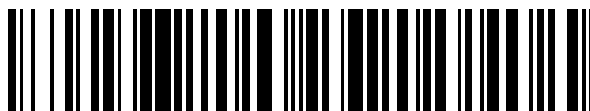


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 452**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 309/40 (2006.01)

C07D 211/86 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 09800991 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2320909**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

25.07.2008 US 83621 P

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

04.03.2016

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE COMPANY (50.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centerville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, 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 2 562 452 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos químicos

5 **Antecedentes de la invención**

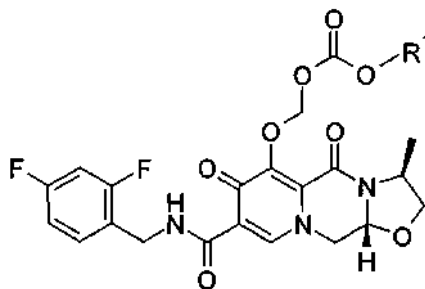
El virus de la inmunodeficiencia humana ("VIH") es el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ("SIDA"), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, particularmente de los linfocitos T CD4+, con la consiguiente susceptibilidad a infecciones oportunistas, y su complejo relacionado con el SIDA ("ARC") precursor, 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 las células infectadas. Tales compuestos son útiles en la prevención o el tratamiento de infección por VIH en seres humanos.

Una etapa requerida en la replicación del VIH en los linfocitos T humanos es la inserción mediante integrasa codificada viralmente de ADN proviral en el genoma de la célula hospedadora. Se cree que la integración está mediada por integrasa en un proceso que implica ensamblado de un complejo de nucleoproteína estable con las secuencias de ADN viral, escisión de dos nucleótidos del extremo 3' terminal del ADN proviral lineal y unión covalente del OH terminal 3' liberado del ADN proviral en un corte gradual realizado en el sitio diana del hospedador. La síntesis para la reparación del hueco resultante se puede conseguir mediante enzimas celulares.

Existe la necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. La integrasa del VIH es una diana atractiva para el descubrimiento de nuevos compuestos terapéuticos debido a su importante papel en las infecciones virales, particularmente en las infecciones por VIH. Se divulgan inhibidores de integrasa en el documento de Patente WO2006/116724. Los compuestos de la presente invención se diseñan para suministrar agentes terapéuticos activos.

30 **Sumario de la invención**

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



(I)

35

donde:

- 40 R¹ es alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀ o LR²;
 L es alquileno;
 R² es
- 45 a) hidroxilo;
 b) alcoxi;
 c) OR³ donde R³ es P(O)(OH)₂, alcoxi, o alquilen-alcoxi;
 d) heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo o alquilo C₁-C₈;
 e) C(O)OR⁴ donde R⁴ es H, alquilo C₁-C₈, o XR⁵ donde X es alquileno y R⁵ es arilo C₆-C₁₀, heterociclilo, o NR⁶R⁷ donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈;
 f) NR⁶R⁷;
 50 g) C(O)NR⁸R⁹ donde R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y XR⁵; o
 h) C(O)R¹⁰ donde R¹⁰ es heterociclilo opcionalmente sustituido con XR¹¹ donde R¹¹ es heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

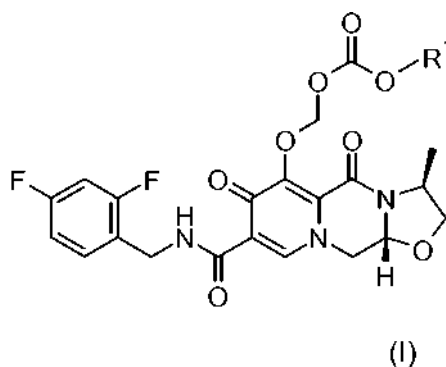
Breve descripción de las figuras

Figura 1: concentraciones en plasma de (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida (compuesto 1a del Esquema 2) y un profármaco, Ejemplo 12.

Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye los compuestos de Fórmula (I), útiles en el suministro de agentes terapéuticos para tratar o prevenir infecciones virales, particularmente infecciones por VIH, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de Fórmula (I).

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



donde:

R¹ es alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀ o LR²;
L es alquileno;
R² es

a) hidroxilo;

b) alcoxi;

c) OR³ donde R³ es P(O)(OH)₂, alcoxi, o alquilen-alcoxi;

d) heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo o alquilo C₁-C₈;

e) C(O)OR⁴ donde R⁴ es H, alquilo C₁-C₈, o XR⁵ donde X es alquileno y R⁵ es arilo C₆-C₁₀, heterociclilo, o NR⁶R⁷ donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈;

f) NR⁶R⁷;

g) C(O)NR⁸R⁹ donde R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y XR⁵; o

h) C(O)R¹⁰ donde R¹⁰ es heterociclilo opcionalmente sustituido con XR¹¹ donde R¹¹ es heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R¹ es LR² donde R² es OR³ o C(O)OR⁴.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R¹ es LR² donde R² es OR³ o C(O)OR⁴ donde R³ es P(O)(OH)₂ y R⁴ es XR⁵ donde X es alquileno y R⁵ es arilo C₆-10.

La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

carbonato de
 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y metilo;

carbonato de
 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(metiloxi)etilo;

carbonato de
 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 1-metiletilo;

carbonato de
 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etilo;

- carbonato de
 5 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-hidroxi-etilo;
 carbonato de
 10 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(fosfonooxi)etilo;
 carbonato de
 15 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 3-hidroxi-propilo;
 carbonato de
 20 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 3-(fosfonooxi)propilo;
 carbonato de
 25 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-piridinilmetilo;
 carbonato de
 30 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etilo;
 carbonato de
 35 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(4-morfolinil)etilo;
 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi]acetato de fenilmetilo;
 ácido
 40 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi]acético;
 carbonato de
 45 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(dimetilamino)etilo;
 carbonato de
 50 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-oxo-2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]etilo;
 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi]acetato de metilo;
 carbonato de
 55 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-oxo-2-[(2-piridinilmetil)amino]etilo;
 carbonato de
 60 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(4-metil-1-piperazinil)etilo;
 carbonato de
 65 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-oxoetilo;
 carbonato de
 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-2-oxoetilo;
 carbonato de
 50 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-oxoetilo;
 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi]acetato de 2-piridinilmetilo;
 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi]acetato de 2-(4-morfolinil)etilo;
 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi]acetato de 2-(dimetilamino)etilo;
 carbonato de
 60 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 4-nitrofenilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 60 La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- sal monosódica de carbonato de
 65 {{{(3S, 11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(fosfonooxi)etilo;
 sal monosódica de carbonato de

5 CC(=O)Nc1ccc2c(c1)ncn2C(=O)N-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 3-(fosfonooxi)propilo; y acetato carbonato de CC(=O)Nc1ccc2c(c1)ncn2C(=O)N-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(4-morfolinil)etilo.

