

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 766**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 09800989 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2320908**

54 Título: **Profármacos de dolutegravir**

30 Prioridad:

25.07.2008 US 83612 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2014

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;
WEATHERHEAD, JASON GORDON;
AOYAMA, YASUNORI y
HAKOGI, TOSHIKAZU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 448 766 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

Profármacos de dolutegravir

5 **Antecedentes de la invención**

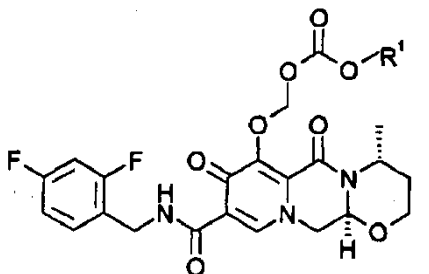
El virus de la inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunológico, en particular de los linfocitos T CD4⁺ con una susceptibilidad a las infecciones oportunistas, y su precursor, el complejo relacionado con el SIDA ("ARC"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso. El VIH es un retrovirus; la conversión de su ARN en ADN se consigue mediante 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. Dichos compuestos son útiles en la prevención o tratamiento de la infección por el VIH en seres humanos.

Una etapa necesaria en la replicación del VIH en linfáticos T humanos es la inserción mediante una integrasa codificada por el virus, del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en un proceso que implica el ensamblaje de un complejo nucleoproteico estable con secuencias de ADN del virus, escisión de dos nucleótidos desde su extremo 3' del ADN proviral lineal y la unión covalente del extremo 3'OH cortado del ADN proviral en un corte escalonado realizado en el sitio objetivo del huésped, La síntesis de reparación del hueco resultante se puede conseguir mediante enzimas celulares.

Existe una necesidad continua de hallar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. La integrasa del VIH es un atractivo objetivo para el descubrimiento de nuevos terapéuticos debido a su importante papel en infecciones virales, en particular en las infecciones por el VIH. Los inhibidores de la integrasa se divulgan en el documento WO2006/116764. Los compuestos de la presente invención se diseñaron para liberar agentes terapéuticos activos.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son profármacos de inhibidores de la integrasa del VIH y que, por 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 ARC. La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



(I)

35

donde:

- 40 R¹ es alquilo C₁₋₈ o LR²;
L es alquileno;
R² es
- 45 a) hidroxil;
b) alcoxi;
c) OR³ donde R³ es P(O)(OH)₂ o alcoxi;
d) heterociclilo sustituido opcionalmente con oxo o alquilo C₁₋₈;
e) C(O)OR⁴ donde R⁴ es H, alquilo C₁₋₈ o XR⁵ donde X es alquileno y R⁵ es arilo C₆₋₁₀, heterociclilo, o NR⁶R⁷ donde R⁶ y R⁷ se seleccionan, de forma independiente, del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈; o
50 h) C(O)R¹⁰ donde R¹⁰ es heterociclilo opcionalmente sustituido con XR¹¹ donde R¹¹ es heterociclilo;

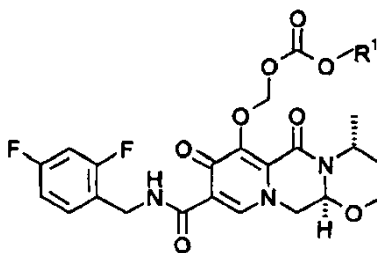
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Concentraciones plasmáticas de: (4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazina-9-carboxamida (compuesto 1 de un Esquema 2) y un profármaco, Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



(I)

donde:

15 R¹ es alquilo C₁₋₈ o LR²;
L es alquileno;
R² es

20 a) hidroxilo;
b) alcoxi;
c) OR³ donde R³ es P(O)(OH)₂ o alcoxi;
d) heterociclilo sustituido opcionalmente con oxo o alquilo C_{1-C8};
e) C(O)OR⁴ donde R⁴ es H, alquilo C_{1-C8} o XR⁵ donde X es alquileno y R⁵ es arilo C_{6-C10}, heterociclilo, o
25 NR⁶R⁷ donde R⁶ y R⁷ se seleccionan, de forma independiente, del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-C8}; o
h) C(O)R¹⁰ donde R¹⁰ es heterociclilo opcionalmente sustituido con XR¹¹ donde R¹¹ es heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), donde R¹ es alquilo C₁₋₈ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), donde R¹ es LR² donde L es alquileno C₁₋₈ y R² es hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), donde R¹ es LR² donde L es alquileno C₁₋₈ y R² es OP(O)(OH)₂ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), donde R¹ es LR² donde L es alquileno C₁₋₈ y R² y heterociclilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

45 Carbonato de {[{(4*R*,12*aS*)-9-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilmetilo;
2-(metiloxi)etilcarbonato de {[{(4*R*,12*aS*)-9-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo;
2-hidroxietilcarbonato de {[{(4*R*,12*aS*)-9-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo;
50 2-(fosfonooxi)etilcarbonato de {[{(4*R*,12*aS*)-9-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo;
2-(4-morfolinil)etilcarbonato de {[{(4*R*,12*aS*)-9-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo; y

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55

El término "alquilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similares.

5 El término "alquileo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, preferentemente que tienen de uno a doce átomos de carbono, a menos que se defina lo contrario. Ejemplos de "alquileo" como se usa en el presente documento incluyen, entre otros, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno y similares.

10 El término "alcoxi" se refiere a un radical de alquiléter, donde el término "alquilo" se ha definido anteriormente. Ejemplos de radicales de alquiléter adecuados incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi.

15 El término "arilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un resto aromático carbocíclico (como fenilo o naftilo), que contiene el número especificado de átomos de carbono, preferentemente de 6-10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluórenilo, antraceno, fenantreno, tetrahideonaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" también incluye cada posible isómero posicional de un radical hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 6-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluórenilo, antraceno, fenantreno, tetrahideonaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares.

25 Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o un sistema anular heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y que opcionalmente pueden estar benzocondensado si es monocíclico. Cada heterociclo consisten en uno o más átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y donde el los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y que incluye cualquier grupo bicíclico donde cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier carbono o heteroátomo, siempre que la unión tenga como resultado la creación de una estructura estable. Heterociclos preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5-7miembros y heterociclos bicíclicos de 8-10 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.

30 "heteroaromáticos" o "heteroarilo" se incluyen dentro de los heterociclos como se ha definido anteriormente y generalmente se refiere a un heterociclo en el que el sistema anular es un radical de anillo monocíclico o policíclico aromático que contiene de cinco a veinte átomos de carbono, preferentemente de cinco a diez átomos de carbono, donde uno o más carbonos del anillo, preferentemente de uno a cuatro, están cada uno sustituidos por un heteroátomo tal como N, O, S y P. Grupos heteroarilo preferidos incluyen heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros y heteroarilos bicíclicos de 8-10 miembros. También se incluyen dentro del alcance del término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" es un grupo donde un anillo que contiene heteroátomo no aromático está condensado con uno o más anillos aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidro-quinolinilo, donde el radical o punto de unión está sobre el anillo que contiene heteroátomo no aromático. A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" también incluyen cada posible isómero posicional de un radical heterocíclico, tal como en 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo. Ejemplos de heterociclos incluyen imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinilo, perhidropiridazilo, piridazilo, piridilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazinilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoilo, 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 tetrahidropirano-furanilo.

