia felina) o un agente anti-SIV (virus de la inmunodeficiencia del simio), especialmente un agente anti-VIH o agente anti-SIDA, para completar la presente invención mostrada a continuación.

55 Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto que es una carbamoilpiridona policíclica de fórmula:



60 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

El compuesto es (3*8*,11*a*R)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

5 La invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente. El compuesto puede ser una sal o solvato farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica de la invención como se ha definido anteriormente es un agente anti-VIH.

10 El compuesto de la invención posee una actividad inhibidora de la integrasa y/o una actividad inhibidora del crecimiento celular contra virus, especialmente VIH. Por consiguiente, es útil para la prevención o tratamiento de diversas enfermedades mediadas por la integrasa o enfermedades por infección de virus (p. ej., SIDA).

15 La presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del compuesto anterior.

Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención incluyen, como sales alcalinas, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio o de magnesio; sales de amonio; sales de aminas alifáticas tales como trimetilamina, trietilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o procaína; sales de aralquilamina tales como sales de N,N-dibenciletilendiamina; sales de aminas aromáticas heterocíclicas tales como sales piridina, sales de picolina, sales de quinolina o sales de isoquinolina; sales de amonio cuaternario, tales como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioctilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácidos alcalinos tales como sales de arginina o sales de lisina. Las sales de ácido incluyen, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como hidrocloreuro, sales sulfatos, sales nitrato, sales fosfato, sales carbonato, hidrogenocarbonato o perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, lactatos, maleatos, fumaratos, sales de ácidos tarárico, malatos, sales citrato, ascorbato, ácido fórmico; sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetonatos, bencenosulfonatos, o p-toluenosulfonatos, y sales de aminoácidos ácidos tales como aspartatos o glutamatos.

30 Los solvatos de un compuesto de la presente invención incluyen alcoholatos e hidratos.

El presente compuesto es útil como fármaco, por ejemplo como medicamento anti-viral. El presente compuesto tiene la acción inhibidora notable en la integrasa de un virus. Por lo tanto, se puede esperar que el presente compuesto tenga el efecto preventivo o terapéutico para diversas enfermedades derivadas de un virus que produce al menos la integrasa, y se cultiva para la infección en una célula animal, y es útil como agente para inhibir la integrasa de retrovirus (p. ej., VIH-1, VIH-2, HTLV-1, VIS, VIF, etc.), y es útil como fármaco anti-VIH, etc.

40 Además, el presente compuesto se puede utilizar en la terapia de utilización conjunta mediante la combinación de un fármaco anti-VIH que tiene la diferente mecanismo de acción tal como un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un agente inhibidor de proteasa. Particularmente, en la actualidad, no se comercializa ningún inhibidor de la integrasa, y éste es útil para su uso en la terapia de utilización conjunta mediante la combinación del presente compuesto con un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de la proteasa.

45 Adicionalmente, el uso anterior incluye no solo el uso como mezcla médica anti-VIH, sino también el uso como agente de utilización conjunta para aumentar la actividad anti-VIH de los otros medicamentos anti-VIH tales como una terapia de cóctel.

50 Además, el presente compuesto se puede utilizar con el fin de prevenir la propagación de la infección con un vector de retrovirus en un tejido distinto de un tejido objetivo, tras el uso de un vector de retrovirus basado en VIH o MLV en el campo de la terapia génica. En particular, cuando una célula es infectada con un vector in vitro, y la célula se devuelve al organismo, si se administra de antemano el presente compuesto, se puede prevenir una infección adicional en el organismo.

55 El presente compuesto se puede administrar por vía oral o parenteral. En el caso de la administración oral, el presente compuesto también se puede utilizar como una preparación convencional, por ejemplo, como cualquier forma de dosificación de un agente sólido tal como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas y similares; un agente acuoso; una suspensión oleosa; o un agente líquido tal como jarabe y elixir. En el caso de la administración parenteral, el presente compuesto se puede utilizar como una suspensión acuosa u oleosa inyectable, o una gota nasal. Tras la preparación del misma, se pueden utilizar arbitrariamente excipientes, aglutinantes, lubricantes, disolventes acuosos, disolventes oleosos, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, estabilizantes convencionales y similares. Como fármaco anti-VIH, en particular, es preferible un agente oral. Una preparación de la presente invención se prepara combinando (p. ej. mezclando) una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

65 Una dosis de la presente invención es diferente dependiendo del método de administración, la edad, el peso y el estado del paciente, y de la clase de enfermedad y, por lo general, en el caso de la administración oral, se pueden administrar de aproximadamente 0,05 mg a 3000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg por

adulto por día, si es necesario, dividiendo la dosis. Además, en el caso de la administración parenteral, se administran de aproximadamente 0,01 mg a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a 500 mg por adulto por día.

