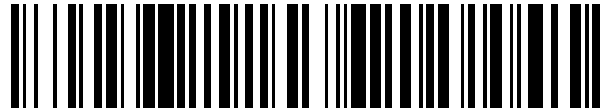


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 752**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 12159281 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2465858**

54 Título: **Proceso para la preparación de un derivado de pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-8-carboxamida**

30 Prioridad:

**25.07.2008 US 83603 P**

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

**21.03.2014**

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;  
YOSHIDA, HIROSHI y  
TAODA, YOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 449 752 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**

Proceso para la preparación de un derivado de pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-8-carboxamida

**5 Antecedentes de la invención**

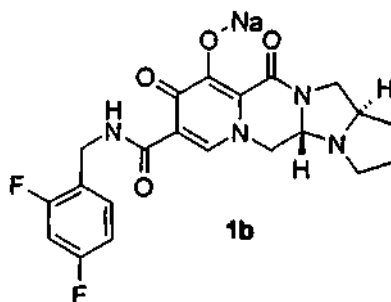
El virus de la inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario, particularmente de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, con la concomitante susceptibilidad frente a infecciones oportunistas, y su precursor complejo relacionado con el SIDA ("CRS"), un síndrome caracterizado por síntomas tales como una linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso. El VIH es un retrovirus; la conversión de su ARN en ADN se realiza a través de la acción de la enzima transcriptasa inversa. Los compuestos que inhiben la función de la transcriptasa inversa inhiben la replicación del VIH en células infectadas. Dichos compuestos son útiles en la prevención o el tratamiento de la infección por VIH en seres humanos.

Una etapa necesaria en la replicación del VIH en los linfocitos T humanos es la inserción, a través de una integrasa codificada por el virus, del ADN provírico en el genoma de la célula hospedadora. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en un proceso que implica el ensamblaje de un complejo nucleoproteico estable con secuencias del ADN vírico, la escisión de dos nucleótidos del 3' terminal del ADN provírico lineal y la unión covalente del OH 3' terminal del ADN provírico insertado en un corte escalonado realizado en el sitio objetivo del hospedador. La síntesis reparadora del hueco resultante puede ser realizada por las enzimas celulares.

Existe una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. La integrasa del VIH es un objetivo atractivo para el descubrimiento de nuevos terapéuticos debido a su importante papel en las infecciones víricas, particularmente en las infecciones por VIH. Los inhibidores de la integrasa se desvelan en el documento WO2006/116724. El proceso de la presente invención conduce a un intermedio de la síntesis de compuestos que fueron diseñados para proporcionar agentes terapéuticos activos.

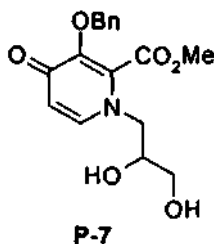
**Resumen de la invención**

La presente invención presenta un proceso para proporcionar un compuesto que es un intermedio en la síntesis de compuestos que son profármacos de los inhibidores de la integrasa del VIH y que por lo tanto son útiles en la inhibición de la replicación del VIH, en la prevención y/o en el tratamiento de una infección por el VIH, y en el tratamiento del SIDA y/o del CRS. Consecuentemente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 1 b

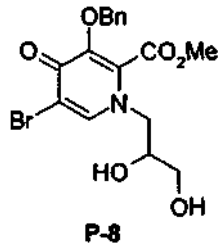


que comprende las etapas de:

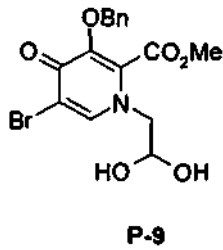
40 a) bromar un compuesto de fórmula P-7



para formar un compuesto de fórmula P-8

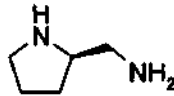


b) tratar el compuesto de fórmula P-8 con  $\text{NaIO}_4$  para formar un compuesto de fórmula P-9



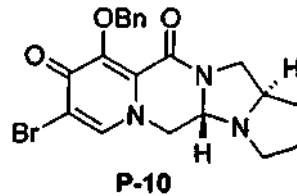
5

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula P-9 con [(2R)-pirrolidinilmetil] amina de fórmula



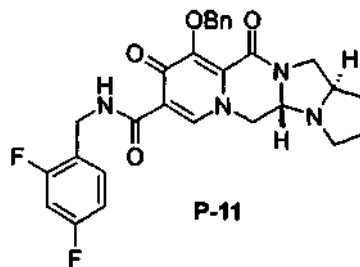
10

para formar un compuesto de fórmula P-10



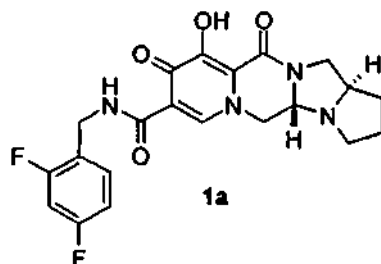
15

d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula P-10 con 2,4-difluorobencilamina para formar un compuesto de fórmula P-11



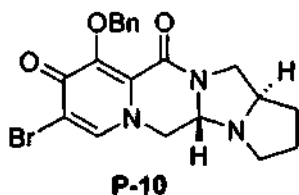
20

e) tratar el compuesto de P-11 con paladio sobre carbono e hidróxido de amonio para formar un compuesto de fórmula 1a



f) tratar un compuesto de fórmula 1 a con NaOH y etanol para formar un compuesto de fórmula 1 b.

5 La invención también proporciona, como un nuevo intermedio, un compuesto de fórmula P-10

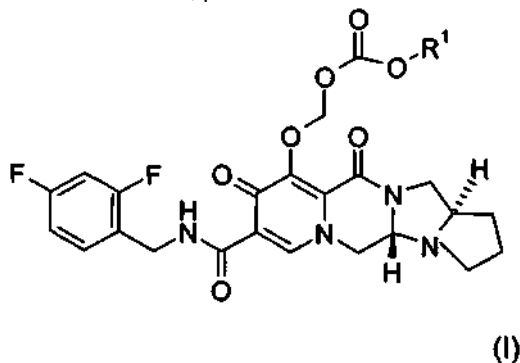


#### Breve descripción de los dibujos

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

#### Descripción detallada de la invención

15 El compuesto de fórmula (1b) producido mediante el proceso de la presente invención es un intermedio sintético en la preparación de compuestos de la siguiente Fórmula (I), útiles en la administración de agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de infecciones víricas, particularmente de infecciones por el VIH.