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

60 Una combinación de sustituyentes o variable solo está permitida si dicha combinación tiene como resultado un compuesto estable o químicamente factible.

A menos que se indique lo contrario, con las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, los racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas de diaestereómeros y diastereoisómeros individuales de los presentes compuestos se incluyen expresamente dentro del alcance de la invención. Aunque los compuestos específicos de ejemplo en el presente documento se pueden

representan en una configuración estereoquímica concreta, también se incluyen los compuestos que tienen la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o mezclas de los mismos.

5 A menos que se indique lo contrario, con las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir las que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono o por carbono ^{13}C o ^{14}C también están dentro del alcance de la presente invención.

10 Será evidente para un experto en la técnica que pueden existir determinados compuestos de la presente invención en formas tautoméricas alternativas. Todas estas formas tautoméricas de los presentes compuestos entran dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, con la representación de cualquier tautómero se pretende incluir el otro.

15 La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en el tratamiento de una infección vírica, por ejemplo una infección por VIH, en un paciente, bien como monoterapia o en combinación con otros agentes. El término "que trata", como se usa en el presente documento, se refiere al alivio de síntomas de un trastorno concreto en un paciente o la mejora de una medición determinable asociada con un trastorno concreto, y puede incluir la supresión de la recurrencia de los síntomas en un paciente asintomático tal como un paciente en el
20 que una infección viral se ha convertido en latente. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en la prevención de una infección vírica, por ejemplo una infección por VIH, o prevención de la aparición de síntomas de dicha infección en un paciente. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluido un ser humano.

25 La expresión "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un paciente junto con un compuesto de la presente invención y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra a dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del agente antiviral.

30 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al alivio de síntomas de un trastorno concreto en un paciente o la mejora de una medición determinable asociada con un trastorno concreto, 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. Tratamiento incluye profilaxis, que hace referencia a la prevención de una enfermedad o afección o la prevención de la aparición de síntomas de dicha enfermedad o afección en un paciente.
35 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluido un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" hace referencia a un paciente, animal o muestra biológica. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones,
40 de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, 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 orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen,
45 entre otros, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, sulfónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido
50 farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (p. ej., sodio), de metales alcalino-térreos (p. ej., magnesio), de amonio NW_4^+ (donde W es alquilo C_{1-4}) y otras sales de amina. Sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como
55 ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de 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 $\text{C}_1\text{-C}_4$). Entre las sales preferidas se incluyen de sodio, calcio, potasio y
60 clorhidrato.

Un experto en la técnica puede preparar otros compuestos de la presente invención siguiendo las enseñanzas de la memoria descriptiva acoplada a los conocimientos en la materia usando reactivos que se pueden sintetizar fácilmente o que están disponibles comercialmente.
65

Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos anteriores también incluye una referencia a su sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden fabricar mediante procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de la presente invención con una base o ácido adecuados en un disolvente adecuado dará la sal correspondiente.

10 Los compuestos de la presente invención son útiles como profármacos para liberar compuestos terapéuticos, por ejemplo compuestos divulgados en el documento WO2006/116764, que se demostró que tenían actividad inhibidora de la integrasa del VIH. Un aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento o prevención de la infección viral, por ejemplo una infección por VIH, en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento o prevención de la infección viral, por ejemplo una infección por VIH, en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula (I) o (a) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento o profilaxis de infecciones por VIH y afecciones asociadas. En el presente documento, la referencia a tratamiento se extiende a profilaxis así como al tratamiento de infecciones establecidas, síntomas y afecciones clínicas asociadas, tales como el complejo relacionado con el SIDA (ARC), sarcoma de Kaposi y demencia por SIDA.

25 De acuerdo con una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos se pueden formular en composiciones. En una forma de realización preferida, la composición es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo, adyuvante o transportador farmacéuticamente aceptable. En una forma de 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 forma de realización, los compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas de los mismos, que comprenden una cantidad de un compuesto de la presente invención 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 transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, se pueden formular para administrar a un paciente, por ejemplo para administración oral.

35 La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la invención para usar en terapia médica, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH y afecciones asociadas. Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para el tratamiento del SIDA y afecciones clínicas relacionadas, tales como el complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (LGP), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica, afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA, tal como complejo de demencia por SIDA, esclerosis múltiple o paraparesia tropical, afecciones positivas para VIH y positivas para anticuerpos anti-VIH, incluyendo dichas afecciones en pacientes asintomáticos.

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

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

50 En el presente documento, la referencia a tratamiento s extiende a profilaxis así como al tratamiento de afecciones, trastornos e infecciones establecidas, síntomas de los mismos, y asociadas. Los compuestos anteriores de acuerdo con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o afecciones anteriores. Por tanto, los tratamientos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente farmacéuticamente activo. El o los ingredientes activos y agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar de forma simultánea (es decir, concurrente) en las mismas o diferentes composiciones farmacéuticas o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del(los) ingrediente(s) activo(s) y agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de la administración se seleccionarán de modo que se consiga el efecto terapéutico combinado deseado.

60 Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen:

Inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa, tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina y agentes similares.

65 Inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidante, tal como inmunocal, oltipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares.

Inhibidores de la proteasa, tal como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, raltegravir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y agentes similares.

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

5 Inhibidores de la integrasa tales como L-870,810, raltegravir y agentes similares;

Inhibidores de unión 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.

10 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, tales como los definidos en el presente documento anteriormente.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con un agente conocido que inhibe o reduce el metabolismo de los compuestos, por ejemplo ritonavir. En consecuencia, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad como se describe en el presente documento mediante la administración de un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor metabólico. Dicha combinación se puede administrar de forma simultánea o secuencial.

20 En general, una dosis adecuada para cada una de las afecciones mencionadas anteriormente estará en el intervalo de 0,01 a 250 mg por kilogramo de peso corporal del receptor (p. ej., un ser humano) al día, preferentemente en el intervalo de 0,01 a 100 mg por kilogramo de peso corporal a día. A menos que se indique lo contrario, todos los pesos del ingrediente activo se calculan como el compuesto parental de fórmula (I) para sales o ésteres del mismo, los pesos se incrementaría de forma proporcional. La dosis deseada se puede presentar como una, dos, tres, cuatro,
25 cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos adecuados a lo largo del día. En algunos casos, la dosis deseada se puede administrar en días alternativos. Estas subdosis se pueden administrar en formas de dosificación unitarias, por ejemplo que contienen de 1 a 1.000 mg, de 20 a 599 mg, de 10 a 500 mg o de 1 a 400 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

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

35 Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluidas transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las composiciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Dichos procedimientos representan una característica adicional de la presente invención e incluyen la etapa de llevar los ingredientes activos en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha los ingredientes activos con vehículos de líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

45 La presente invención incluye además una composición farmacéutica como se ha mencionado en el presente documento definida cuando un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico se presentan por separado como un kit de partes.