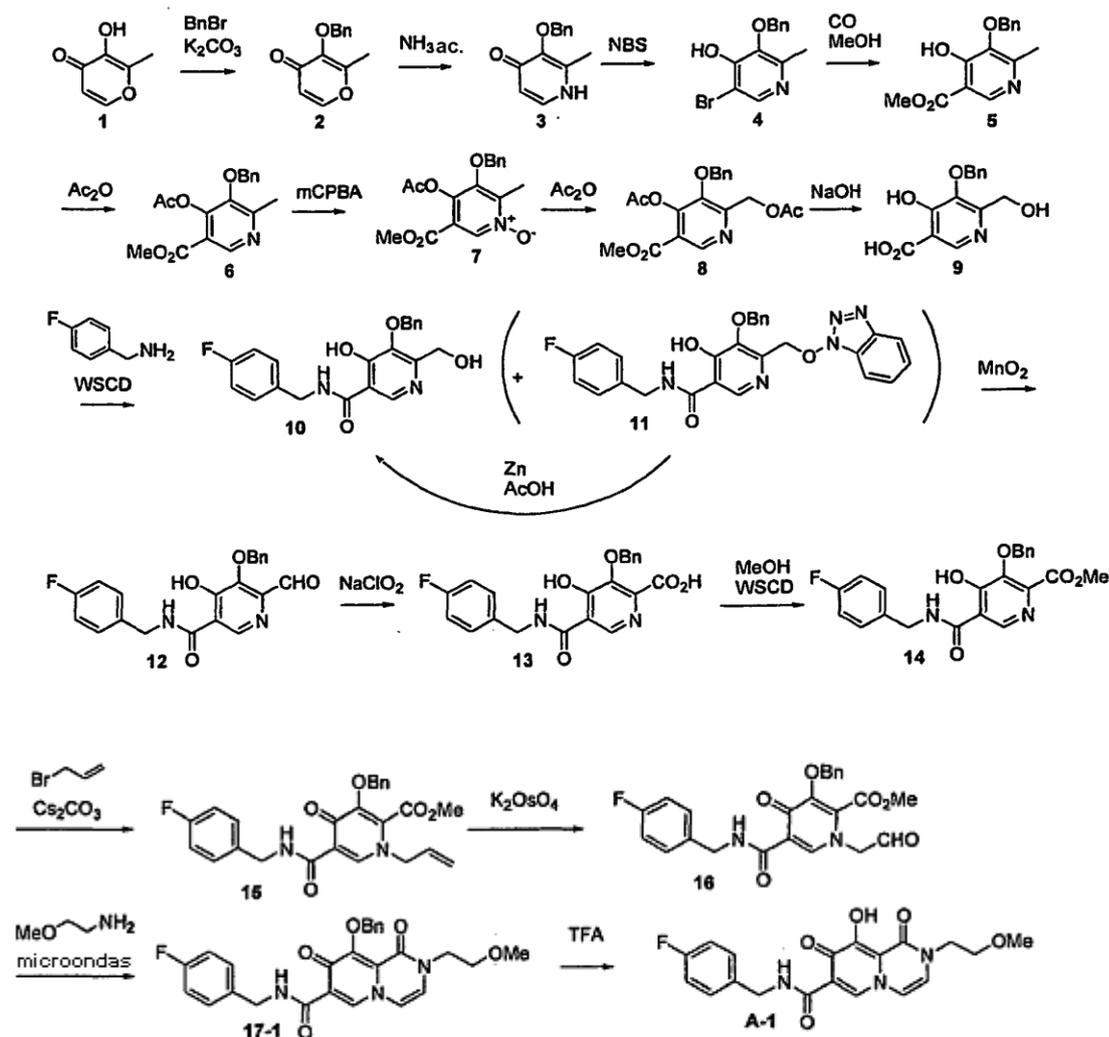
5 Los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos se muestran a continuación.