10 El término "alquilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Algunos ejemplos de radical es 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.

15 El término "alquileo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente de uno a doce átomos de carbono, a menos que se defina otra cosa. Algunos ejemplos de "alquileo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno y similares.

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

25 El término "arilo" solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un resto aromático carbocíclico (tal como fenilo o naftilo) que contiene el número especificado de átomos de carbono, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono. Algunos ejemplos de radical es arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique la cosa, el término "arilo" también incluye todos los posibles isómeros posicionales de un radical hidrocarburo aromático, tal 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 radical es arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluorenilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares.

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

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

Una combinación de sustituyentes o variables es permisible solo si tal combinación da como resultado un compuesto

estable o químicamente factible.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras presentadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico. Por lo tanto, se incluyen expresamente dentro del alcance de la invención racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereoisómeros individuales de los presentes compuestos. Aunque los compuestos específicos que se muestran a modo de ejemplo en el presente documento se pueden representar en una configuración estereoquímica particular, también se prevén los compuestos que tienen cualquier estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o las mezclas de las mismas.

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

Será evidente para el experto en la materia que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas. La totalidad de tales formas tautoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance del invención. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquier tautómero pretende incluir al otro.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en el tratamiento de una infección por virus, por ejemplo una infección por VIH, en un paciente, ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al alivio de síntomas de un trastorno particular en un paciente, o a la mejora de una medida verificable asociada a un trastorno particular, y puede incluir la supresión de la reaparición de síntomas en un paciente asintomático tal como un paciente en el que se ha vuelto latente una infección viral. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz en la prevención de una infección por virus, por ejemplo una infección por VIH, o la prevención de la aparición de síntomas de tal infección, en un paciente. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

La expresión "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que se puede administrar 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 en la dosis suficiente para suministrar una cantidad terapéutica de un agente antiviral.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al alivio de síntomas de un trastorno particular en un paciente, o a la mejora de una medida verificable asociada a un trastorno particular, y puede incluir la supresión de la reaparición de síntomas en un paciente asintomático tal como un paciente en el que se ha vuelto latente la infección viral. Tratamiento incluye profilaxis, que se refiere a prevenir una enfermedad o afección o prevenir la aparición de síntomas de tal enfermedad o afección, en un paciente. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un paciente, un animal o una muestra biológica. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuada para ensayo *in vitro*; material 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 que derivan 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, p-toluenosulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Se pueden emplear otros ácidos, tales como ácido oxálico, aunque no sean farmacéuticamente aceptables, 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 farmacéuticamente aceptables.

Algunas sales que derivan de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio, NW_4^+ (donde W es alquilo C_{1-4}) y otras sales de amina. Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos acético, láctico, tartárico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico 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 en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ , y NW_4^+ (donde W es un grupo alquilo C_{1-4}). Las sales preferentes incluyen sodio, calcio, potasio, y clorhidrato.

Un experto en la materia puede preparar otros compuestos de la presente invención siguiendo las enseñanzas de la memoria descriptiva junto con su conocimiento en la técnica usando reactivos que se sintetizan fácilmente o están disponibles en el mercado.

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

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

15 Los compuestos de la presente invención son útiles como profármacos para suministrar compuestos terapéuticos, por ejemplo los compuestos que se divulgan en el documento de Patente WO2006/116764, que se ha demostrado que tienen actividad inhibidora de integrasa de VIH. También se describen métodos de tratamiento o prevención de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH, en una muestra biológica que comprenden poner en contacto la muestra biológica con los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se describen métodos de tratamiento o prevención de una infección viral, por ejemplo, una infección por VIH, en un ser humano que comprenden administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

30 La presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la invención para su uso en terapia médica, por ejemplo para el tratamiento o la profilaxis de una infección viral, por ejemplo una infección por VIH y las afecciones asociadas. Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para el tratamiento de SIDA y afecciones clínicas relacionadas tales como complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), sarcoma de Kaposi, púrpura trombocitopénica, afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA tales como complejo de demencia por SIDA, esclerosis múltiple o paraparesia tropical, afecciones anti-anticuerpo de VIH positivo y VIH positivo, incluyendo tales afecciones en pacientes asintomáticos.

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

50 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 al VIH, por ejemplo sarcoma de Kaposi.

55 En el presente documento, la referencia al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones, trastornos e infecciones establecidas y síntomas de los mismos. Los compuestos anteriores de acuerdo con la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las infecciones o afecciones anteriores. Las terapias de combinación comprenden la administración de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente farmacéuticamente activo. El ingrediente o ingredientes activos y los agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar simultáneamente (es decir, concurrentemente) en composiciones farmacéuticas iguales o diferentes o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del ingrediente o ingredientes activos y del agente o agentes farmacéuticamente activos y la sincronización relativa de la administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

60 Algunos ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen:

65 inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todovir, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvicitabina, y agentes similares;

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

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

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

inhibidores de integrasa tales como L-870.810, raltegravir y agentes similares;

10 inhibidores de gemación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; e

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

15 La presente invención incluye además un compuesto para su uso de acuerdo con la invención como se ha definido anteriormente que se administra con otro agente terapéutico, tal como los que se han definido anteriormente en el presente documento.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con un agente conocido por inhibir o reducir el metabolismo de los compuestos, por ejemplo ritonavir. Por lo tanto, un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad como se ha descrito anteriormente en el presente documento puede comprender la administración de un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor metabólico. La combinación se puede administrar simultánea o secuencialmente.

25 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 (por ejemplo, un ser humano) por día, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día. A menos que se indique otra cosa, todos los pesos de ingrediente activo se calculan como el compuesto precursor de fórmula (I), para las sales o los ésteres del mismo los pesos aumentarían proporcionalmente. La dosis deseada puede estar presente en forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. En algunos casos, la dosis deseada se puede administrar en días alternativos. Estas subdosis se pueden administrar en forma de dosificación unitaria que contiene, por ejemplo, de 1 a 1000 mg o de 20 a 500 mg, o de 10 a 500 mg, o de 1 a 400 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

30 Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferente presentarlo en forma de 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 para el mismo y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cada vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el paciente.

35 Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, e intravítrea). Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de poner en contacto los ingredientes activos con el vehículo, que constituyen uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo en contacto uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

40 Una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente en el presente documento puede comprender un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente terapéutico presentados separadamente entre sí en forma de un kit de partes.