50 Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. 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%, preferentemente de
55 aproximadamente 3% a 15%. Como una posibilidad concreta, el compuesto activo se puede liberar del parche mediante electrotransporte o iontoforesis, como generalmente se describe en Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades pequeñas, tales como cápsulas, comprimidos oblongos, sellos o comprimidos, en los que cada uno contiene una cantidad predeterminada de los ingredientes activos; en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de un bolo, elixir o pasta.

65

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada de los ingredientes activos en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclarse opcionalmente con un aglutinante (p. ej., povidona, gelatina, hidroxipropilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (p. ej., glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, sodio reticulado, carboximetilcelulosa) agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada de los ingredientes activo en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa en varias proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseada. Los comprimidos se pueden proporcionar opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino aparte del estómago.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden los ingredientes activos en forma aromatizada, normalmente sacarosa o goma arábiga o de tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un transportador 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 ingrediente activo vehículos tales como los conocidos en la técnica como adecuados.

Las composiciones farmacéuticas para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con un vehículo adecuado que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato u otros materiales de uso habitual en la técnica. Los supositorios se pueden formar de modo conveniente mediante la mezcla de la combinación activa con el o los vehículos ablandados o fundidos seguido de enfriamiento y conformado en moldes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos, que hacen que la composición farmacéutica sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; □ y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes y liposomas u otros sistemas microparticulados que se han diseñado para dirigir el compuesto a componentes sanguíneos o a uno o más órganos. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en envases sellados monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiera únicamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

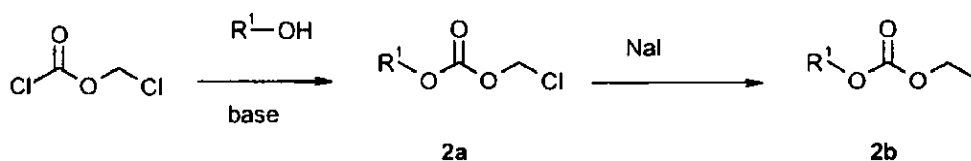
Las composiciones farmacéuticas para dosificación incluyen las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria de los ingredientes activos, tal como se ha indicado anteriormente, o en una fracción apropiada de las mismas.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que se han considerado para el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes tales como agentes edulcorantes, espesantes y aromatizantes.

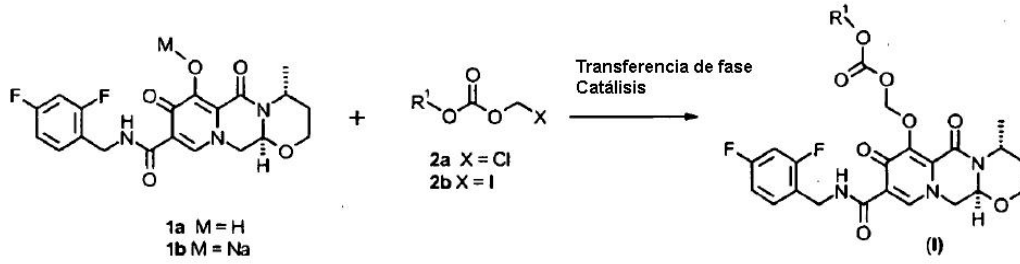
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible usar variantes que sean conocidas por los expertos en la técnica.

(4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazina-9-carboxamida se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo procedimientos divulgados en el documento WO2006/116764.