20 donde:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o LR<sup>2</sup>;  
L es alquileo;  
R<sup>2</sup> es

- 25 a) hidroxil;  
b) alcoxi;  
c) OR<sup>3</sup> donde R<sup>3</sup> es P(O)(OH)<sub>2</sub> o alcoxi;  
d) heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
30 e) C(O)OR<sup>4</sup> donde R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o XR<sup>5</sup> donde X es alquileo y R<sup>5</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo, o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
f) NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;  
g) C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en H y XR<sup>5</sup>; o  
35 h) C(O)R<sup>10</sup> donde R<sup>10</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con XR<sup>11</sup> donde R<sup>11</sup> es heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de realización de un compuesto de fórmula (I), R<sup>1</sup> es LR<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es OR<sup>3</sup> ó C(O)OR<sup>4</sup>.

En otra forma de realización de un compuesto de fórmula (I), R<sup>1</sup> es LR<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es OR<sup>3</sup> ó C(O)OR<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> es P(O)(OH)<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> es XR<sup>5</sup> donde X es alquileo y R<sup>5</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>.

5

El compuesto de fórmula (I) puede seleccionarse de entre:

- metilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi} metilo;
- 10 2-(metiloxi)etilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi} metilo;
- acetato de {{{{{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi}metil]oxi}carbonil]oxi} metilo;
- 15 2-(4-morfolinil)etilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi} metilo;
- 2-hidroxietilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi} metilo;
- 2-(fosfonooxi)etilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi} metilo;
- 20 3-hidroxipropilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi} metilo;
- 3-hidroxiisopropilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi} metilo;
- 25 3-(fosfonooxi)propilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il]oxi} metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

35 El término "alquileo" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con entre uno y doce átomos de carbono, salvo que se defina de otro modo. Algunos ejemplos de "alquileo" según se usa en este documento incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno y similares.

40 El término "alcoxi" se refiere a un radical de alquiléter, donde el término "alquilo" se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos de radicales de alquiléter adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

45 El término "arilo" solo o junto con cualquier otro término, se refiere a una fracción aromática carbocíclica (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, preferiblemente entre 6 - 10 átomos de carbono. Algunos ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. Salvo que se indique de otro modo, el término "arilo" también incluye cada uno de los posibles isómeros de posición de un radical hidrocarbonado aromático, tales como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo. Algunos ejemplos de radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares.

55 El término "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo", según se usa en este documento, se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o a un sistema anular heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros, estando cualquier anillo de los mismos saturado, parcialmente saturado o insaturado, y que puede estar opcionalmente benzofusionado si es monocíclico. Cada heterociclo consiste en uno o más átomos de carbono y entre uno y cuatro heteroátomos elegidos de entre el grupo que consiste en N, O y S, y donde los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier carbono o heteroátomo, con la condición de que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Algunos heterociclos preferidos incluyen heterociclos monocíclicos de 5 - 7 miembros y heterociclos bicíclicos de 8 - 10 miembros. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo del anillo, tanto si es un heteroátomo como un átomo de carbono, con la condición de que resulte una estructura química estable. Los "heteroaromáticos" o "heteroarilo" están incluidos en los heterociclos como se han definido anteriormente y se refieren generalmente a un heterociclo en el que el sistema anular es un

65

radical anular monocíclico o policíclico aromático que contiene entre cinco y veinte átomos de carbono, preferiblemente entre cinco y diez átomos de carbono, en el que uno o más de los carbonos del anillo, preferiblemente entre uno y cuatro, están cada uno sustituido por un heteroátomo tal como N, O, S y P. Algunos grupos heteroarilo preferidos incluyen heteroarilos monocíclicos de 5 - 6 miembros y heteroarilos bicíclicos de 8 - 10 miembros. También está incluido en el ámbito del término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" un grupo en el que un anillo que contiene heteroátomos no aromáticos está condensado con uno o más anillos aromáticos, tales como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión es el anillo que contiene el heteroátomo no aromático. Salvo que se indique de otro modo, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" también incluyen cada posible isómero de posición de un radical heterocíclico, tal como en 1-indolinilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo. Algunos ejemplos de heterociclos incluyen imidazolilo, imidazolinoilo, imidazolidinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, indazolilo, indazolinolilo, perhidropiridacilo, piridacilo, piridilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, piracinilo, quinoxolilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, piperacinilo, pirimidinilo, piridacinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, carbolinilo, tetrazolilo, tiazolidinilo, benzofuranoilo, tiamorfolinil sulfona, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, isoxozolilo, isotiazolilo, furazanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, tiazolilo, tiadiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetradifurofuranilo y tetrahidropiranofuranilo.

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

Una combinación de sustituyentes o de variables sólo es permisible si dicha combinación da como resultado un compuesto estable o químicamente posible.

Salvo que se indique de otro modo, se entiende que las estructuras representadas en este documento también incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico. Por lo tanto, los racematos y las mezclas racémicas, los enantiómeros individuales, las mezclas diastereoméricas y los diastereoisómeros individuales de los presentes compuestos están expresamente incluidos en el ámbito de la invención. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en este documento pueden ser representados con una configuración estereoquímica en particular, también se contemplan los compuestos que tienen la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o las mezclas de los mismos.

Salvo que se indique de otro modo, también se entiende que las estructuras representadas en este documento incluyen compuestos que difieran únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C también están en el ámbito de esta invención.

El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos descritos en este documento pueden existir en formas tautómeras alternativas. Salvo que se indique de otro modo, se entiende que la representación de cualquier tautómero incluye al otro.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico y bencensulfónico. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados en la preparación de sales útiles como intermedios para la obtención de los compuestos de la invención y de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Las sales derivadas de las bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, de sodio), de metales alcalinotérreos (por ejemplo, de magnesio), de amonio, de NW<sub>4</sub><sup>+</sup> (donde W es alquilo C<sub>1-4</sub>) y de otras aminas. Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o de un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; de ácidos sulfónicos orgánicos tales como los ácidos metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico y p-toluensulfónico y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto junto con un catión adecuado tal como Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, y NW<sub>4</sub><sup>+</sup> (donde W es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>). Algunas sales preferidas incluyen de sodio, de calcio, de potasio y clorhidrato.

Cualquier referencia a cualquiera de los anteriores compuestos de fórmula (I) también incluye una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

Las sales de los anteriores compuestos pueden ser elaboradas mediante procedimientos conocidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula (I) con una base o un ácido apropiado en un disolvente apropiado proporcionará la correspondiente sal.