45 Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica se pueden presentar en forma de parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Tales parches contienen adecuadamente el compuesto activo 1) en una solución acuosa opcionalmente tamponada o 2) disuelto y disperso en un adhesivo o 3) disperso en un polímero. Una concentración adecuada de compuesto activo es de aproximadamente un 1% a un 25%, preferentemente aproximadamente de un 3% a un 15%. En una posibilidad particular, el compuesto activo se puede suministrar desde el parche mediante electrotransporte e iontoforesis como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas, comprimidos encapsulados, obleas o comprimidos que contienen cada una, una cantidad determinada de los ingredientes activos; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o 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 se puede presentar en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada de los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante (por ejemplo povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada) tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente y se pueden formular de modo que proporcionen liberación lenta o controlada de los ingredientes activos de los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos se pueden proporcionar opcionalmente con un revestimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden los ingredientes activos en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones. Las composiciones farmacéuticas pueden contener además del ingrediente activo vehículos tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las composiciones farmacéuticas para administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con un vehículo adecuado que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato u otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios se pueden conformar convenientemente por mezcla de la combinación activa con el vehículo o vehículos ablandados o fundidos, seguido de enfriamiento y conformado en moldes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la composición farmacéutica isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes; y liposomas u otros sistemas de micropartículas que se diseñan para dirigir el compuesto a componentes de la sangre o a uno o más órganos. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en recipientes cerrados herméticamente de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas o viales, y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelación (liofilización) que requieren solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

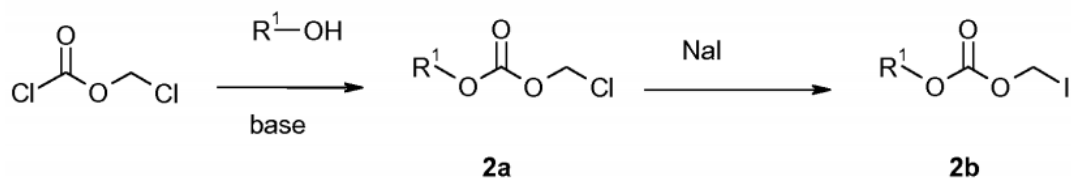
Las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria incluyen las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria de los ingredientes activos, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma.

Se debería entender que además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir otros agentes habituales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición farmacéutica en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral puede incluir además agentes tales como edulcorantes, espesantes y agentes aromatizantes.

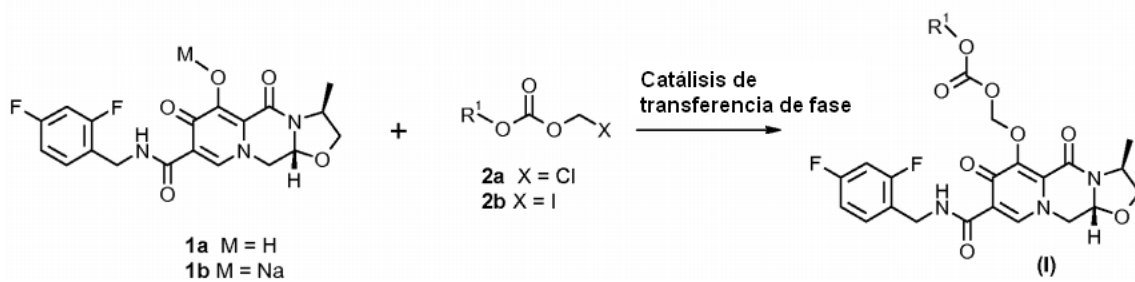
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos que usan materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, es posible hacer uso de variantes que conocen los expertos habituales en la materia.

Se puede preparar (3S, 11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazololo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo los métodos que se divulgan en el documento de Patente WO2006/116724.