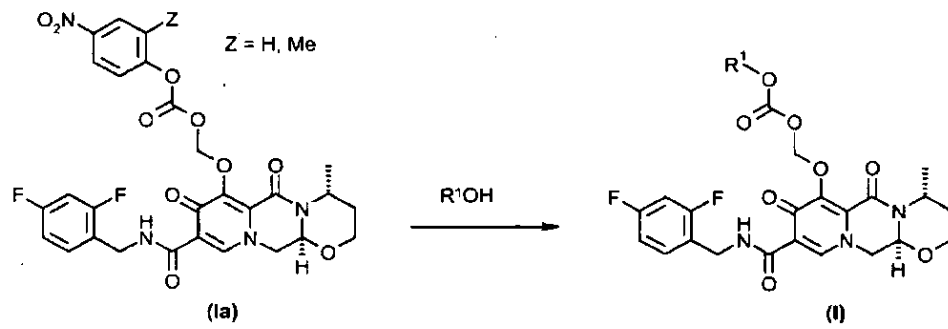
Esquema 1



Esquema 2

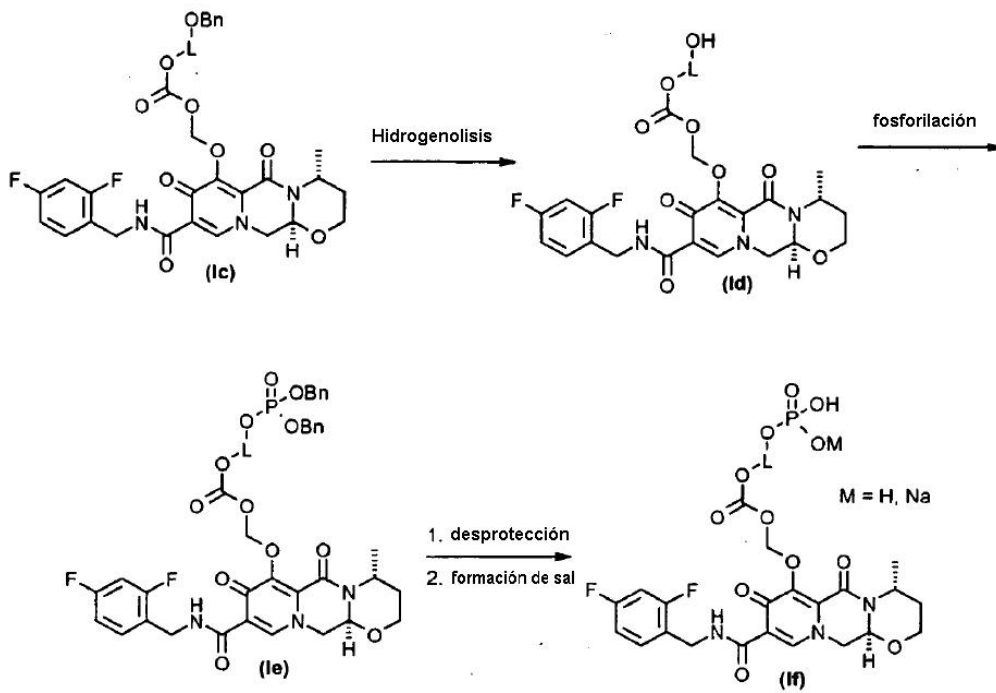


Esquema 3



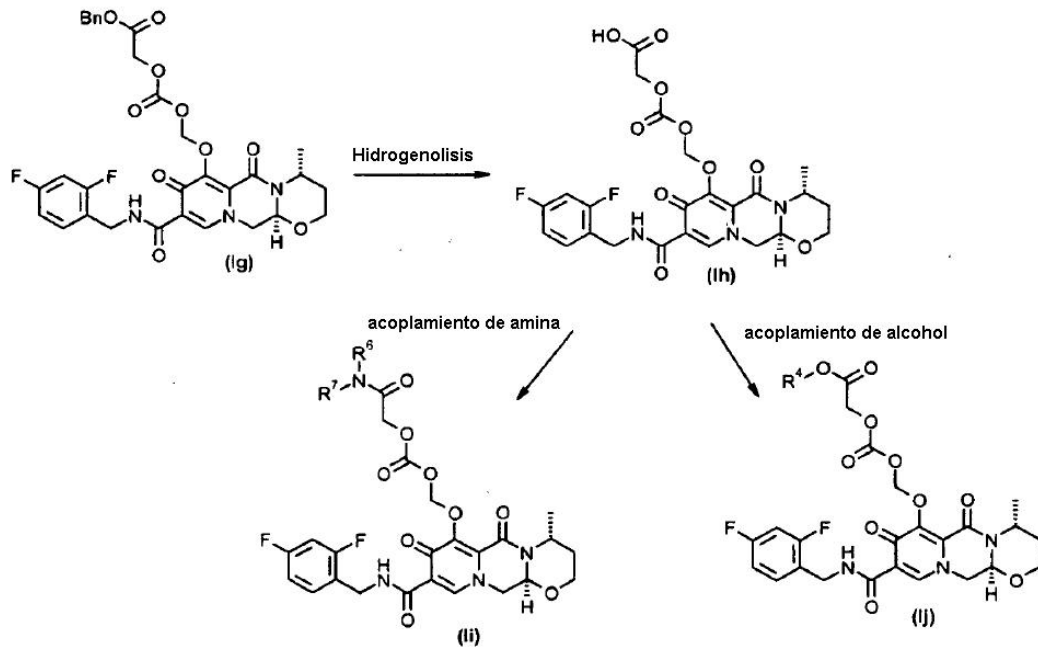
5

Esquema 4



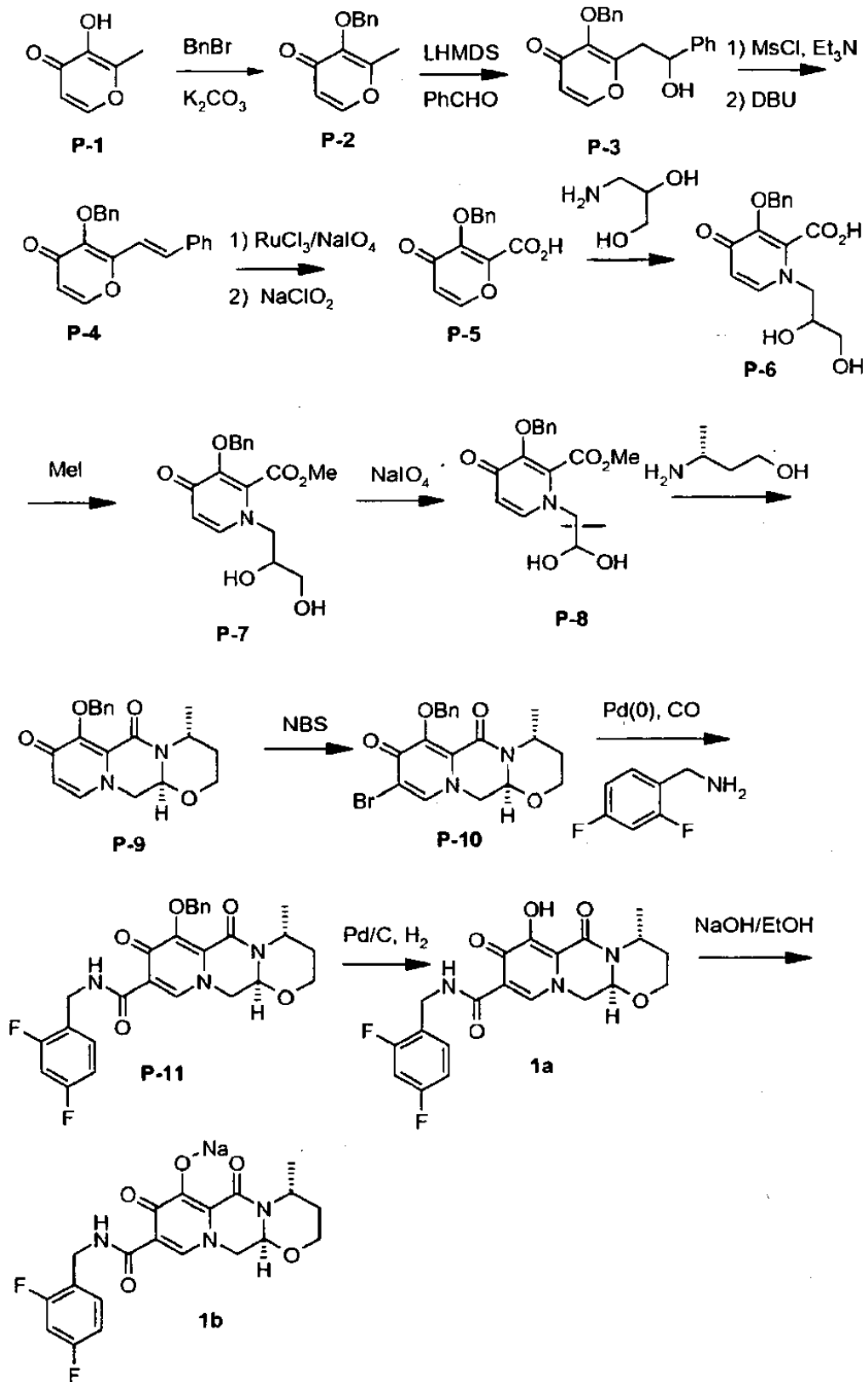
10

Esquema 5



5 Los ejemplos siguientes son para fines ilustrativos únicamente y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Preparación 1: Sal de sodio de (4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahidro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazina-9-carboxamida (compuesto 1*b*, Esquema 2).