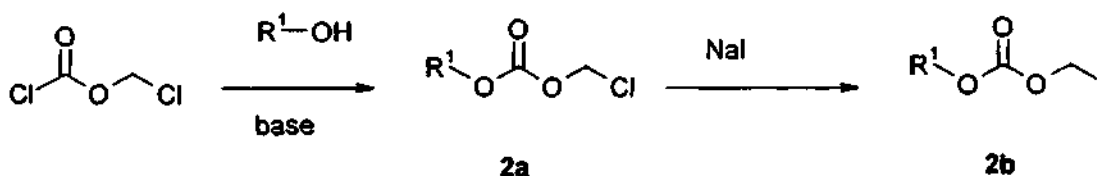
5 Los compuestos de fórmula (I) son útiles como profármacos para administrar compuestos terapéuticos, por ejemplo, los compuestos desvelados en el documento WO2006/116764, de los que se demostró que tenían una actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

10 Los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para el tratamiento o la profilaxis de las infecciones por VIH y las dolencias asociadas. Cualquier referencia de este documento a un tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de las infecciones establecidas, los síntomas y las dolencias clínicas asociadas tales como el complejo relacionado con el SIDA (CRS).

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados a través del intermedio de fórmula (1b) según los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos mediante el uso de materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. En estas reacciones también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por los expertos habituales en la técnica.

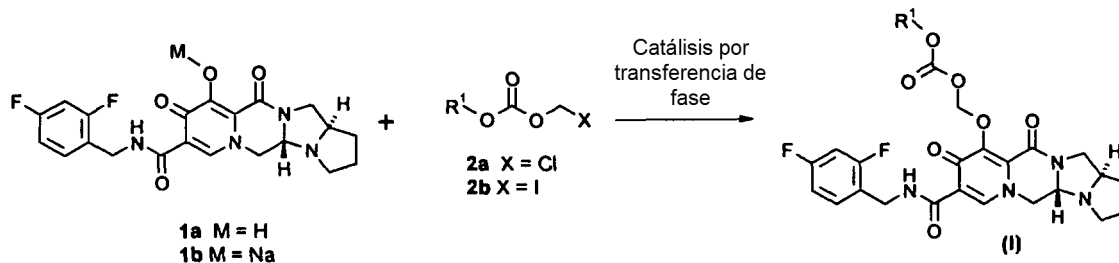
20 La (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-8-carboxamida puede ser elaborada mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo los procedimientos desvelados en el documento WO2006/116724.

Esquema 1



25

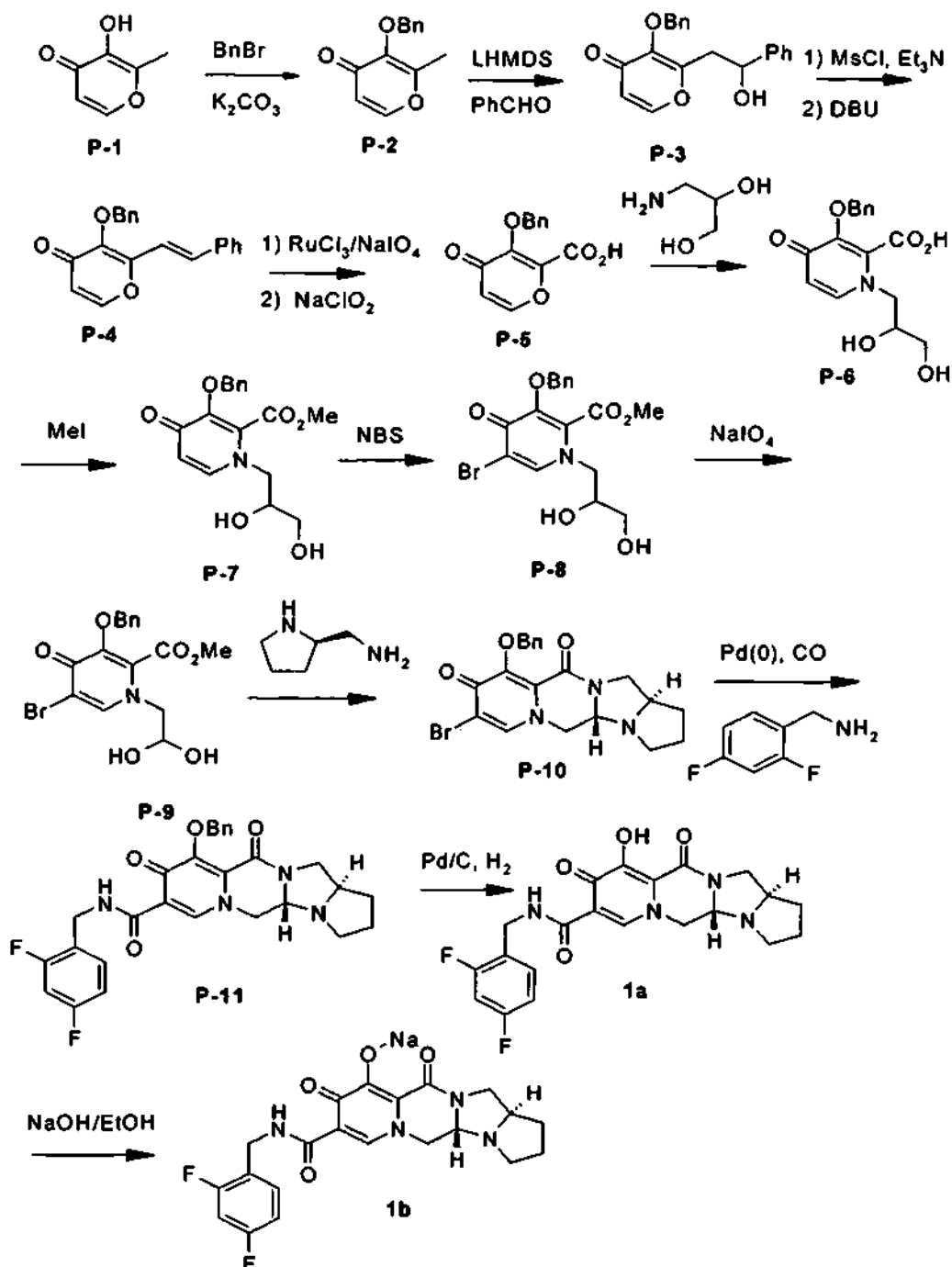
Esquema 2



30 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención.