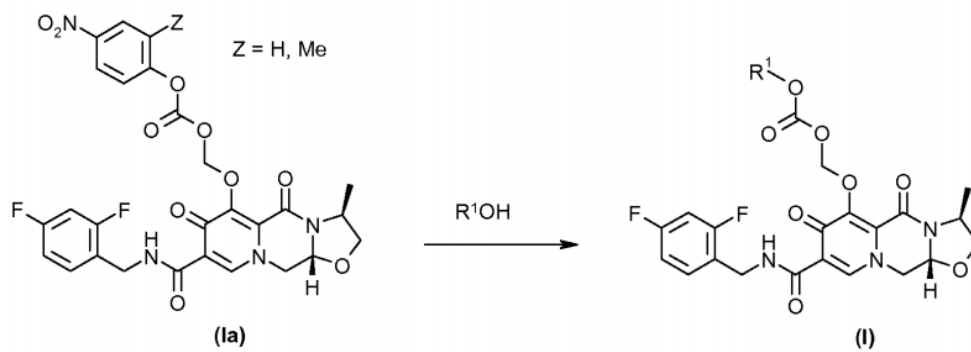
Esquema 1



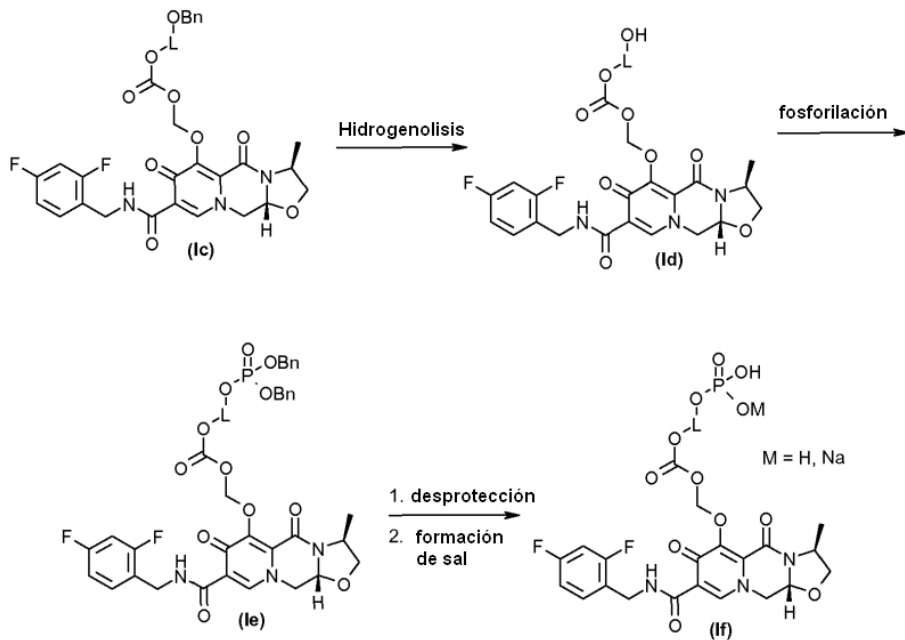
Esquema 2



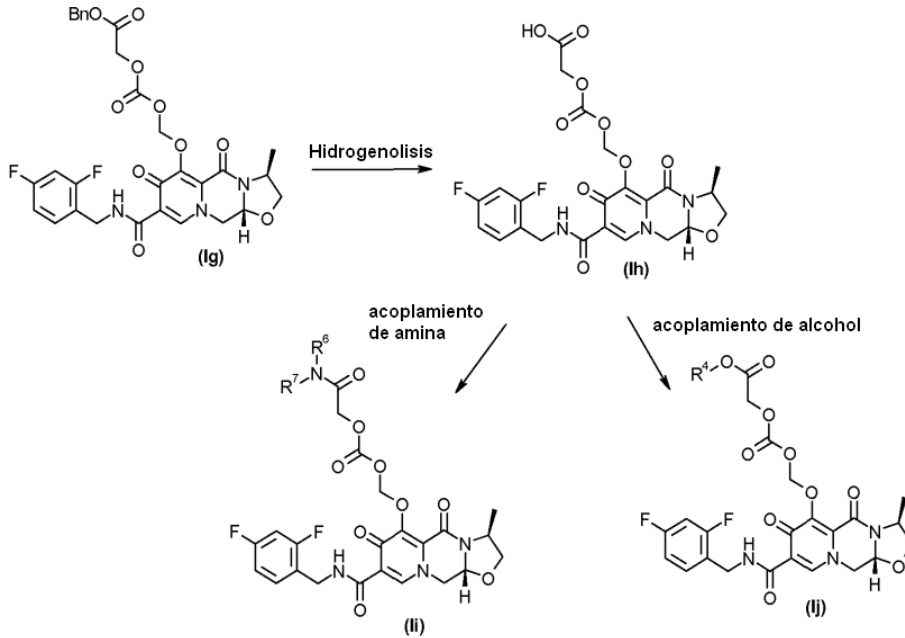
Esquema 3



Esquema 4



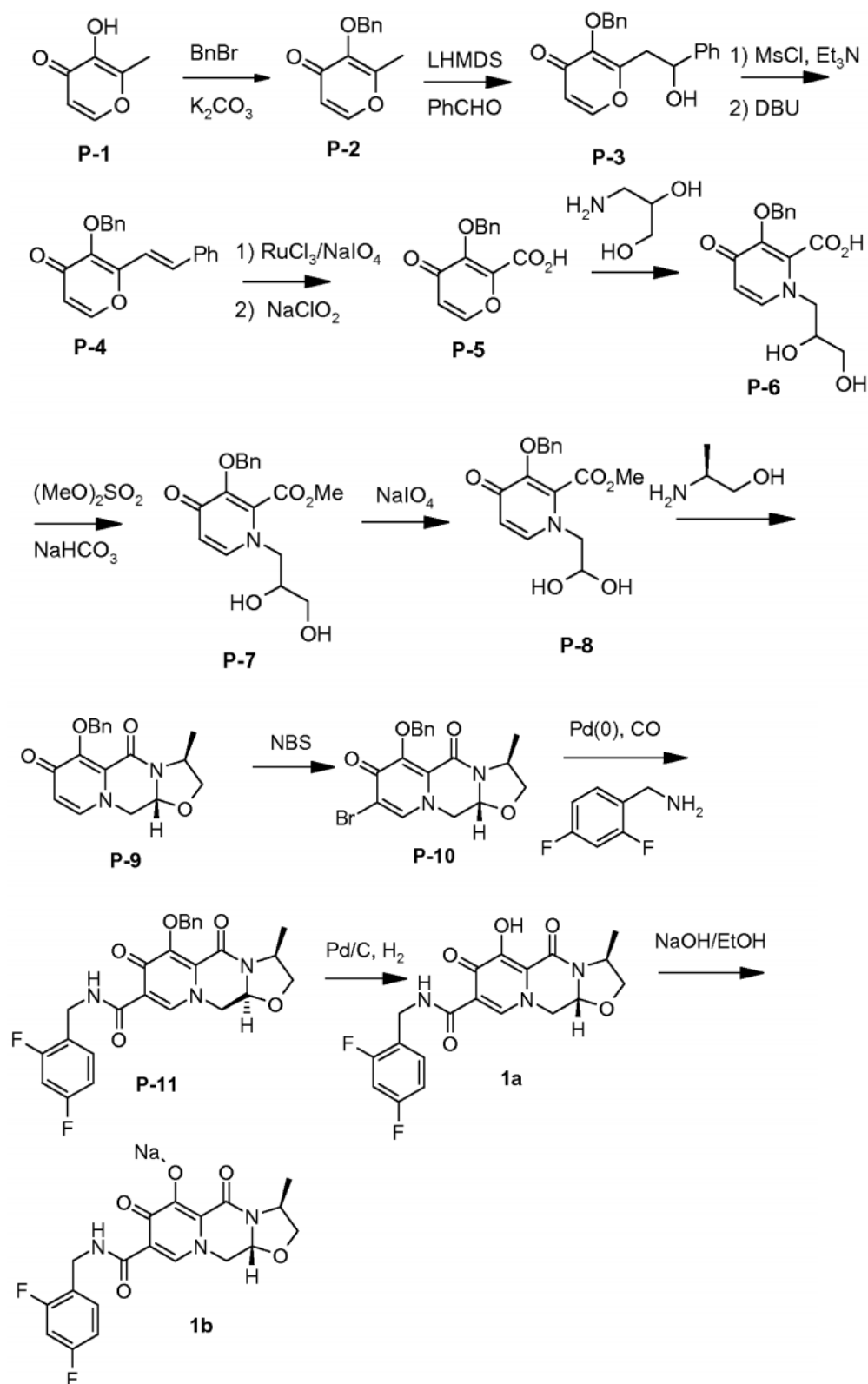
Esquema 5



- 5 Se pretende que los siguientes ejemplos sean únicamente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna manera.