Ejemplo de Referencia A-1

4-fluorobencilamiduro de ácido 9-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

10

[Fórmula química 52]



15

1) Se disolvió Mantol 1 (189 g, 1,5 moles) en dimetilformamida (1890 ml), y se añadió bromuro de bencilo (184 ml, 1,5 moles). Después de agitar la solución a 80°C durante 15 minutos, se añadió carbonato de potasio (228 g, 1,65 moles), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se filtró una sal inorgánica, y el producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida. A la sal inorgánica precipitada de nuevo se le añadió tetrahidrofurano (1000 ml), esto se filtró, y el producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida para obtener el producto bruto (329 g, >100%) de 3-benciloxi-2-metil-piran-4-ona 2 en forma de un aceite de color pardo.

20

RMN (CDCl₃) δ: 2,09 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,36 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,29-7,41 (5H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,6 Hz).

25

2) El compuesto 2 (162,2 g, 750 mmoles) se disolvió en etanol (487 ml), y se le añadieron amoníaco acuoso (28%, 974 ml) y una solución acuosa 6 N de hidróxido de sodio (150 ml, 900 mmoles). Después de agitar la solución de reacción a 90°C durante 1 hora, ésta se enfrió enfriando con hielo, y se añadió cloruro de amonio (58 g, 1080 mmoles). A la solución de reacción se le añadió cloroformo, esta se extrajo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, se añadieron al residuo alcohol isopropílico y éter

ES 2 446 324 T3

dietílico, y los cristales precipitados se filtraron para obtener 3-benciloxi-2-metil-1H-piridin-4-ona 3 (69.1g, 43%) en forma de un cristal de color amarillo pálido.

RMN (DMSO-d₆) δ: 2,05 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,14 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,31-7,42 (5H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,2 Hz), 11,29 (1H, s ancho).

5 3) El compuesto anterior 3 (129 g, 599 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (1300 ml), y se añadió imiduro de ácido N-bromosuccínico (117 g, 659 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron con acetonitrilo y éter dietílico para obtener 3-benciloxi-5-bromo-2-metil-piridin-4-ol 4 (154 g, 88%) en forma de un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d₆) δ: 2,06 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,32-7,42 (5H, m), 8,03 (1H, d, J = 5,5 Hz), 11,82 (1H, s ancho).

10 4) A una solución del compuesto 4 (88 g, 300 mmoles), acetato de paladio (13,4 g, 60 mmoles) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (30,8 g, 516 mmoles) en dimetilformamida (660 ml) se le añadieron metanol (264 ml) y trietilamina (210 ml, 1,5 moles) a temperatura ambiente. El interior de un recipiente de reacción se sustituyó por monóxido de carbono, y el material se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agitó a 80 grados durante 18 horas. Un recipiente al que se habían añadido acetato de etilo (1500 ml, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1500 ml) y agua (1500 ml) se agitó enfriando con hielo, y se añadió a la misma la solución de reacción. Los productos precipitados se filtraron, y se lavaron con agua (300 ml), acetato de etilo (300 ml) y éter dietílico (300 ml) para obtener éster metílico del ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-6-metil-nicotínico 5 (44,9 g, 55%) en forma de un cristal incoloro.

RMN (DMSO-d₆) δ: 2,06 (3H, s), 3,72 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,33-7,42 (5H, m), 8,07 (1H, s).

20 5) Después de agitar a 130°C durante 40 minutos una solución del compuesto 5 (19,1 g, 70 mmoles) en anhídrido acético (134 ml), el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para obtener éster metílico de ácido 4-acetoxi-5-benciloxi-6-metil-nicotínico 6 (19,9 g, 90%) en forma de un cristal de color carne.

RMN (CDCl₃) δ: 2,29 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,98 (2H, s), 7,36-7,41 (5H, m), 8,85 (1H, s).