30

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



5 a) Síntesis de 2-metil-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona (compuesto **P-2**). A una suspensión de 2.000 g de compuesto **P-1** (1,0 eq) en 14,0 l de MeCN se añadieron 2.848 g de bromuro de bencilo (1,05 eq) y 2.630 g de  $K_2CO_3$  (1,2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h y se enfrió hasta 13 °C. El precipitado se filtró y se lavó con 5,0 l de MeCN. El filtrado se concentró y se añadieron al residuo 3,0 l de THF. La disolución de THF se concentró para dar 3.585 g de compuesto **P-2** en bruto en forma de un aceite. Sin purificación adicional, el compuesto **P-2** se usó en la siguiente etapa. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,60 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 5H), 6,37 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

10 b) Síntesis de 2-(2-hidroxi-2-feniletil)-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona (compuesto **P-3**). A 904 g del compuesto en bruto **P-2** se añadieron 5,88 l de THF y la disolución se enfrió hasta -60 °C. Se añadieron gota a gota 5,00 l de bis(trimetilsililamida) de litio 1,0 M en THF (1,25 eq) durante 2 h a la disolución del compuesto 2 a -60 °C. Entonces, se añadió una disolución de 509 g de benzaldehído (1,2 eq) en 800 ml de THF a -60 °C y la mezcla de

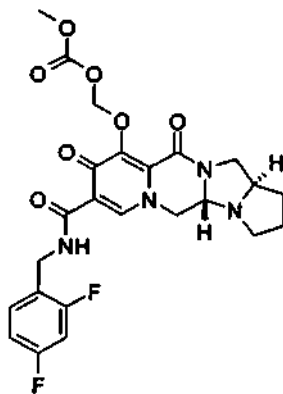


- reacción se envejeció a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La disolución de THF se vertió una mezcla de 1,21 l de HCl conc., 8,14 l de agua helada y 4,52 l de EtOAc a menos de  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La capa orgánica se lavó con 2,71 l de salmuera (dos veces) y la capa acuosa se extrajo con 3,98 l de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. A la mezcla se añadieron 1,63 l de tolueno y se concentró (dos veces) para proporcionar una suspensión en tolueno del compuesto **P-3**. La filtración, el lavado con 0,90 l de tolueno frío y el secado proporcionaron 955 g de compuesto **P-3** (74 % de rendimiento a partir del compuesto **P-1**) en forma de un sólido. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d,  $J = 5,7\text{ Hz}$ , 1 H), 7,5 - 7,2 (m, 10H), 6,38 (d,  $J = 5,7\text{ Hz}$ , 1 H), 5,16 (d,  $J = 11,4\text{ Hz}$ , 1H), 5,09 (d,  $J = 11,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,95 (dd,  $J = 4,8, 9,0\text{ Hz}$ , 1H), 3,01 (dd,  $J = 9,0, 14,1\text{ Hz}$ , 1H), 2,84 (dd,  $J = 4,8, 14,1\text{ Hz}$ , 1 H).
- c) Síntesis de 2-[(E)-2-feniletetil]-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-4-ona (compuesto **P-4**). A una disolución de 882 g del compuesto **P-3** (1,0 eq) en 8,82 l de THF se añadieron 416 g de  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,5 eq) y 408 g de cloruro de metansulfonilo (1,3 eq) a menos de  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de confirmar la desaparición del compuesto **P-3**, se añadieron 440 ml de NMP y 1.167 g de DBU (2,8 eq) a la mezcla de reacción a menos de  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se envejeció durante 30 min. La mezcla se neutralizó con 1,76 l de ácido sulfúrico al 16 % y la capa orgánica se lavó con 1,76 l de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac. al 2 %. Después de concentrar la capa orgánica se añadieron 4,41 l de tolueno y la mezcla se concentró (tres veces). Después de la adición de 4,67 l de hexano, la mezcla se enfrió en un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1,77 l de hexano y el secado proporcionaron 780 g del compuesto **P-4** (94 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (d,  $J = 5,7\text{ Hz}$ , 1H), 7,50 - 7,25 (m, 10H), 7,22 (d,  $J = 16,2\text{ Hz}$ , 1H), 7,03 (d,  $J = 16,2\text{ Hz}$ , 1H), 6,41 (d,  $J = 5,7\text{ Hz}$ , 1H), 5,27 (s, 2H).
- d) Síntesis del ácido 4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-4H-piran-2-carboxílico (compuesto **P-5**). A una mezcla de 822 g de compuesto **P-4** (1,0 eq) y 11,2 g de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (0,02 eq) en 2,47 l de MeCN, 2,47 l de EtOAc y 2,47 l de  $\text{H}_2\text{O}$  se añadieron 2.310 g de  $\text{NaIO}_4$  (4,0 eq) a menos de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de envejecer durante 1 h, se añadieron a la mezcla 733 g de  $\text{NaClO}_2$  (3,0 eq) a menos de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de envejecer durante 1 h, el precipitado se filtró y se lavó con 8,22 l de EtOAc. Al filtrado se añadieron, 1,64 l de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq. al 50 %, 822 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 630 ml de HCl conc. La capa acuosa se extrajo con 4,11 l de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Al residuo se añadieron 4 l de tolueno y la mezcla se concentró y se enfrió en un baño de hielo. La filtración, el lavado con 1 l de tolueno y el secado proporcionaron 372 g del compuesto **P-5** (56 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78 (d,  $J = 5,7\text{ Hz}$ , 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 6,48 (d,  $J = 5,7\text{ Hz}$ , 1H), 5,6 (s a, 1 H), 5,31 (s, 2H).
- e) Síntesis del ácido 1-(2,3-dihidroxiopropil)-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  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Después de enfriar y añadir 509 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , la mezcla se concentró. Al residuo se añadieron 2,54 l de  $\text{H}_2\text{O}$  y 2,54 l de AcOEt. Después de la separación, la capa acuosa se lavó con 1,02 l de EtOAc. A la capa acuosa se añadieron 2,03 l de ácido sulfúrico al 12 % a menos de  $12\text{ }^{\circ}\text{C}$  para dar un cristal del compuesto **P-6**. La filtración, el lavado con 1,53 l de  $\text{H}_2\text{O}$  fría y el secado proporcionaron 576 g del compuesto **P-6** (83 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,67 (d,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 1H), 7,5 - 7,2 (m, 5H), 6,40 (d,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 1 H), 3,9 - 3,6 (m, 2H), 3,38 (dd,  $J = 4,2, 10,8\text{ Hz}$ , 1 H), 3,27 (dd,  $J = 6,0, 10,8\text{ Hz}$ , 1H).
- f) Síntesis de 1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (compuesto **P-7**). A una suspensión de 576 g de compuesto **P-6** (1,0 eq: contenía un 5,8 % de  $\text{H}_2\text{O}$ ) en 2,88 l de NMP se añadieron 431 g de  $\text{NaHCO}_3$  (3,0 eq) y 160 ml de yoduro de metilo (1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de enfriar hasta  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadieron a la mezcla 1,71 l de HCl 2 N y 1,15 l de NaCl aq. al 20 % a menos de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  para dar un cristal del compuesto 7. La filtración, el lavado con 1,73 l de  $\text{H}_2\text{O}$  y el secado proporcionaron 507 g del compuesto **P-7** (89 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,59 (d,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,28 (d,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 1 H), 5,21 (d,  $J = 5,4\text{ Hz}$ , 1H), 5,12 (d,  $J = 10,8\text{ Hz}$ , 1 H), 5,07 (d,  $J = 10,8\text{ Hz}$ , 1H), 4,83 (t,  $J = 5,7\text{ Hz}$ , 1 H), 3,97 (dd,  $J = 2,4, 14,1\text{ Hz}$ , 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd,  $J = 9,0, 14,4\text{ Hz}$ , 1H), 3,65 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 1 H), 3,26 - 3,14 (m, 1 H).
- g) Síntesis de 5-bromo-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (compuesto **P-8**). Se cargó un reactor con (3,759 kg, 11,27 mol) de 1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (**P-7**) y 18,8 l de DMF. A esta mezcla agitada a  $18\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió N-bromosuccinimida (2,220 kg, 12,47 mol) durante 20 minutos mediante un embudo de polvo. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. En este momento había presente menos del 1 % del material de partida mediante HPLC. La mezcla se trabajó por medios lotes mediante su enfriamiento hasta  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió a una mezcla de hielo / agua (12 kg de hielo en 35 kg de agua desionizada) y la mezcla se agitó, después se filtró. Esto se repitió para la segunda mitad del lote. La torta del filtro combinada se lavó con 14 l de agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar 4,033 kg de 5-bromo-1-(2,3-dihidroxiopropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **P-8** (91,6 %) en forma de un polvo blanquecino con una pureza del 99,2 % mediante HPLC. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 4,17 (dd,  $J = 14,3, 2,4\text{ Hz}$ , 1 H), 3,90 (dd,  $J = 14,3, 9,0\text{ Hz}$ , 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,78 (m, 1 ), 3,52 (dd,  $J = 11,3, 4,8\text{ Hz}$ , 1 H), 3,41 (dd,  $J = 11,3, 6,3\text{ Hz}$ , 1H).