Preparación 1: sal sódica de (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida (compuesto 1b, esquema 2)

10



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

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 en bruto **P-2** se añadieron 5,88 l de THF y la solución se enfrió a -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 solución del compuesto **2** a -60 °C. A continuación, se añadió una solución de 509 g de benzaldehído (1,2 eq) en 800 ml de THF a -60 °C y la mezcla de reacción se dejó envejecer a -60 °C durante 1 h. La solución de THF se vertió en una mezcla de 1,21 l de HCl conc., 8,14 l de agua en hielo y 4,52 l de EtOAc a menos de 2 °C. La fase orgánica se lavó con 2,71 l de solución salina saturada (dos veces) y la fase acuosa se extrajo con 3,98 l de EtOAc. Las fases 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, lavado con 0,90 l de tolueno frío y secado proporcionó 955 g del compuesto **P-3** (74 % de rendimiento a partir del compuesto **P-1**) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,5-7,2 (m, 10H), 6,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 5,16 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 5,09 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 1 H), 3,01 (dd, J = 9,0, 14,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 4,8, 14,1 Hz, 1H).

c) Síntesis de 2-[(E)-2-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 Et₃N(1,5 eq) y 408 g de cloruro de metanosulfonilo (1,3 eq) a menos de 30 °C. Después de la confirmación de la desaparición del compuesto **P-3**, se añadieron a la mezcla de reacción 440 ml de NMP y 1167 g de DBU (2,8 eq) a menos de 30 °C y la mezcla de reacción se dejó envejecer durante 30 min. La mezcla se neutralizó con 1,76 l de ácido sulfúrico al 16 % y la fase orgánica se lavó con 1,76 l de Na₂SO₃ ac. al 2 %. Después de la concentración de la fase 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 con un baño de hielo. La filtración, lavado con 1,77 l de hexano y secado proporcionaron 780 g del compuesto **P-4** (94 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,50-7,25 (m, 10H), 7,22 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 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 RuCl₃·nH₂O (0,02 eq) en 2,47 l de MeCN, 2,47 l de EtOAc y 2,47 l de H₂O se añadieron 2310 g de NaIO₄ (4,0 eq) a menos de 25 °C. Después del envejecimiento durante 1 h, se añadieron 733 g de NaClO₂ (3,0 eq) a la mezcla a menos de 25 °C. Después de envejecimiento durante 1 h, el precipitado se filtró y se lavó con 8,22 l de EtOAc. Ha filtrado, se añadieron 1,64 l de Na₂S₂O₃ ac. al 50 %, 822 ml de H₂O y 630 ml de HCl conc. La fase acuosa se extrajo con 4,11 l de EtOAc y las fases 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, lavado con 1 l de tolueno y secado proporcionaron 372 g del compuesto **P-5** (56 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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, 1H), 5,6 (s a, 1H), 5,31 (s, 2H).

e) Síntesis de ácido 1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxílico (compuesto **P-6**). Una mezcla de 509 g del compuesto **P-5** (1,0 eq) y 407 g de 3-amino-propano-1,2-diol (2,5 eq) en 1,53 l de EtOH se agitó a 65 °C durante 1 h y a 80 °C durante 6 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de la adición de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq) en 200 ml de EtOH, la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de la refrigeración y la adición de 509 ml de H₂O, la mezcla se concentró. Al residuo, se añadieron 2,54 l de H₂O y 2,54 l de AcOEt. Después de la separación, la fase acuosa se lavó con 1,02 l de EtOAc. A la fase acuosa, se añadieron 2,03 l de ácido sulfúrico al 12 % a menos de 12 °C para dar un cristal del compuesto **P-6**. La filtración, lavado con 1,53 l de H₂O fría y secado proporcionaron 576 g del compuesto **P-6** (83 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 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, 1 H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 4,2, 10,8 Hz, 1 H), 3,27 (dd, J = 6,0, 10,8 Hz, 1 H).

f) Síntesis de 1-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato de metilo (compuesto **P-7**). A una suspensión de 576 g del compuesto **P-6** (1,0 eq; que contenía un 5,8 % de H₂O) en 2,88 l de NMP se añadieron 431 g de NaHCO₃ (3,0 eq) y 160 ml de yoduro de metilo (1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de refrigeración a 5 °C, se añadieron a la mezcla 1,71 l de HCl 2 N y 1,15 l de NaCl ac. al 20 % a menos de 10 °C para dar un cristal del compuesto **7**. La filtración, lavado con 1,73 l de H₂O y secado proporcionaron 507 g del compuesto **P-7** (89 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 2,4, 14,1 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 9,0, 14,4 Hz, 1 H), 3,65-3,50 (m, 1 H), 3,40-3,28 (m, 1 H), 3,26-3,14 (m, 1 H).

g) Síntesis de 1-(2,2-dihidroxietil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)oxi]-1,4-dihidro-2-piridinacarboxilato 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 h. Después de la adición de 1,52 l de Na₂S₂O₃ ac. al 10 %, la mezcla se concentró y se enfrió a 10 °C. La filtración, lavado con H₂O y secado proporcionaron 386 g del compuesto **P-8** (80 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 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

(3S,11aR)-3-metil-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,11,11a-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-5,7-diona (compuesto **P-9**). Después de la disolución de una mezcla de 320 g del compuesto **P-8** (1,0 eq) en 3,20 l de MeOH por calentamiento, la solución se concentró. Al residuo, se añadieron 1,66 l de MeCN, 5,72 ml de AcOH (0,1 eq) y 82,6 g de (S)-2-amino-propan-1-ol (1,1 eq) y la mezcla se calentó a 70 °C, se agitó a 70 °C durante 4 h y se concentró. Al residuo, se añadieron 1,67 l de 2-propanol y la mezcla se concentró (dos veces). Después de la refrigeración del residuo, la filtración, lavado con 500 ml de 2-propanol frío y secado proporcionaron 167 g del compuesto **P-9** (52 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,55 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 4H), 6,53 (d, $J = 7,2$, 1 H), 5,46 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 5,23 (d, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 5,20 (dd, $J = 3,9$, 9,6 Hz, 1 H), 4,46-4,34 (m, 1 H), 4,31 (dd, $J = 6,6$, 8,7 Hz, 1 H), 4,14 (dd, $J = 3,9$, 12,3 Hz, 1 H), 3,79 (dd, $J = 9,9$, 12,3 Hz, 1 H), 3,62 (dd, $J = 6,9$, 8,7 Hz, 1 H), 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

i) Síntesis de

(3S,11aR)-8-bromo-3-metil-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,11,11a-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-5,7-diona (compuesto **P-10**). A una suspensión de 156 g del compuesto **P-9** (1,0 eq) en 780 ml de NMP se añadieron 93,6 g de NBS (1,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,2 h. La mezcla de reacción se añadió a 3,12 l de H₂O. La filtración, lavado con 8,0 l de H₂O y secado proporcionaron 163 g del compuesto **P-10** (84 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 3H), 5,34 (dd, $J = 3,6$, 9,9 Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 4,53 (dd, $J = 3,6$, 12,0 Hz, 1 H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,99 (dd, $J = 9,9$, 11,7 Hz, 1 H), 3,64 (dd, $J = 5,7$, 8,1 Hz, 1 H), 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

j) Síntesis de (3S,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida (compuesto **P-11**). En atmósfera de monóxido de carbono, una mezcla de 163 g del compuesto **P-10** (1,0 eq), 163 ml de *i*-Pr₂NEt (2,5 eq), 68,4 ml de 2,4-difluorobencilamina (1,5 eq) y 22,5 g de Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq) en 816 ml de DMSO se agitó a 90 °C durante 7 h.