25 6) A una solución del compuesto 6 (46,2 g, 147 mmoles) en cloroformo (370 ml) se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (65%) (42,8 g, 161 mmoles) en porciones enfriando con hielo, y esto se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato de potasio al 10%, y esto se agitó durante 10 minutos, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con éter diisopropílico para obtener éster metílico de ácido 4-acetoxi-5-benciloxi-6-metil-1-oxi-nicotínico 7 (42,6 g, 87%) en forma de un cristal incoloro.

RMN (CDCl₃) δ: 2,30 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,37-7,39 (5H, m), 8,70 (1H, s).

35 7) A anhídrido acético (500 ml) que se había calentado agitando a 130°C se le añadió el compuesto 7 (42,6 g, 129 mmoles) durante 2 minutos, y esto se agitó durante 20 minutos. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para obtener éster metílico de ácido 4-acetoxi-6-acetoximetil-5-benciloxi-nicotínico 8 (49,6 g, >100%) en forma de un aceite de color negro.

RMN (CDCl₃) δ: 2,10 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,07 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,35-7,41 (5H, m), 8,94 (1H, s).

40 8) A una solución del compuesto 8 (46,8 g, 125 mmoles) en metanol (140 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (376 ml) enfriando con hielo, y esto se agitó a 50°C durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 2 N enfriando con hielo, y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales resultantes se lavaron con agua y éter dietílico para obtener ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-6-hidroximetil-nicotínico 9 (23,3 g, 68%) en forma de un cristal incoloro.

45 RMN (DMSO-d₆) δ: 4,49 (2H, s), 5,19 (2H, s), 5,85 (1H, s ancho), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33-7,43 (7H, m), 8,30 (1H, s), 10,73 (1H, t, J = 5,8 Hz), 11,96 (1H, s ancho).

50 9) A una solución del compuesto 9 (131 g, 475 mmoles), 1-hidrocloreto de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (219 g, 1140 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (128 g, 950 mmoles) en dimetilformamida (1300 ml) se le añadió 4-fluorobencilamina (109 ml, 950 mmoles), y esto se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para obtener una mezcla (175 g) de 10 y 11. La mezcla resultante se disolvió en ácido acético (1050 ml) y agua (1050 ml), y se añadió zinc (31,1 g, 475 mmoles), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio al 10%, seguido de

extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de separar el disolvente mediante destilación a presión reducida, esto se lavó con éter dietílico para obtener amiduro de ácido 5-benciloxi-N-(4-fluoro-bencil)-4-hidroxi-6-hidroxi-metil-nicotínico 10 (107 g, 59%) en forma de un cristal incoloro.

5

RMN (DMSO- d_6) δ : 4,45 (2H, d, J = 4,3 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,09 (2H, s), 6,01 (1H, s ancho), 7,36-7,43 (5H, m), 8,31 (1H, s), 12,63 (1H, s ancho).

10) Después de añadir dióxido de manganeso (49 g) a una suspensión del compuesto 10 (9,8 g, 25,6 mmoles) en cloroformo (490 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar la solución de reacción a 60°C durante 20 minutos, se realizó la filtración a través de Celite, y esto se lavó con cloroformo calentado a 50°C. El producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida para obtener amiduro de ácido 5-benciloxi-N-(4-fluoro-bencil)-6-formil-4-hidroxi-nicotínico 12 (8,2 g, 84%) en forma de un cristal de color amarillo pálido.

10

RMN (DMSO- d_6) δ : 4,53 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,38 (2H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,35-7,46 (7H, m), 8,33 (1H, s), 9,90 (1H, s), 10,35 (1H, t, J = 5,8 Hz), 12,49 (1H, s ancho).

15

11) A una solución acuosa (105 ml) de clorito de sodio (7,13 g, 78,8 mmoles), y ácido sulfámico (7,65 g, 78,8 mmoles) se le añadió una solución del compuesto 12 (15,0 g, 39,4 mmoles) en tetrahidrofurano (630 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir agua (2500 ml) a la solución de reacción, los cristales precipitados se filtraron. El lavado con éter dietílico proporcionó ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-piridin-2-carboxílico 13 (14,0 g, 90%) en forma de un cristal incoloro.

20

RMN (DMSO- d_6) δ : 4,52 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,13 (2H, s), 7,14-7,19 (2H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 4,5 Hz), 10,44 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,47 (1H, s ancho).