- h) Síntesis de 5-bromo-1-[2-hidroxi-2-(metiloxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (compuesto **P-9**) en equilibrio con el correspondiente aldehído). Se cargó un reactor con peryodato sódico (1,67 kg, 7,8 mol) y 44 l de agua desionizada. A la mezcla agitada se añadieron 8,5 kg de hielo. Esto se agitó hasta que todo el hielo se fundió y la temperatura de la mezcla era 1,4 °C. A esto se añadió 5-bromo-1-(2,3-dihidroxi)propil-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **P-8** (2,73 kg, 6,62 mol) mediante un embudo de adición de polvo. La mezcla se dejó calentar hasta la t.a. y la suspensión se agitó durante 16 h. Se controló una muestra mediante RMN-<sup>1</sup>H y se demostró la desaparición del material de partida. La mezcla se filtró y la torta se lavó con 20 kg de agua desionizada. Esto se repitió hasta que se obtuvo un resultado negativo con papel de almidón / yoduro (lavados de 4 x 20 l). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 45 - 55 °C para proporcionar 5-bromo-1-(2,2-dihidroxi)etil-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo **P-9** (2.176 kg, 88 %) en forma de una mezcla con la correspondiente forma de aldehído. Mediante HPLC se determinó que la pureza era del 99,5 %. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1 H), 7,49 - 7,30 (m, 5 H), 5,56 (dd, *J* = 6,0, 2,4 Hz, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,97 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H).
- i) Síntesis de (4a*S*,13a*R*)-8-bromo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-9,11-diona (DD). Se cargó un reactor con [(2*R*)-2-pirrolidinilmetil] amina (0,75 kg) y se añadieron 4,6 l de DMF, seguido de 0,45 kg de ácido acético glacial. Después se añadió acetonitrilo (41,4 l) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-1-(2,2-dihidroxi)etil-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridincarboxilato de metilo (**P-9**) (2,30 kg). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 75 - 85 °C hasta que el material de partida de bromuro fue consumido según un análisis mediante HPLC (aproximadamente 6 h). Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta que el reflujo remitió, y después se cargó con 6,9 l de metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente 45 minutos, después se enfrió hasta 15 °C y se filtró y se secó para proporcionar **P-10** (1,93 kg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,65 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,33 (m, 3 H), 5,15 (d, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,06 - 2,84 (m, 3 H), 1,92 - 1,60 (m, 4 H).
- j) Síntesis de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-8-carboxamida (compuesto **P-11**). Se cargó un recipiente de reacción con (4a*S*,13a*R*)-8-bromo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-9,11-diona (**P-10**) (1,4 kg), 2,4-difluorobencilamina (705 g), base de Hunig (1,4 l), dpfp (60 g) y DMSO (12 l). La mezcla se desgasificó con nitrógeno de elevada pureza 4 veces. A esta mezcla se añadió trifluoroacetato de paladio (II) (18 g) en DMSO (2 l). La mezcla se desgasificó de nuevo 3 veces con nitrógeno de elevada pureza y después se purgó 3 veces con CO y se dejó bajo una atmósfera de 45 psi de CO. La mezcla se calentó a 80 °C bajo 45 psi de CO hasta que la reacción resultó completa mediante HPLC (24 h). La mezcla se enfrió hasta la t.a. y se transfirió lentamente a una suspensión helada de cloruro de amonio. La mezcla se filtró y se lavó con agua e isopropanol. El residuo se recrystalizó en isopropanol para proporcionar (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-8-carboxamida (**P-11**) (952 g, 56 %). La recrystalización de las aguas madres en isopropanol produjo una segunda cosecha de cristales del producto deseado en la cantidad de 327 g (19 %). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO - *d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,44 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,56 - 7,07 (m, 8 H), 5,18 (d, 1 H), 5,03 (d, 1 H), 4,62 - 4,54 (m, 4 H), 4,06 - 3,60 (m, 3 H), 3,20 - 2,80 (m, 3 H), 1,93 - 1,60 (m, 4 H).
- k) Síntesis de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-8-carboxamida (compuesto **1a**). Se cargó un recipiente de reacción a presión con (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-11-*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-8-carboxamida (**P-11**) (950 g), 192 g de paladio sobre carbono (50 % de humedad), etanol (9,5 l) e hidróxido de amonio concentrado (124 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno 3 veces y después se colocó bajo 50 psi de hidrógeno hasta que se completó la reacción. La mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno y después se filtró a través de Celita. La torta se extrajo con reflujo de diclorometano y después se filtró de nuevo. Los filtrados combinados se concentraron hasta un volumen pequeño (4 l), se azeotroparon con etanol (28,5 l) hasta un volumen final de 9 l. La suspensión se filtró y se lavó con etanol y se secó para producir (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-8-carboxamida (**1a**) (616 g, 78,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,37 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,41 - 7,05 (m, 3 H), 4,72 - 4,53 (m, 4 H), 4,05(m, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 1,92 - 1,60 (m, 4 H).
- l) Síntesis de la sal sódica de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-8-carboxamida (compuesto **1b**). Un reactor de 12 l equipado con un agitador de cabeza de alto torque y una pala de agitación de 19 mm se cargó con compuesto **1a** (666 g, 1,55 mol) y EtOH (10 l). Mientras se agitaba se añadió una disolución acuosa al 50 % de NaOH (65 g, 87 ml, 1,62 mol, 1,05 eq) durante un periodo de 20 minutos. La mezcla se agitó vigorosamente durante 14 horas y después se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOH (2 x 1,4 l) y después se secó a 40 °C a alto vacío hasta un peso constante, para proporcionar 760 g (97 %) del compuesto **1 b** en forma de un polvo blanquecino. El material