Después de la refrigeración, retirada del precipitado, lavado con 50 ml de DMSO y adición de 11,3 g de Pd(PPh₃)₄ (0,025 eq), la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h de nuevo en atmósfera de monóxido de carbono. Después de la refrigeración, retirada del precipitado y adición de 2,0 l de AcOEt y 2,0 l de H₂O, la fase orgánica se lavó con 1,0 l de HCl ac. 1 N y 1,0 l de H₂O (dos veces) y la fase acuosa se extrajo con 1,0 l de AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron. La cromatografía en columna sobre gel de sílice del residuo proporcionó 184 g del compuesto **P-11** (96 % de rendimiento) en forma de una espuma. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75-7,25 (m, 7H), 6,90-6,70 (m, 2H), 5,43 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 3,9$, 9,9 Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,50-4,25 (m, 3H), 3,86 (dd, $J = 9,9$, 12,3 Hz, 1 H), 3,66 (dd, $J = 6,9$, 8,4 Hz, 1 H), 1,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

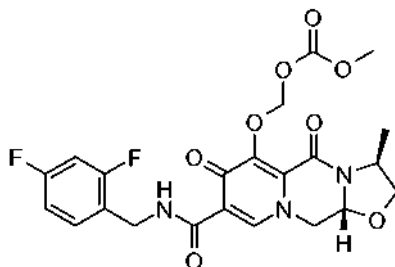
k) Síntesis de

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida (compuesto **1a**). En atmósfera de hidrógeno, una mezcla de 184 g del compuesto **P-11** (1,0 eq) y 36,8 g de Pd-C al 10 % en 3,31 l de THF y 0,37 l de MeOH se agitó durante 3 h. Después de la filtración del precipitado (Pd-C), el lavado con THF/MeOH (9/1) y la adición de 36,8 g de Pd-C al 10 %, la mezcla se agitó durante 20 min en atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración del precipitado (Pd-C) y el lavado con THF/Me-OH (9/1), el filtrado se concentró. Después de añadir 200 ml de AcOEt al residuo, la filtración proporcionó un sólido en bruto del compuesto **1a**. Los precipitados se combinaron y se extrajeron con 4,0 l de CHCl₃/MeOH (5/1). Después de la concentración de la solución de CHCl₃/MeOH y la adición de 250 ml de AcOEt al residuo, la filtración proporcionó un sólido en bruto del compuesto **1a**. Los sólidos en bruto se combinaron y se disolvieron en 8,2 l de MeCN/H₂O (9/1) por calentamiento. Después de la filtración, el filtrado se concentró. Al residuo, se añadieron 1,5 l de EtOH y la mezcla se concentró (tres veces). Después de la refrigeración del residuo, la filtración y el secado proporcionaron 132 g del compuesto **1a** (88 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (s a, 1 H), 10,31 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1 H), 7,40 (td, $J = 8,6$, 6,9 Hz, 1 H), 7,24 (ddd, $J = 2,6$, 9,4, 10,6, 1 H), 7,11-7,01 (m, 1H), 5,39 (dd, $J = 4,1$, 10,4 Hz, 1H), 4,89 (dd, $J = 4,2$, 12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,40 (dd, $J = 6,8$, 8,6 Hz, 1 H), 4,36-4,22 (m, 1 H), 4,00 (dd, $J = 10,2$, 12,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 6,7$, 8,6 Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

l) Síntesis de sal sódica de

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida (compuesto **1b**). Después de la disolución de 16,0 g del compuesto **1a** (1,0 eq) en 2,56 l de EtOH y 0,64 l de H₂O por calentamiento, seguido de filtración, se añadieron 39 ml de NaOH ac. 1 N (1,0 eq) a la solución a 75 °C. La solución se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. La filtración, lavado con 80 ml de EtOH y secado proporcionaron 13,5 g del compuesto **1b** (80 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1 H), 5,21 (dd, $J = 3,8$, 10,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, $J = 3,8$, 12,1 Hz, 1 H), 4,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,75 (dd, $J = 10,0$, 12,1 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 1: carbonato de
(((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y metilo



5

a) Carbonato de clorometilo y metilo. Se disolvió clorurocarbonato de clorometilo (3 ml, 33,7 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota metanol (1,36 ml, 33,7 mmol), seguido de piridina (2,73 ml, 33,7 mmol) gota a gota. La suspensión de color blanco se agitó a 0 °C y se dejó calentar a 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, solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar carbonato de clorometilo y metilo en forma de un aceite incoloro transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,72 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H).

10

b) Carbonato de yodometilo y metilo. Se disolvió carbonato de clorometilo y metilo (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 a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y tiosulfato sódico acuoso, se extrajo con diclorometano, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar carbonato de yodometilo y metilo en forma de un aceite de color amarillo transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,92 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

15

20

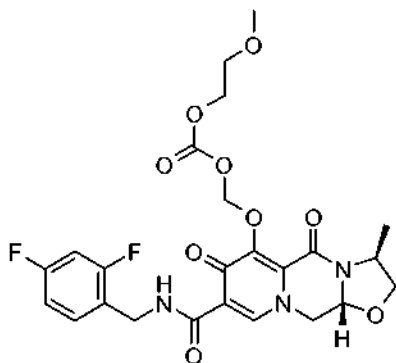
c) Carbonato de
 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y metilo. Se suspendieron **1b** (30 mg, 0,070 mmol) y carbonato potásico (29 mg, 0,209 mmol) en agua y se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (24 mg, 0,070 mmol) seguido de diclorometano. La agitación durante 5 min proporcionó una solución bifásica transparente. Se añadió carbonato de yodometilo y metilo (19,5 mg, 0,091 mmol) en forma de una solución en diclorometano. La agitación durante 3 horas proporcionó la reacción completa. La reacción se diluyó con agua, diclorometano, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico, solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de 1-12 % de metanol/ diclorometano) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,21 (m, 1 H), 8,44, (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,88 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,79 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 4,49 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4,43-4,32 (m, 3 H), 3,92 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,67 (m, 1 H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). ES⁻ EM: 494 (M+1).