12) Una solución del compuesto 13 (198 mg, 0,500 mmoles), hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,600 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (81 mg, 0,600 mmoles) en dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadieron metanol (3 ml) y trietilamina (153 μ l, 1,10 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener éster metílico de ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-hidroxi-piridina-2-carboxílico 14 (141 mg, 69 %) en forma de un cristal incoloro.

25

30

RMN (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,15 (2H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,31-7,47 (7H, m), 8,33 (1H, s), 10,41 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,59 (1H, s ancho).

35

13) Después de añadir 3-bromopropeno (2,15 ml, 24,8 mmoles) a una solución del compuesto 14 (6,79 g, 16,5 mmoles), y carbonato de cesio (8,09 g, 24,8 mmoles) en dimetilformamida (54 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, y esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener éster metílico de ácido 1-alil-3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 15 (6,15 g, 83%) en forma de un cristal incoloro.

40

RMN (CDCl₃) δ : 3,76 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,60 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,20-5,37 (2H, m), 5,25 (2H, s), 5,80-5,93 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 7,31-7,35 (7H, m), 8,45 (1H, s), 10,41 (1H, m).

45

14) A una solución del compuesto 15 (7,6 g, 16,9 mmoles) en 1,4-dioxano (228 ml) se le añadió una solución acuosa (38 ml) de dihidrato de osmiato de potasio (372 mg, 1,01 mmoles), y se añadió adicionalmente metaperyodato de sodio (14,5 g, 67,6 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se añadió a un recipiente al que se habían añadido acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml), mientras se agitaba. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa al 5% de hidrogenosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener éster metílico de ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-oxo-1-(2-oxo-etil)-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 16 (5,39 g, 71%) en forma de un cristal incoloro.

50

RMN (CDCl₃) δ : 3,74 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,87 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,40 (7H, m), 8,39 (1H, s), 9,58 (1H, s), 10,38 (1H, s).

55

15) A una solución del compuesto 16 (400 mg, 0,884 mmoles) en cloruro de metileno (12 ml) se le añadieron 2-metoxietilamina (77 μ l, 0,884 mmoles) y ácido acético (18 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de eso, la reacción se realizó a 140°C durante 30 minutos en un aparato de

reacción de microondas. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, y las fracciones que eluyeron con tolueno-acetona se concentraron a presión reducida para obtener 4-fluoro-bencilamiduro de ácido 9-benciloxi-2-(2-metil-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico 17-1 (226 mg, 54%) en forma de un sólido de color amarillo.

5 RMN (CDCl₃): δ 3,35 (3H, s), 3,65 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,97 (2H, t, J = 4,5 Hz), 4,63 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,28 (2H, s), 6,56 (2H, m), 7,01 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,38-7,30 (5H, m), 7,65 (2H, d, J = 6,6 Hz), 10,63 (1H, s).

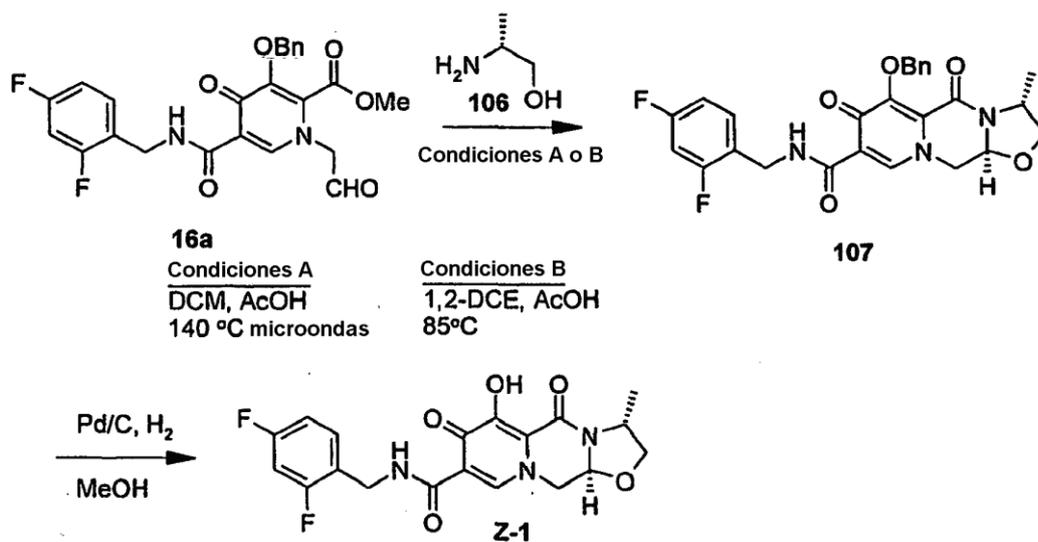
16) Al compuesto 17-1 (140 mg, 0,293 mmoles) se le añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y esto se diluyó con cloroformo, y se añadió a agua con hielo. Esto se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se recrystalizó con cloruro de metileno-etanol para obtener el Ejemplo A-1 (89 mg, 79%) en forma de un cristal de color amarillo.