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

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



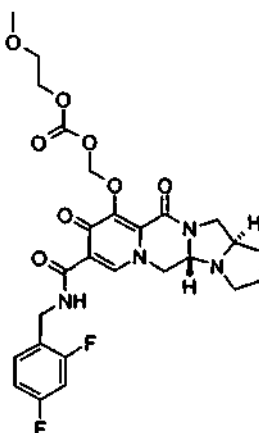
15 a) Metilcarbonato de clorometilo. Se disolvió clorocarbonato de clorometilo (3 ml, 33,7 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C, se añadió gota a gota metanol (1,36 ml, 33,7 mmol), seguido de piridina (2,73 ml, 33,7 mmol) gota a gota. La suspensión de color blanco se agitó a 0 °C y se 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 y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar metilcarbonato de clorometilo en forma de un aceite incoloro transparente. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,72 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H).

20 b) Metilcarbonato de yodometilo. Se disolvió metilcarbonato de clorometilo (2,05 g, 16,46 mmol) 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 de color amarillo 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 para dar metilcarbonato de yodometilo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,92 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

25 c) Metilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il)oxi} metilo. Se suspendieron en agua la sal sódica de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-8-carboxamida (800 mg, 1,77 mmol) y carbonato potásico (733 mg, 5,31 mmol), y se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (600 mg, 1,77 mmol) seguido de diclorometano. La agitación de 5 min dio una disolución bifásica transparente. Se añadió metilcarbonato de yodometilo (815 mg, 3,77 mmol) como una disolución en diclorometano. Después de 1 hora se añadió metilcarbonato de yodometilo adicional y después de varias horas la reacción se diluyó con agua, diclorometano, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de un 1 - 12 % metanol / diclorometano) para dar el compuesto del título. El producto aislado se disolvió en diclorometano, se añadió agua y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida hasta que se produjo precipitación. El líquido acuoso se decantó y el sólido se lavó varias veces con agua. Se añadió diclorometano y los orgánicos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La recristalización en acetato de etilo / hexanos dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,33 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,94 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,81 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,61 - 4,55 (m, 3 H), 4,36 - 4,23 (m, 2 H), 4,00 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,24 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,10 - 1,94 (m, 3 H), 1,72 (m, 1 H).  
35  
40  
45  
ES<sup>+</sup> EM: 519 (M + 1).

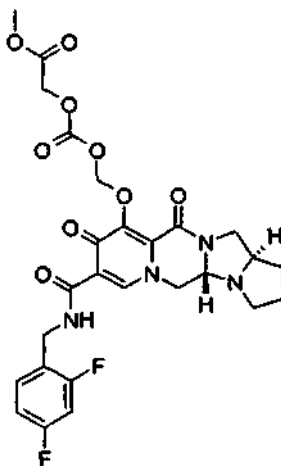
50

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



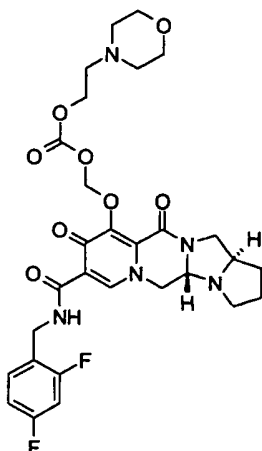
5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(metiloxi)etilcarbonato de yodometilo (92 mg, 0,354 mmol), la sal  
sódica de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-  
a]pirrolo [1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-8-carboxamida (80 mg, 0,177 mmol), carbonato potásico (73 mg, 0,531  
10 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (60 mg, 0,177 mmol), mediante el uso de un proceso similar al descrito  
en el ejemplo 1. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,23 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 5,89 (d, J = 6,4 Hz, 1  
H), 5,78 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,56 - 4,48 (m, 3 H), 4,34 - 4,15 (m, 4 H), 3,86 (m, 1 H), 3,69 - 3,55 (m, 3 H), 3,31 (s,  
H), 3,11 - 2,95 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,04 - 1,84 (m, 3 H), 1,63 (m, 1 H).  
ES<sup>+</sup> EM: 563 (M + 1).

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



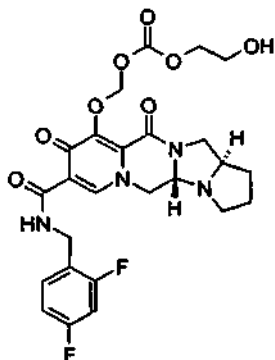
20 El compuesto del título se preparó a partir de {{{(yodometil)oxi} carbonil}oxi)acetato de metilo (exceso), la sal sódica  
de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo  
[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-8-carboxamida (80 mg, 0,177 mmol), carbonato potásico (73 mg, 0,531 mmol) e  
hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (60 mg, 0,177 mmol), mediante el uso de un proceso similar al descrito en el  
ejemplo 1. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,23 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 5,98 (d, J = 6,4 Hz, 1 H),  
25 5,89 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,72 - 4,53 (m, 5 H), 4,28 (m, 2 H), 4,15 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,14 - 3,03  
(m, 2 H), 2,82 (m, 1 H), 2,10 - 1,91 (m, 3 H), 1,68 (m, 1 H).  
ES<sup>+</sup> EM: 577 (M + 1).

Ejemplo 4: sal del ácido fórmico de carbonato de  $\{(4aS,13aR)-8-\{(2,4\text{-difluorofenil)metil}amino\}carbonil\}-9,11\text{-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido}[1,2\text{-a}]\text{pirrolo}[1',2':3,4]\text{imidazo}[1,2\text{-d}]\text{piracin-10-il}oxi\}metil\text{-}(4\text{-morfolinil})\text{etil}$