a) Síntesis de 2-metil-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona (compuesto **P-2**). A una suspensión espesa 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 horas y se enfrió hasta 13°C. El precipitado se filtró y se lavó con 5,0 l de MeCN. El filtrado se concentró y al residuo se añadieron 3,0 l de THF. La solución en THF se concentró, dando 3585 g del compuesto bruto **P-2** como aceite. Sin purificación adicional, el compuesto **P-2** se usó en la siguiente etapa. RMN de 1H (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-feniletíl)-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 hasta 60 °C. Gota a gota, a la solución del compuesto **P-2** se añadieron 5,00 l de 1,0 M de bis(trimetilsililamida) de litio en THF (1,25 eq.) durante 2 horas a -60 °C. Después, 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 envejeció a -60 °C durante 1 h. La solución en THF se vertió en una mezcla de 1,2 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 espesa en tolueno del compuesto **P-3**. La filtración, el lavado con 0,90 l de tolueno frío y el secado dieron 955 g de compuesto **P-3** (rendimiento del 74% del compuesto **P-1**) como un sólido. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 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, 1 H), 2,84 (dd, $J = 4,8, 14,1$ Hz, 1 H).

c) Síntesis de 2-[(E)-2-fenileténil]-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 Et_3N (1,5 eq.) y 408 g de cloruro de metanosulfonilo (1,3 eq.) a menos de 30 °C. Después de confirmar la desaparición del compuesto **P-3**, a la mezcla de reacción se añadieron 440 ml de NMP y 1167 g de DBU (2,8 eq.) a menos de 30 °C y la mezcla de reacción se envejeció durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó con 1,76 l de ácido sulfúrico al 16% y la capa orgánica se lavó con 1,76 l de Na_2SO_3 ac. al 2%. Tras la concentración de la capa orgánica, se añadieron 4,41 l de tolueno y la mezcla se concentró (tres veces). Tras la adición de 4,67 l de hexano, la mezcla se enfrió con un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1,77 l de hexano y el secado proporcionaron 780 g del compuesto **P-4** (rendimiento del 94%) como un sólido. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 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, 1 H), 5,27 (s, 2H).

d) Síntesis de 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 $RuCl_3 \cdot nH_2O$ (0,02 eq.) en 2,47 l de MeCN, 2,47 l de EtOAc y 2,47 l de H_2O se añadieron 2310 g de $NaIO_4$ (4,0 eq.) a menos de 25 °C. Después de envejecer durante 1 hora, se añadieron 733 g de $NaClO_2$ (3,0 eq.) a la mezcla a menos de 25°C. Después de envejecer durante 1 hora, se filtró el precipitado y se lavó con 8,22 l de EtOAc. Al filtrado se añadieron 1,64 l de $Na_2S_2O_3$ ac al 50%, 822 ml de H_2O y 630 ml de HCl concentrado. 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 con un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1 l de tolueno y el secado proporcionaron 372 g del compuesto **P-5** (rendimiento del 56%) como un sólido. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 5,6 (s, 1H), 5,31 (s, 2H).

e) Síntesis de 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 hora y a 80°C durante 6 horas. Tras la adición de 18,8 g de 3-amino-propan-1,2-diol (0,1 eq.) en 200 ml de EtOH, la mezcla a 80°C durante 1 h. Tras adición de 18,8 g de 3-amino-propan-1,2-diol (0,1 eq.) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. Después del enfriamiento y la adición de 509 ml de H_2O , se concentró la mezcla. Al residuo, 2,54 l de H_2O y se añadieron 2,54 l de AcOEt. Tras la separación, se lavó la capa acuosa 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 cristales del compuesto **P-6**. La filtración, el lavado con 1,53 l de sH_2O frío y el secado dieron 576 g del compuesto **P-6** (rendimiento del 83%) como un sólido. RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,5-7,2 (m, 5H), 6,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 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 ácido 1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (compuesto **P-7**). A una suspensión espesa de 576 g del compuesto **P-6** (1,0 eq.: Con 5,8% de H_2O) en 2,88 l de NMP se añadieron 431 g de $NaHCO_3$ (3,0 eq.) y 160 ml de yoduro de metilo (1,5 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de enfriar hasta 5°C, a la mezcla se añadieron 1,71 l de HCl 2N y 1,15 l de 20% de NaClac a menos de 10°C para dar cristales del compuesto **P-7**. La filtración, el lavado con 1,73 l de H_2O y el secado proporcionaron 507 g de compuesto **P-7** (rendimiento del 89%) como un sólido. RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 5,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 5,07 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 3,97 (dd, $J = 2,4, 14,1$ Hz, 1 H), 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 1-(2,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (compuesto **P-8**). A una mezcla de 507 g del compuesto **P-7** (1,0 eq.) en 5,07 l de MeCN, 5,07 l de H₂O y 9,13 g de AcOH (0,1 eq.) se añadieron 390 g de NaIO₄ (1,2 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de 1,52 l de Na₂S₂O₃ac. al 10%, la mezcla se concentró y se enfrió hasta 10°C. La filtración, el lavado con H₂O y el secado proporcionaron 386 g del compuesto **P-8** (rendimiento del 80%) como un sólido. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2H), 4,95-4,85 (m, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, J = 5,1 Hz, 2H).

h) Síntesis de (4R,12aS)-4-metil-7-[(fenilmetil)oxi]-3,4-12,12a-tetrahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-6,8-diona (compuesto **P-9**). Tras la disolución de una mezcla de 378 g del compuesto **P-8** (1,0 eq.) en 3,78 l de MeOH calentando, la solución se concentró. Al residuo se añadieron 1,51 l de tolueno y la mezcla se concentró. Al residuo se añadieron 1,89 l de tolueno, 378 ml de AcOH y 137 g de (R)-3-Amino-butan-1-ol (1,3 eq.) y la mezcla se calentó hasta 90°C, se agitó a 90 °C durante 2,5 horas y se concentró. Al residuo se añadieron 1,89 l de tolueno y la mezcla se concentró. El residuo se extrajo con 3,78 l y 1,89 l de CHCl₃ y se lavó con 2 x 1,89 l de H₂O. Las capas orgánica se combinaron y se concentraron. Al residuo se añadieron 1,89 l de EtOAc y la mezcla se concentró. Tras la adición de 1,89 l de EtOAc, la filtración, el lavado con 1,13 l de EtOAc y el secado proporcionaron 335 g del compuesto **P-9** (rendimiento del 83%) como un sólido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,70-7,58 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,35 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,28 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,12 (dd, J = 3,9, 6,3 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 3,9, 13,5 Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H), 1,48 (ddd, J = 2,4, 4,5, 13,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

i) Síntesis de (4R,12aS)-9-bromo-4-metil-7-[(fenilmetil)oxi]-3,4-12,12a-tetrahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-6,8-diona (compuesto **P-10**). A una suspensión espesa de 332 g del compuesto **P-9** (1,0 eq.) en 1,66 l de NMP se añadieron 191 g de NBS (1,1 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de 1,26 l de H₂O, la mezcla se agitó durante 30 minutos. Tras la adición de 5,38 l de H₂O y el envejecimiento de la mezcla a 10°C durante 30 minutos y a 5°C durante 1 hora, la filtración, el lavado con 1,33 l de H₂O fría y el secado proporcionaron 362 g del compuesto **P-10** (rendimiento del 89%) como un sólido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 5,33 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1 H), 4,11 (dd, J = 3,9, 13,2 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,49 (ddd, J = 2,4, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