punto de fusión: 223-224°C

15 RMN (DMSO-d₆) δ: 3,25 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,92 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,87 (1H, d, 6,3 Hz), 7,14 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,77 (1H, s), 10,56 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,00 (1H, s ancho).

20 Todos los ejemplos siguientes consisten en >95% de ee y una pureza diastereomérica >6:1 a menos que se indique lo contrario. Los compuestos que se muestran en la Tabla ZZ consisten en mezclas de diastereómeros en el estereocentro representado en las proporciones de 1:1 a >10:1. Los estereocentros que se formaron durante el proceso siguiente han sido asignado utilizando mecanismos de de RMN bien conocidos en la técnica (método 1D y 2D) y/o utilizando técnicas de dicroísmo circular vibracional. Las determinaciones de la asignación estereoquímica se realizaron en ejemplos representativos y los compuestos estrechamente relacionados fueron asignados por analogía, en algunos casos.

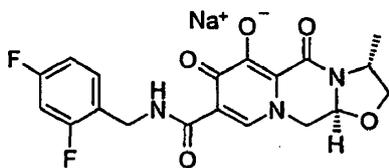
[Fórmula Química 68]



30

Ejemplo de referencia Z-1:

35 sal de sodio de (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.



a) (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-

hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. A una solución de 16a (409 mg, 0,87 mmoles) en dicloroetano (20 ml) se le añadieron (2*R*)-2-amino-1-propanol (0,14 ml, 1,74 mmoles) y 10 gotas de ácido acético glacial. La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se añadió Celite a la mezcla y los disolventes se eliminaron *en vacío* y el material se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2%) para proporcionar (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (396 mg, 92%) en forma de un cristal. RMN H¹ (CDCl₃) δ 10,38 (m, 1 H), 8,42 (s, 1H), 7,54-7,53 (m, 2 H), 7,37-7,24 (m, 4 H), 6,83-6,76 (m, 2 H), 5,40 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 5,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 5,16 (dd, *J* = 9,6, 6,0 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,41 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2 H), 3,84 (dd, *J* = 12,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,63 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 1 H), 1,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H); ES⁺MS: 496 (M +1).

b) sal de sodio de (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. A una solución de (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida se le añadió Pd/C al 10% (396 mg, 0,80 mmoles) en metanol (30 ml) (25 mg). Se hizo burbujear hidrógeno a través de la mezcla de reacción vía balón durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite con metanol y diclorometano. El producto filtrado se concentró en (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco teñido de rosa (278 mg, 86%). RMN H¹ (CDCl₃) δ 11,47 (m, 1 H), 10,29 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 5,31 (dd, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,65 (m, 2 H), 4,47-4,38 (m, 3 H), 3,93 (dd, *J* = 12,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 1,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 3 H); ES⁺MS: 406 (M +1). La sustancia anterior (278 mg, 0,66 mmoles) se recogió en etanol (10 ml) y se trató con hidróxido de sodio (ac.) 1*N* (0,66 ml, 0,66 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió éter y se recogieron los líquidos para proporcionar la sal de sodio del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (291 mg, 99%). RMN H¹ (DMSO-*d*₆) δ 10,68 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 4,49 (m, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 3,74 (dd, *J* = 11,2, 10,4 Hz, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 1,25 (d, *J* = 4,4 Hz, 3 H).

Ejemplo Z-9:

sal de sodio de (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida.