25

30

Ejemplo 2: carbonato de
(((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y 2-(metiloxi)etilo

35

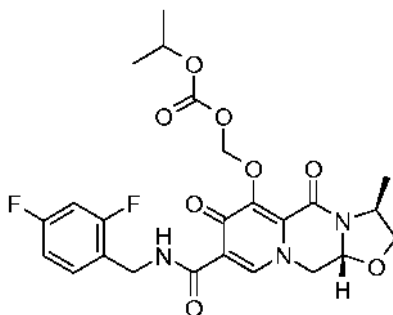


40

El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de yodometilo y 2-(metiloxi)etilo (122 mg, 0,468 mmol), **1b** (50 mg, 0,117 mmol), carbonato potásico (48 mg, 0,351 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (40 mg, 0,117 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,20 (m, 1 H), 8,42

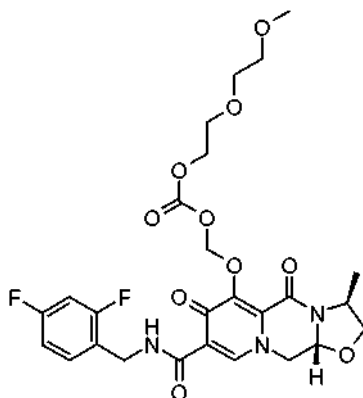
(s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,30 (dd, $J = 10, 4$ Hz, 1 H), 4,59 (m, 2 H), 4,43-4,29 (m, 5 H), 3,92 (m, 3 H), 3,70-3,61 (m, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 1,40 (d, $J = 6$ Hz, 3 H). ES⁺ EM: 538 (M+1).

5 **Ejemplo 3:** carbonato de
 5 (((3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenilmetil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pi
rido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y 1-metiletilo



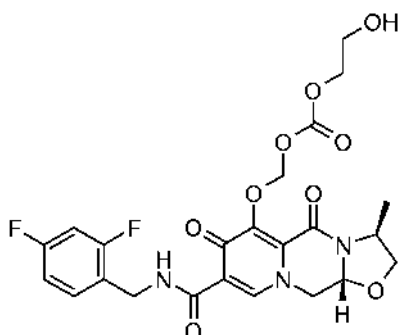
10 El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de yodometilo y 1-metiletilo (140 mg, 0,574 mmol), **1b** (50 mg, 0,117 mmol), carbonato potásico (48 mg, 0,351 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (40 mg, 0,117 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,29 (m, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 5,27 (dd, $J = 9,6, 3,6$ Hz, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 4,56 (m, 2 H), 4,40-4,29 (m, 3 H), 3,89 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H) 1,26 (m, 6 H). ES⁺ EM: 522 (M+1).

15 **Ejemplo 4:** carbonato de
 15 (((3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-d]pi
rido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y 2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etilo



20 El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de yodometilo y 2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etilo (57 mg, 0,187 mmol), **1b** (40 mg, 0,094 mmol), carbonato potásico (39 mg, 0,281 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (32 mg, 0,094 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,21 (m, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,81 (m, 2 H), 5,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,30 (dd, $J = 10, 3,6$ Hz, 1 H), 4,59 (m, 2 H), 4,43-4,27 (m, 5 H), 3,93 (m, 1 H), 3,77-3,61 (m, 5 H), 3,52 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 1,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H). ES⁺ EM: 582 (M+1).

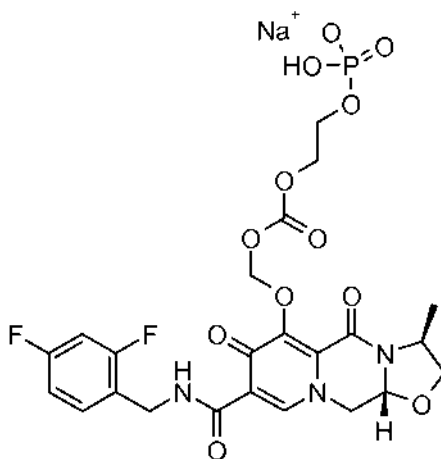
30 **Ejemplo 5:** carbonato de
 30 (((3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pi
rido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y 2-hidroxietilo



a) Carbonato de
 5 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-[(fenilmetil)oxi]etilo. El derivado protegido con bencilo se preparó a partir de carbonato de yodometilo y 2-[(fenilmetil)oxi]etilo (126 mg, 0,374 mmol), **1b** (80 mg, 0,187 mmol), carbonato potásico (78 mg, 0,562 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (64 mg, 0,187 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,21 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,34-7,25 (m, 6 H), 6,78 (m, 2 H), 5,92 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,26 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4,57-4,52 (m, 4 H), 4,44-4,23 (m, 5 H), 3,84 (m, 1 H), 3,71 (m, 2 H), 3,60 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 614 (M+1).

b) Carbonato de
 15 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-hidroxietilo. El compuesto intermedio de la etapa (a) (97 mg, 0,158 mmol) se disolvió en metanol y se añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (97 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en una atmósfera de 50 psi de hidrógeno durante 14 horas, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,12 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 6,02 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,90 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,29 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4,67-4,52 (m, 3 H), 4,40-4,35 (m, 3 H), 4,23 (m, 1 H), 4,01-3,92 (m, 2 H), 3,79 (m, 1 H), 3,71-3,63 (m, 2 H), 1,41 (d, J = 5,6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 524 (M+1).

Ejemplo 6: sal monosódica de carbonato de
 25 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(fosfonooxi)etilo



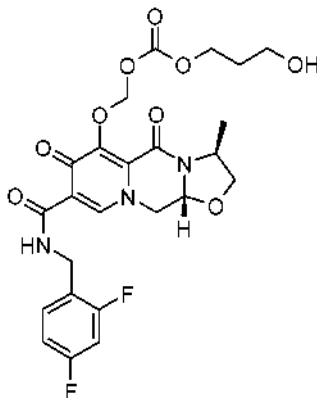
a) Carbonato de 2-((bis((fenilmetil)oxi]fosforil]oxi)etilo y {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo. Se añadió N,N-diisopropil-fosforamidito de dibencilo a una mezcla de carbonato de
 30 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-hidroxietilo (49,4 mg, 0,094 mmol) y tetrazol (79 mg, 1,13 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente y se agitó 3 horas. Se añadió una cantidad adicional de N,N-diisopropil-fosforamidito de dibencilo (0,08 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió en un baño de hielo-agua, y se añadió cuidadosamente m-CPBA (130 mg, 0,755 mmol) y la
 35 mezcla se agitó durante 30 minutos dejando que se agotara el baño de hielo-agua. Se añadió solución de tiosulfato

sódico, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un residuo incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,17 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,35-7,23 (m, 11 H), 6,78 (m, 2 H), 5,95 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,20 (dd, J = 10, 3,6 Hz, 1 H), 5,03-4,60 (m, 3 H), 4,58 (m, 1 H), 4,45-4,12 (m, 5 H), 3,73 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 784 (M+1).