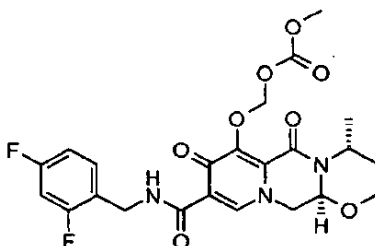
J) Síntesis de (4R,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-9-carboxamida (compuesto **P-11**). En atmósfera de monóxido de carbono, una mezcla de 33,5 g del compuesto **P-10** (1,0 eq.), 34,8 ml de *i*-Pr₂NEt(2,5 eq.), 14,3 ml de 2,4-difluorobencilamina (1,5 eq.) y 4,62 g de Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.) en 335 ml de DMSO se agitó a 90°C durante 5,5 horas. Después de enfriar, el precipitado se filtró y se lavó con 50 ml de 2-propanol. Tras la adición de 502 ml de H₂O y 670 ml de AcOEt al filtrado, la capa orgánica se lavó con 335 ml de HClac.0,5N y 335 ml de H₂O y la capa acuosa se extrajo con 335 ml de AcOEt. Las capas orgánica se combinaron y se concentraron. Al residuo se añadieron 150 ml de 2-propanol y la mezcla se concentró. Tras la adición de 150 ml de 2-propanol, concentración, enfriamiento hasta 20°C y filtración se obtuvo el cristal bruto del compuesto **P-11**. Tras la disolución del cristal bruto en 380 ml de acetona mediante calentamiento, se filtró el precipitado y se concentró el filtrado. Tras la adición de 200 ml de EtOH, concentración, adición de 150 ml de EtOH, concentración, enfriamiento y filtración se obtuvo el cristal bruto del compuesto **P-11**. Tras la disolución del cristal bruto en 450 ml de acetona mediante calentamiento, la solución se concentró. Al residuo se añadieron 150 ml de 2-propanol y la mezcla se concentró (dos veces). Después de enfriar el residuo, la filtración, el lavado con 2-propanol y el secado proporcionaron 34,3 g del compuesto **P-11** (rendimiento del 84%) como un sólido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1 H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 5H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 5,15 (dd, J = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 3,9, 13,5, 1 H), 4,09 (dd, J = 6,0, 13,2 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 2,24-1,86 (m, 1H), 1,50 (ddd, J = 2,4, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

k) Síntesis de (4R,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-9-carboxamida (compuesto **1a**) en atmósfera de hidrógeno, una mezcla de 28,0 g del compuesto **P-11** (1,0 eq.) y 5,6 g de 10% de Pd-C en 252 ml de THF y 28 ml de MeOH se agitó durante 1 hora. Después de filtrar el precipitado(Pd-C) y lavar con 45 ml de THF, se añadieron 5,6 g de 10% de Pd-C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar el Pd-C y lavar con 150 ml de CHCl₃/MeOH(9/1), el filtrado se concentró. Tras la disolución del residuo en 1,38 l de EtOH calentando, la solución se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se enfrió. La filtración, el lavado con EtOH y el secado proporcionaron 21,2 g del compuesto **1a** (rendimiento del 92%) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,3 Hz, 1 H), 7,24 (ddd, J = 2,6, 9,5, 10,8 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 1H), 5,44 (dd, J = 3,9, 5,7 Hz, 1 H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1 H), 4,54 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,35 (dd, J = 6,0, 13,8 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

l) Síntesis de la sal de sodio de (4R,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-9-carboxamida (compuesto **1b**). Tras la disolución de

18,0 g del compuesto **1a** (1,0 eq.) en 54 ml de EtOH calentando, seguido de filtración, a la solución se añadieron 21,5 ml de NaOHac. 2N (1,0 eq.) a 80 °C. La solución se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente. La filtración, el lavado con 80 ml de EtOH y el secado proporcionaron 18,8 g del compuesto **1b** (rendimiento del 99%) como un sólido. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 1,8, 14,1 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1 H), 3,86-3,74 (m, 1 H), 2,00-1,72 (m, 1 H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 1: Carbonato de {[{(4R,12aS)-9-([(4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilmetilo.

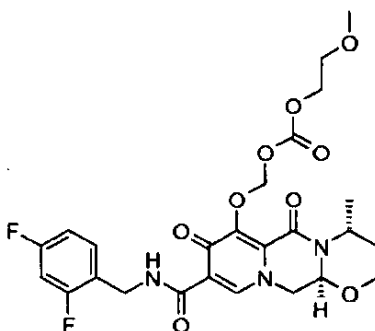


a) Metilcarbonato de clorometilo. El cloridocarbonato de clorometilo (3 ml, 33,7 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Gota a gota se añadió metanol (1,36 ml, 33,7 mmol), seguido de piridina (2,73 ml, 33,7 mmol). La suspensión blanca se agitó a 0°C y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La suspensión se inactivó con agua, se diluyó con ácido cítrico acuoso, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, dando metilcarbonato de clorometilo como un aceite incoloro transparente. RMN de ¹H (CDCl₃ δ 5,72 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H).

b) Metilcarbonato de yodometilo. El metilcarbonato de clorometilo (2,05 g, 16,46 mmol) se disolvió en acetona y se añadió yoduro sódico (3,70 g, 24,69 mmol) y la reacción se calentó a 40°C durante 15 horas. La suspensión amarilla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y tiosulfato sódico acuoso, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, dando metilcarbonato de yodometilo como un aceite amarillo transparente. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,92 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

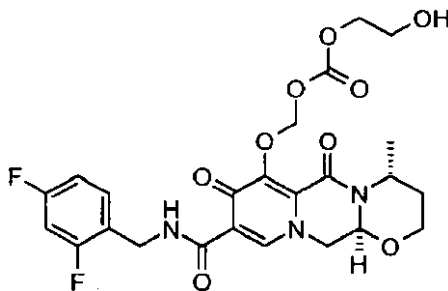
c) carbonato de {[{(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilmetilo. La sal de sodio de (4R,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-9-carboxamida (100 mg, 0,227 mmol) y carbonato potásico (94 mg, 0,680 mmol) se suspendieron en agua e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (77 mg, 0,227 mmol), seguido de diclorometano. La agitación durante 5 minutos dio una solución bifásica transparente. Se añadió metilcarbonato de yodometilo (196 mg, 0,906 mmol) como una solución de diclorometano. La agitación durante 3 horas dio la reacción completa. La reacción se diluyó con agua, diclorometano, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-12% de gradiente de elución metanol/diclorometano) El aislado se redisolvió en acetato de etilo y se lavó 4 veces con agua, dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H CDCl₃) δ 10,24 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 5,79 (m, 2 H), 5,16 (m, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 4,56 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 4,25 (dd, *J* = 13,2, 3,6 Hz, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,13 (m, 1 H), 1,46 (m, 1 H), 1,29 (d, *J* = 7, 2 Hz, 3 H). ES+-EM: 508 (M+1).