- 5 a) 4-Nitrofenilcarbonato de clorometilo. Se añadió gota a gota N-metilmorfolina (1,24 ml, 11,24 mmol) a una disolución de 4-nitrofenol (1,56 g, 11,24 mmol) en diclorometano a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de clorocarbonato de clorometilo (1 ml, 11,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con una disolución de ácido cítrico, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 5,82 (s, 2 H).
- 10 b) 4-Nitrofenilcarbonato de yodometilo. Se suspendieron 4-nitrofenilcarbonato de clorometilo (2,61 g, 10,63 mmol), yoduro sódico (2,39 g, 15,94 mmol) en acetona y se calentó durante una noche a 45 °C. La suspensión de color amarillo 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 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 2 H), 7,42 (dd, J = 6,8, 2 Hz, 2 H), 6,06 (s, 2 H).
- 15 c) 4-Nitrofenilcarbonato de  $\{(4aS,13aR)-8-\{(2,4\text{-difluorofenil)metil}amino\}carbonil\}-9,11\text{-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido}[1,2\text{-a}]\text{pirrolo}[1',2':3,4]\text{imidazo}[1,2\text{-d}]\text{piracin-10-il}oxi\}$  metilo. El compuesto del título se preparó a partir de la sal sódica de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-8-carboxamida (500 mg, 1,11 mmol), 3,32 mmol), 4-nitrofenilcarbonato de yodometilo (exceso), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (375 mg, 1,11 mmol) de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa c, para dar una mezcla impura del compuesto del título. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,19 (m, 1H), 8,42 (s, 1 H), 8,24 (m, 2 H), 7,53 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 6,04 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,97 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,63 - 4,50 (m, 3 H), 4,30 - 4,16 (m, 2 H), 3,95 - 3,70 (m, 2 H), 3,15 - 3,03 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,09 - 1,88 (m, 3 H), 1,68 (m, 1 H). ES<sup>+</sup> EM: 626 (M + 1).
- 20 d) Sal del ácido fórmico de 2-(4-morfolinil)etilcarbonato de  $\{(4aS,13aR)-8-\{(2,4\text{-difluorofenil)metil}amino\}carbonil\}-9,11\text{-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido}[1,2\text{-a}]\text{pirrolo}[1',2':3,4]\text{imidazo}[1,2\text{-d}]\text{piracin-10-il}oxi\}$  metilo. El producto preparado según se describió en la etapa (c) anterior (200 mg, 0,320 mmol), 2-(4-morfolinil) etanol (0,04 ml, 0,320 mmol), DMAP (39 mg, 0,228 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,959 mmol) en acetonitrilo se agitaron a reflujo durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con una disolución de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La purificación mediante una HPLC en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de la sal del ácido fórmico. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,23 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,75 (m, 2 H), 5,90 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,78 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,61 - 4,47 (m, 3 H), 4,34 (m, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 3,86 (m, 1 H), 3,73 - 3,64 (m, 5 H), 3,11 - 2,99 (m, 2 H), 2,85 - 2,66 (m, 7 H), 2,07 - 1,82 (m, 3 H), 1,64 (m, 1 H). ES<sup>+</sup> EM: 618 (M + 1).
- 25
- 30
- 35
- 40

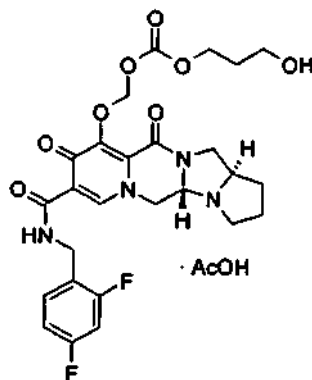
Ejemplo 5: 2-hidroxietilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il}oxi} metilo.



5 a) 2-[(Fenilmetil)oxi]etilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il}oxi} metilo. El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40 % según el ejemplo 1 a partir de la sal sódica de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-8-carboxamida (2,00 g, 4,42 mmol), 2-[(fenilmetil)oxi]etilcarbonato de yodometilo (3,80 g, 11,3 mmol), carbonato potásico (1,83 g, 13,3 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,50 g, 4,42 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,24 (t, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,35 - 7,20 (m, 6 H), 6,83 - 6,71 (m, 2 H), 5,93 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 5,83 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,60 - 4,54 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,47 (dd, J = 10,6, 3,3 Hz, 1 H), 4,40 - 4,29 (m, 2 H), 4,20 - 4,09 (m, 2 H), 3,87 - 3,76 (m, 1 H), 3,71 (t, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,65 - 3,56 (m, 1 H), 3,12 - 3,03 (m, 1 H), 2,98 (dd, J = 12,0, 7,2 Hz, 1 H), 2,81 - 2,72 (m, 1 H), 1,79 - 2,06 (m, 2 H), 1,52 - 1,72 (m, 2 H); ES<sup>+</sup> EM: 639 (M + 1).

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

Ejemplo 6: sal del ácido acético de 3-hidroxipropilcarbonato {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il}oxi} metilo.



35 a) 3-[(Fenilmetil)oxi]propilcarbonato de {{{(4aS,13aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]piracin-10-il}oxi} metilo. El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71 % según el ejemplo 1 a partir de la sal sódica de

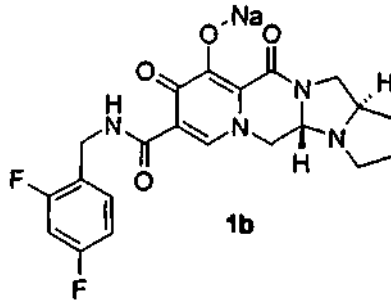
- 5 (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil) metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-8-carboxamida (1,00 g, 2,21 mmol), 2-[(fenilmetil)oxi]propilcarbonato de yodometilo (3,15 g, 9,00 mmol), carbonato potásico (1,92 g, 13,9 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,25 g, 3,68 mmol). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,23 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,36 - 7,21 (m, 6 H), 6,83 - 6,70 (m, 2 H), 5,91 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,64 - 4,39 (m, 5 H), 4,35 - 4,24 (m, 2 H), 4,24 - 4,08 (m, 2 H), 3,91 - 3,76 (m, 1 H), 3,70 - 3,59 (m, 1 H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,16 - 3,04 (m, 1 H), 2,99 (dd, J = 12,0, 7,2 Hz, 1 H), 2,84 - 2,72 (m, 1 H), 2,08 - 1,79 (m, 4 H), 1,69 - 1,53 (m, 2 H); ES<sup>+</sup> EM: 653 (M + 1).
- 10 b) Sal del ácido acético de 3-hidroxi-propilcarbonato de {[ (4a*S*,13a*R*)-8-({[(2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-9,11-dioxo-2,3,4a, 5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]piracin-10-il]oxi} metilo. Una disolución del intermedio de la etapa a (1,02 g, 1,56 mmol) en 50 ml de AcOH / MeOH 1:1 se sometió a una hidrogenación a 55 psi en presencia de 1,0 g de paladio sobre carbono al 10 % (de tipo Degussa). Después de 3 horas el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se eliminó el catalizador mediante filtración a través de celita y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida. Con objeto de eliminar el ácido acético residual, el residuo se disolvió en metanol y se concentró a sequedad dos veces. El sólido resultante se disolvió en un volumen mínimo de metanol y la disolución se agitó con la adición de éter, lo que indujo la formación de un sólido de color marrón claro. La suspensión se agitó a TA durante 2 horas. El sólido se recogió mediante filtración a vacío y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,68 g, 70 %) en forma de un polvo blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,25 - 10,15 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,32 - 7,19 (m, 1 H), 6,80 - 6,68 (m, 2 H), 5,82 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,72 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,72 - 3,71 (m, 9 H), 3,63 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,27 - 2,71 (m, 6 H), 2,18 - 1,60 (m, 6 H); ES<sup>-</sup> EM: 563 (M + 1).
- 15
- 20