El compuesto del título se realizó en dos etapas utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo Z-1. Se hicieron reaccionar 16a (510 mg, 1,08 mmoles) y (2*S*)-2-amino-1-propanol (0,17 ml, 2,17 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml) con ácido acético para dar (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (500 mg, 93%). Esta sustancia se hidrogenó en una segunda etapa, como se describe en el Ejemplo Z-1 para proporcionar (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (386 mg, 94%) en forma de un sólido de color blanco teñido. RMN H¹ (CDCl₃) δ 11,46 (m, 1 H), 10,28 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,30 (dd, *J* = 10,0, 4,0 Hz, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,48-4,37 (m, 3 H), 3,91 (dd, *J* = 12,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 1,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H); ES⁺MS: 406 (M +1). Esta sustancia (385 mg, 0,95 mmoles) se trató con hidróxido de sodio (0,95 ml, 1,0 M, 0,95 mmoles) en etanol (15 ml) como se describe en el Ejemplo Z-1 para proporcionar su sal de sodio correspondiente (381 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. RMN H¹ (DMSO-*d*₆) δ 10,66 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 1,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 3 H).

Ejemplo Experimental 1

La actividad inhibidora de la integrasa del VIH se investigó basándose en el siguiente método de ensayo.

(1) Preparación de la solución de ADN

Mediante el mismo método que se ja descrito en el Ejemplo Experimental 1 del documento WO 2004/024693, se prepararon una solución de ADN sustrato (2 pmoles/μl) y una solución de ADN diana (5 pmol/μl). Después de hervir una vez cada solución de ADN diana, la temperatura se redujo lentamente para recocer las cadenas

complementarias, que se utilizaron. Cada secuencia de un ADN sustrato y un ADN diana se describe en el mismo Ejemplo Experimental.

(2) Medición de la tasa de inhibición (valor CI_{50})

5 Se disolvió estreptavidina (fabricada por Vector Laboratories) en una solución tampón de carbonato 0,1 M (composición: Na_2CO_3 90 mM, $NaHCO_3$ 10 mM) a una concentración de 40 mg/ml. Cada 50 μ l de esta solución se añadieron a un pocillo de una inmunoplaaca (fabricada por Nunc), ésta se deja en reposo a 4°C durante la noche para la adsorción. A continuación, se lavó cada pocillo con un tampón de fosfato (composición: NaCl 13,7 mM, de KCl 0,27 mM, Na_2HPO_4 0,43 mM, KH_2PO_4 0,14 mM) dos veces, y 300 μ l de un tampón de fosfato que contenía leche desnatada al 1% para el bloqueo durante 30 minutos. Adicionalmente, cada pocillo se lavó con un tampón de fosfato dos veces, se añadieron 50 μ l de una solución de ADN sustrato (2 pmol/ μ l) para la adsorción a la temperatura ambiente durante 30 minutos mientras se sacudía, y esto se lavó con un tampón de fosfato dos veces y, a continuación, agua destilada una vez.

15 Después, a cada pocillo preparado como se ha descrito anteriormente se le añadieron 12 μ l de tampón (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), $MnCl_2$ 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, 500 μ g/ml de albúmina de suero bovino-fracción V), y 51 μ l de una solución de reacción preparada a partir de 39 μ l de agua destilada. Después, se añadieron 9 μ l de una solución de integrasa (30 pmolar), y la mezcla se mezcló bien. A un pocillo de control negativo (CN) se le añadieron 9 μ l de una solución de dilución (composición: MOPS 20 mM (pH 7,2), glutamato de potasio 400 mM, EDTA 1 mM, NP-40 al 0,1%, glicerol al 20%, DTT 1 mM, urea 4 M), y esto se mezcló bien utilizando un mezclador de placas.

20 Después incubar la placa a 30°C durante 60 minutos, la solución de reacción se descartó, seguido de lavado con 250 μ l de un tampón de lavado (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, 500 mg/ml de albúmina de suero bovino-fracción V) tres veces.