Ejemplo 2: 2-(metiloxi)etilcarbonato de {[{(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo.



El compuesto del título se preparó a partir de 2(metiloxi)etilcarbonato de yodometilo (59 mg, 0,227 mmol) (preparado de un modo similar al ejemplo 1), sal de sodio de (4R,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-9-carboxamida (50 mg, 0,113 mmol), carbonato potásico (47 mg, 0,340 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (39 mg, 0,113 mmol), usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 10,32 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 5,83 (m, 2 H), 5,16(m, 1 H), 4,92(m, 1 H), 4,57 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 4,29-4,23 (m, 3 H), 4,16 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 3,62-3,57 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,13 (m, 1 H), 1,46 (m, 1 H), 1,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H). ES+-EM: 552 (M+1).

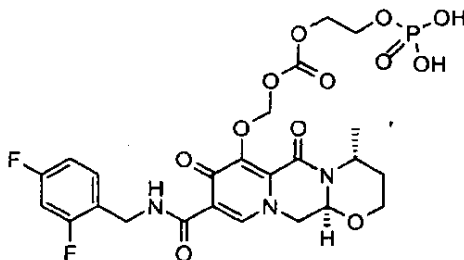
10 Ejemplo 3: 2-hidroxiethylcarbonato de {(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo.



15 a) 2-[(fenilmetil)oxi]etilcarbonato de {(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo. El compuesto del título se preparó a partir de 2[(fenilmetil)oxi]etilcarbonato de yodometilo (314 mg, 0,933 mmol) (preparado de un modo similar al ejemplo 1), sal de sodio de (4R,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-9-carboxamida (103 mg, 0,233 mmol), carbonato potásico (97 mg, 0,700 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (79 mg, 0,233 mmol), usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 10,23 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,33-7,23 (m, 6 H), 6,78 (m, 2 H), 5,84 (m, 2 H), 5,13 (m, 1 H), 4,88 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 4 H), 4,30 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,72-3,66 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). ES+-EM: 628 (M+1).

25 b) 2-hidroxiethylcarbonato de {(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo. El producto preparado como se describe en la etapa (a) anterior (125 mg, 0,199mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/acetato de etilo y se añadió 10% en peso de paladio sobre carbono (85 mg) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 1 atmósfera de hidrógeno y después a 60 psi de hidrógeno durante 14 horas. Se añadió ácido acético (1 ml) y la reacción se agitó a 45 psi durante 8 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 10,12 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 5,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 4,38-4,29 (m, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,93-3,82 (m, 4 H), 3,29 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 1,49 (m, 1 H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H). ES+-EM: 538 (M+1).

Ejemplo 4: 2-(fosfonoxi)etilcarbonato de {(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo:



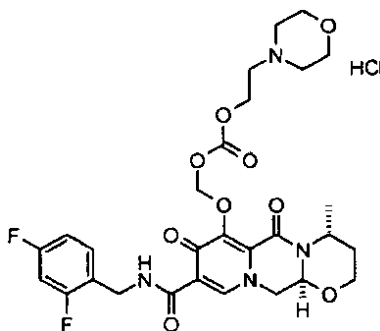
40 a) Carbonato de 2-({Bis[(fenilmetil)oxi]fosforil}oxi)etil {(4R,12aS)-9-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo. A una mezcla de 2-hidroxiethylcarbonato de {(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo (ejemplo 3) (43 mg, 0,080 mmol) y tetrazol (67 mg, 0,960 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente y se agitó 14 horas se añadió N,N-diisopropilfosforamidita de dibencilo. La reacción se enfrió en un baño de agua y cuidadosamente se añadió

45

m-CPBA (110 mg, 0,640 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos dejando que termina el baño de hielo. Se añadió tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ^1H CDCl_3 δ 10,22 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,32-7,26 (m, 11 H), 6,78 (m, 2 H), 5,83 (m, 2 H), 5,10 (m, 1 H), 5,02-4,98 (m, 4 H), 4,87 (m, 1 H), 4,57 (m, 2 H), 4,29 (m, 2 H), 4,21-4,13 (m, 3 H), 4,00 (m, 1 H), 3,90-3,86 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 1,39 (m, 1 H), 1,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H). ES+EM: 798 (M+1).

b) 2-(fosfonoxi)etilcarbonato de $\{[(4R,12aS)-9-([(2,4\text{-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4\text{-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido}[1',2':4,5]\text{pirazino}[2,1-b][1,3]\text{oxazin-7-il}]\text{oxi}\}\text{metilo}$. El producto preparado como se describe en la etapa (a) anterior (52 mg, 0,065 mmol) se disolvió en metanol y se añadió 10% en peso de paladio sobre carbono (25 mg) y la reacción se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (metanol- d_4 / CDCl_3) δ 10,19 (a s, 1 H), 8,28 (a s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,70 (m, 2 H), 5,64 (a s, 2 H), 5,13 (a s, 1 H), 4,81 (a s, 1 H), 4,48-3,40 (m, 10 H), 2,03 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,21 (m, 3 H). ES $^-$ MS: 616 (M-1).

Ejemplo 5: Sal 2-(4-morfolinil)etilcarbonato de $\{[(4R,12aS)-9-([(2,4\text{-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4\text{-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido}[1',2':4,5]\text{pirazino}[2,1-b][1,3]\text{oxazin-7-il}]\text{oxi}\}\text{metilo}$ de ácido clorhídrico.



a) 4-nitrofenilcarbonato de clorometilo. Gota a gota se añadió N-metilmorfolina (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 cloridocarbonato de clorometilo (1 ml, 11,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con ácido cítrico, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, salmuera y se secó sobre sulfato sódico para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 5,82 (s, 2 H).

b) 4-nitrofenilcarbonato de yodometilo. El 4-nitrofenilcarbonato de clorometilo (2,47 g, 10,67 mmol), yoduro sódico (1,76 g, 11,73 mmol) se suspendieron en acetona y se calentaron durante la noche a 45°C . La suspensión amarilla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y tiosulfato sódico acuoso, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título como un aceite amarillo transparente. RMN de ^1H (CDCl_3) 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).