#### 25 Ejemplo de Referencia 1 farmacocinética en rata

- 25 Ratas CD macho en ayunas recibieron el compuesto del Ejemplo 2 en forma de una dosis oral en suspensión (5 mg de equivalente parental / kg en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,1 % / Tween-80 al 0,1 %) administrados mediante una aguja de alimentación oral. Se extrajeron muestras sanguíneas (de 0,2 ml cada una) desde una cánula implantada quirúrgicamente en la vena femoral a intervalos temporales durante 24 h después de la administración de la dosis;
- 30 todas las muestras se extrajeron mediante el uso de jeringas tratadas con EDTA. Cada muestra sanguínea se combinó con 0,02 ml de una disolución de inhibidor de la proteasa [ácido e-amino-n-caproico, benzamida HCl y fluoruro de 4-(2-aminoetil) bencensulfonilo HCl en agua] para inhibir la conversión *ex vivo* del profármaco en el parental, se agitaron vorticialmente para mezclar y se centrifugaron (4.000 x g, 4° C, 20 min) para recoger el plasma. Las concentraciones del profármaco y del parental en las muestras de plasma se cuantificaron mediante un análisis por CL/EM/EM. El área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo se estimó mediante el uso de procedimientos de análisis no compartimentales (WinNonlin Professional 4.1)
- 35

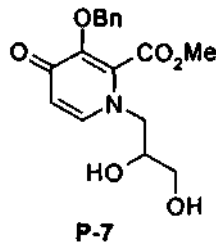
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 1 b

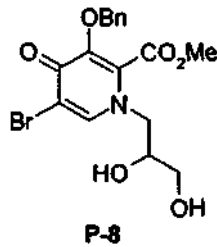


5 que comprende las etapas de:

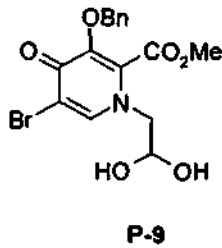
a) bromar un compuesto de fórmula P-7



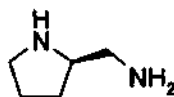
10 para formar un compuesto de fórmula P-8



b) tratar el compuesto de fórmula P-8 con NaIO<sub>4</sub> para formar un compuesto de fórmula P-9

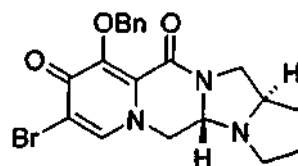


15 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula P-9 con [(2R)-pirrolidinilmetil] amina de fórmula



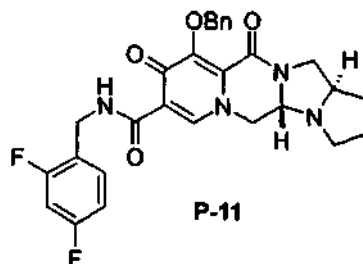
20 para formar un compuesto de fórmula P-10





**P-10**

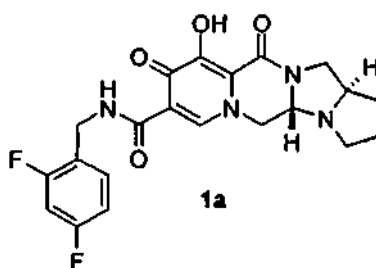
d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula P-10 con 2,4-difluorobencilamina para formar un compuesto de fórmula P-11



**P-11**

5

e) tratar el compuesto de P-11 con paladio sobre carbono e hidróxido de amonio para formar un compuesto de fórmula 1a



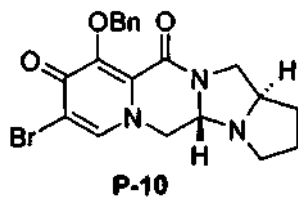
**1a**

10

f) tratar un compuesto de fórmula 1 a con NaOH y etanol para formar un compuesto de fórmula 1 b.

2. Un compuesto de fórmula P-10

15



**P-10**

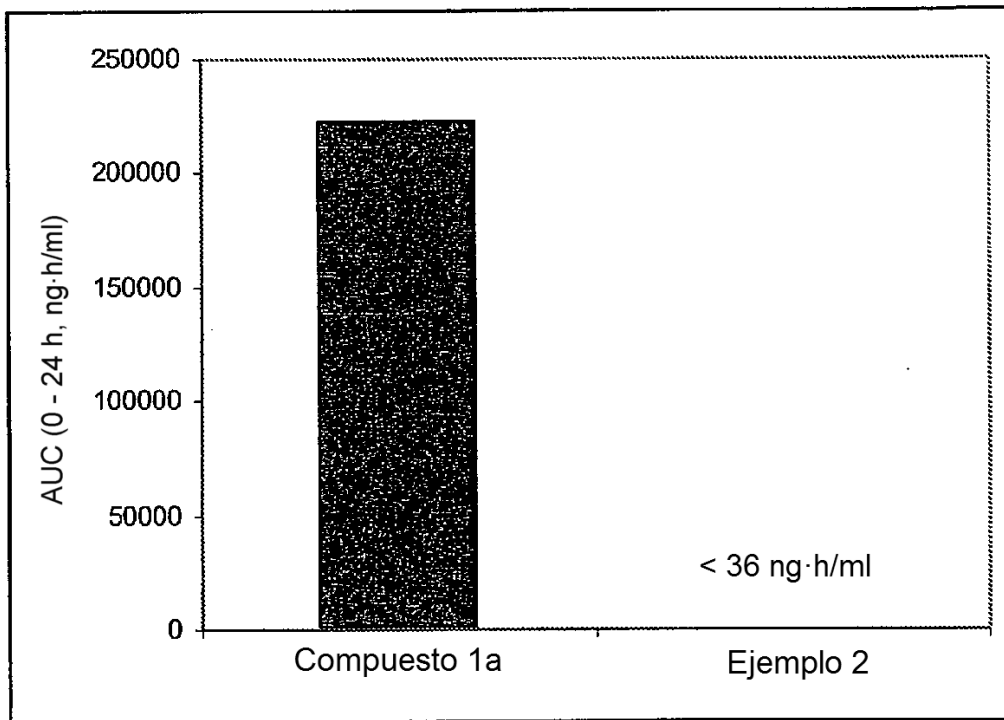


FIG 1