25 A continuación, se añadieron a cada pocillo 12 μ l de tampón (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), $MgCl$ 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, 500 mg/ml de albúmina de suero bovino-fracción V), y 53 μ l de una solución de reacción preparada a partir de 41 μ l de agua destilada. Adicionalmente, se añadieron 6 μ l de una solución de un compuesto de ensayo en DMSO a cada pocillo, y se añadieron 6 μ l de DMSO a un pocillo como control positivo (CP), mezclando bien a continuación mediante el uso de un mezclador de placas. Después la placa se incubó a 30°C durante 30 minutos, se añadió 1 μ l de un ADN diana (5 pmol/ μ l), y esto se mezcló bien utilizando un mezclador de placas.

30 Después de incubar cada placa a 30°C durante 10 minutos, la solución de reacción se descartó, seguido de lavado con un tampón de fosfato dos veces. A continuación, se diluyó un anticuerpo anti-digoxigenina marcado con fosfatasa alcalina (fragmento Fab de oveja: fabricado por Boehringer) 2000 veces con una solución de dilución de anticuerpo, se añadieron 100 μ l de diluyente para la unión a 30°C durante 1 hora, y esto se lavó sucesivamente con un tampón de fosfato que contenía Tween 20 al 0,05% dos veces, y un tampón de fosfato de una vez. Después, se añadieron 150 μ l de un tampón colorante de fosfatasa alcalina (composición: fosfato de paranitrofenilo 10 mM (fabricado por Vector Laboratories), $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 100 mM, Tris-HCl 100 mM (pH 9,5)) para que reaccionaran a 30°C durante 2 horas, se añadieron 50 μ l de una solución de NaOH 1N para detener la reacción, se midió una absorbancia (DO 405 nm) de cada pocillo, y se obtuvo una tasa de inhibición (CI_{50}) de acuerdo con la siguiente ecuación de cálculo.

$$Tasa\ de\ inhibición\ (\%) = 100[1 - \{(C\ abs. - CN\ abs.) / (CP\ abs. - CN\ abs.)\}]$$

C abs: Absorbancia de pocillo de compuesto

50 CN abs: Absorbancia de CN

CP abs: Absorbancia de CP

El presente compuesto mostró una fuerte actividad inhibidora de integrasa de VIH.

55 Ejemplo Experimental 2

Se utilizó para el análisis un derivado de células 293T que expresaban un factor de anclaje para mejorar la adherencia al plástico. Se produjo un vector de VIH de seudotipo VSV-G que expresaba la luciferasa (referido en la presente memoria como pHIV) mediante transfección de las células con plásmido vector pGJ3-Luci (Jarmy, G. et al., J. Medical Virology, 64:223-231, 2001) y pVSV-g (Clontech). Las células se mezclaron con el vector pVIH y después se mezclaron con compuestos diluidos seriadamente. Después de la incubación a 37°C y 5% de CO_2 durante dos días, las placas se leyeron mediante el uso de reactivo de ensayo de luciferasa Steady Glo (Promega) según lo recomendado por el fabricante. Para evaluar la inhibición no específica de VIH, se realizó un análisis similar, excepto que la mezcla de células/vector de pVIH fue reemplazada por células que habían sido transducidas anteriormente y expresaban constitutivamente la luciferasa.

[Tabla 1]

Número de Ejemplo	PHIV CI ₅₀ * = <10 nM, ** = 10-100 nM, *** >100 nM
Ejemplo de referencia Z-1	*
Z-9	*

5 Ejemplo de formulación

Un término "ingrediente activo" significa el presente compuesto, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

10 (Ejemplo de Formulación 1)

Se prepara una cápsula de gelatina dura utilizando los siguientes ingredientes:

	dosis (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón (seco)	200
Estearato de magnesio	10
Total	460 mg

15 (Ejemplo de Formulación 2)

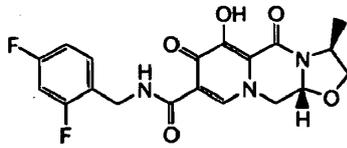
Se prepara un comprimido utilizando los siguientes ingredientes:

	dosis (mg/comprimido)
Ingrediente activo	250
Celulosa (microcristalina)	400
Dióxido de silicio (ahumado)	10
Ácido esteárico	5
Total	665 mg

20 Los ingredientes se mezclan, y se comprimen para obtener comprimidos, que pesan cada uno 665 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un carbamoilpiridona policíclica de la fórmula:



5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

15

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicha composición comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de proteasa.

20

6. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en terapia médica.

7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de una infección por VIH.

25