c) 4-nitrofenilcarbonato de $\{[(4R,12aS)-9-([(2,4\text{-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4\text{-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido}[1',2':4,5]\text{pirazino}[2,1-b][1,3]\text{oxazin-7-il}]\text{oxi}\}\text{metil}$. El compuesto del título se preparó a partir de la sal de sodio de (4R,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-9-carboxamida (1,8 g, 4,29 mmol), 4-nitrofenilcarbonato de yodometilo (2,77 g, 8,58 mmol), carbonato potásico (1,78 g, 12,88 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (1,46 g, 4,29 mmol) de un modo similar al descrito en el ejemplo 1, etapa c. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 10,17 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 5,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,19 (m, 2 H), 4,89 (m, 2 H), 4,59 (m, 2 H), 4,22 (m, 1 H), 4,13 (m, 1H), 3,93 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,29 (m, 3 H). ES $^+$ MS: 615 (M+1).

d) Sal 2-(4-morfolinil)etilcarbonato de $\{[(4R,12aS)-9-([(2,4\text{-Difluorofenil)metil]amino)carbonil)-4\text{-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido}[1',2':4,5]\text{pirazino}[2,1-b][1,3]\text{oxazin-7-il}]\text{oxi}\}\text{metilo}$ de ácido clorhídrico. Una mezcla del intermedio preparado como se describe en la etapa b (425 mg, 0,692 mmol), 2-(4-morfolinil)etanol (exceso), trietilamina (0,29 ml, 2,08 mmol) y DMAP (84 mg, 0,692 mmol) en acetonitrilo se agitó a reflujo durante varias horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y diclorometano y se extrajo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La purificación mediante HPLC de fase inversa dio el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. El aislado se redisolvió en diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico. Se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida, El intermedio

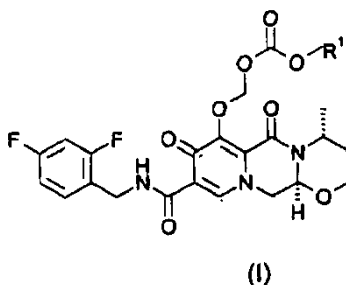
preparado como se ha descrito anteriormente (124 mg, 0,204 mmol) se disolvió en dioxanos y se introdujo en un baño de hielo. Se añadió ácido clorhídrico (0,2 ml, solución 1N) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (metanol, d_4 CDCl_3) δ 13,60 (m, 1 H), 10,11 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,84 (m, 2 H), 5,18 (m, 1 H), 4,91 (m, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,35-4,10 (m, 4 H), 3,97-3,93 (m, 3 H), 3,51 (m, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 1,49 (m, 1 H), 1,35 (m, 3 H). ES⁺MS: 607 (M+1).

Ejemplo 6 Farmacocinética de rata

Ratas CD macho en ayunas recibieron el compuesto del Ejemplo 2 como dosis en suspensión oral (5 mg equivalente/kg en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,1%/Tween-80 AL 0,1%) administrada mediante aguja de sonda oral. Se extrajeron muestras de sangre (0,2 ml de cada uno) de una cánula insertada quirúrgicamente en la vena femoral a intervalos de tiempo durante 24 horas tras la administración de la dosis; todas las muestras se extrajeron usando jeringas tratadas con EDTA. Cada muestra de sangre se combinó con 0,02 ml de una solución con inhibidor de la proteasa [ácido e-amino-n-caproico, benzamida HCl, y fluroruro de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonilo en agua] para inhibir la conversión *ex vivo* del profármaco en parental, se agitó para mezclar y se centrifugó (4000 x g, 4° C, 20 min) para recoger el plasma. Las concentraciones en las muestras de plasma del profármaco y el producto parental se cuantificaron mediante análisis CL/EM/EM. El área bajo la curva de concentración-tiempo se estimó usando métodos de análisis no compartimentales (WinNonlin Professional 4.1)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

donde:

- 10 R^1 es alquilo C_{1-8} o LR^2 ;
 L es alquileno;
 R^2 es
- 15 a) hidroxilo;
 b) alcoxi;
 c) OR^3 donde R^3 es $P(O)(OH)_2$ o alcoxi;
 d) heterociclilo sustituido opcionalmente con oxo o alquilo C_1-C_8 ;
 e) $C(O)OR^4$ donde R^4 es H, alquilo C_1-C_8 o XR^5 donde X es alquileno y R^5 es arilo C_6-C_{10} , heterociclilo, o
 NR^6R^7 donde R^6 y R^7 se seleccionan, de forma independiente, del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_8 ; o
 20 f) $C(O)R^{10}$ donde R^{10} es heterociclilo opcionalmente sustituido con XR^{11} donde R^{11} es heterociclilo;

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo C_{1-8} .

25 3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es LR^2 donde L es alquileno C_{1-8} y R^2 es hidroxilo o alcoxi.

30 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es LR^2 donde L es alquileno C_{1-8} y R^2 es $OP(O)(OH)_2$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es LR^2 donde L es alquileno C_{1-8} y R^2 y heterociclilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- Carbonato de $\{[(4R, 12aS)-9-((2,4-Difluorofenil)metil)amino]carbonil\}-4$ -metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilmetilo;
 2-(metiloxi)etilcarbonato de $\{[(4R, 12aS)-9-((2,4-Difluorofenil)metil)amino]carbonil\}-4$ -metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo;
 40 2-hidroxietilcarbonato de $\{[(4R, 12aS)-9-((2,4-Difluorofenil)metil)amino]carbonil\}-4$ -metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo;
 2-(fosfonoxi)etilcarbonato de $\{[(4R, 12aS)-9-((2,4-Difluorofenil)metil)amino]carbonil\}-4$ -metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo;
 45 2-(4-morfolinil)etilcarbonato de $\{[(4R, 12aS)-9-((2,4-Difluorofenil)metil)amino]carbonil\}-4$ -metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-il]oxi}metilo; y

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato.

50

8. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en terapia médica.

9. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en el tratamiento de una infección viral.

55

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

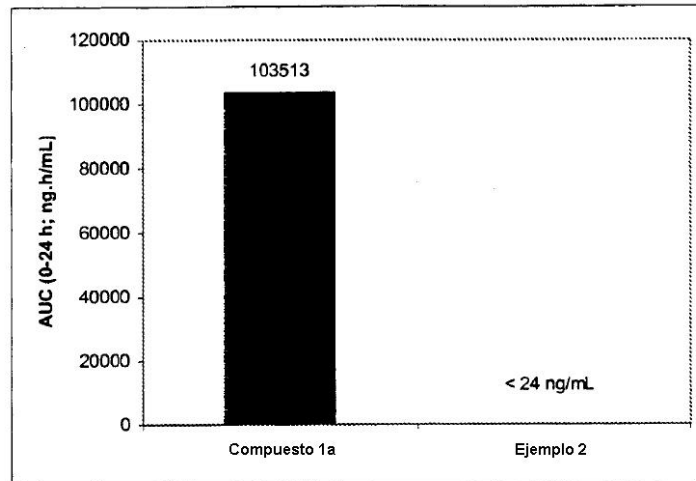


FIG 1