b) Carbonato de [[[(3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenil)metil)amino]carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-(fosfonooxi)etilo. El compuesto intermedio de la etapa a (26 mg, 0,033 mmol), se disolvió en metanol, y se añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (26 mg) y la reacción se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,26 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 5,79 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,33 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,36 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,53 (m, 2 H), 4,34-4,16 (m, 4 H), 4,08-3,94 (m, 3 H), 3,63 (m, 1 H), 1,25 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 604 (M+1).

c) Sal monosódica de carbonato de [[[(3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenil)metil)amino]carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-(fosfonooxi)etilo. Se añadió gota a gota hidróxido sódico (0,44 ml, 0,44 mmol, solución acuosa 1 N) a una solución de carbonato de [[[(3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenil)metil)amino]carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-(fosfonooxi)etilo preparado como se ha descrito en la etapa b (266 mg, 0,441 mmol) en etanol a 0 °C y la mezcla se agitó 1 hora dejando que se agotara el baño de hielo-agua. La mezcla se trituró con dietil éter y los sólidos se recogieron por filtración al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,27 (m, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 5,78 (m, 1 H), 5,63 (m, 1 H), 5,39 (m, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 4,54 (m, 2H), 4,32-4,06 (m, 4 H), 3,80-3,60 (m, 3 H), 3,40 (m, 1 H, bajo DMSO), 1,26 (d, J = 5,2 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 604 (M+1).

Ejemplo 7: carbonato de [[[(3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenil)metil)amino]carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 3-hidroxipropilo

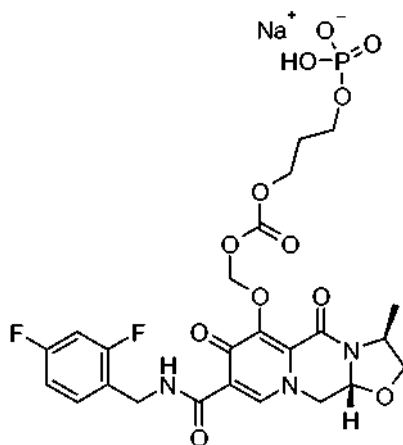


a) Carbonato de [[[(3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenil)metil)amino]carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 3-[(fenilmetil)oxi]propilo. El compuesto del título se preparó con un 95 % de rendimiento de acuerdo con el ejemplo 1 a partir de 1b (1,00 g, 2,34 mmol), carbonato de yodometilo y 3-[(fenilmetil)oxi]propilo (3,24 g, 9,25 mmol), carbonato potásico (1,97 g, 14,3 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,30 g, 3,83 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,18 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,35 - 7,20 (m, 6 H), 6,83 - 6,72 (m, 2 H), 5,92 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,83 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,25 (dd, J = 9,9, 3,8 Hz, 1 H), 4,65 - 4,50 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,37 - 4,22 (m, 5 H), 3,86 (dd, J = 12,2, 10,0 Hz, 1 H), 3,62 (dd, J = 8,5, 6,9 Hz, 1 H), 3,55 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,04 - 1,92 (m, 2 H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); ES⁺ EM: 628 (M+1).

b) Carbonato de [[[(3S,11aR)-8-((2,4-difluorofenil)metil)amino]carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 3-hidroxipropilo. Una solución del compuesto intermedio de la etapa a (1,35 g, 2,15 mmol) en 40 ml de THF/MeOH 1:1 se sometió a hidrogenación a 55 psi en presencia de paladio al 10 % sobre carbón vegetal (1,0 g, de tipo Degussa). Después de 3 horas el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se retiró el catalizador por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Este material se suspendió en 10 ml de acetato de etilo y se

agitó con la adición de aproximadamente 60 ml de hexano. La suspensión de color blanco resultante se agitó durante una noche a TA. El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 94 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,14 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,36 - 7,27 (m, 1 H), 6,84 - 6,73 (m, 2 H), 5,93 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,85 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 9,9, 3,7 Hz, 1 H), 4,65 - 4,51 (m, 2 H), 4,45 - 4,25 (m, 5 H), 3,91 (dd, J = 12,1, 10,1 Hz, 1 H), 3,74 (t, J = 5,8, 2 H), 3,65 (dd, J = 8,1, 6,8 Hz, 1 H), 1,96 - 1,83 (m, 2 H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); ES⁺ EM: 538 (M+1).

Ejemplo 8: sal monosódica de carbonato de
 10 3-((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 3-(fosfonooxi)propilo

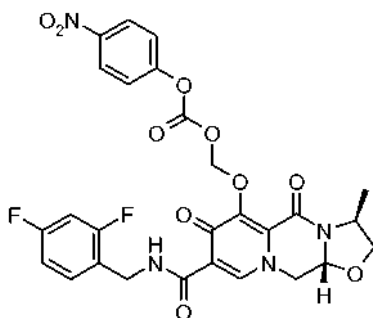


15 a) Carbonato de 3-((bis((fenilmetil)oxi)fosforil)oxi)propilo y 3-((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo. De acuerdo con el ejemplo 8, se convirtió carbonato de 3-((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 3-hidroxipropilo (0,400 g, 0,744 mmol) en el compuesto del título con un 93 % de rendimiento usando tetrazol (0,313 g, 4,47 mmol), N,N-diisopropil-fosforamidito de dibencilo (0,771 g, 2,23 mmol), y m-CPBA (0,642 g, 3,72 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,17 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,37 - 7,24 (m, 11 H), 6,83 - 6,72 (m, 2 H), 5,92 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,85 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,21 (dd, J = 9,9, 3,7 Hz, 1 H), 5,05 - 4,92 (m, 4 H), 4,65 - 4,51 (m, 2 H), 4,40 - 4,01 (m, 7 H), 3,80 (dd, J = 12,1, 10,1 Hz, 1 H), 3,59 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 1 H), 2,09 - 1,88 (m, 2 H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); ES⁺ EM: 798 (M+1).

25 b) Carbonato de 3-((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 3-(fosfonooxi)propilo. Una solución del compuesto intermedio de la etapa a (0,544 g, 0,682 mmol) en 40 ml de metanol se sometió a hidrogenación a 35 psi en presencia de Pd al 10 % sobre carbón (100 mg). Después de 3 horas el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se retiró el catalizador por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,399 g, 95 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,51 (s, 1 H), 7,43 - 7,35 (m, 1 H), 6,98 - 6,84 (m, 2 H), 5,79 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,68 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,38 (dd, J = 9,9, 3,7 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 12,4, 3,7 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,41 - 4,30 (m, 2 H), 4,28 - 4,16 (m, 2 H), 4,08 - 3,97 (m, 3 H), 3,72 - 3,63 (m, 1 H), 2,07 - 1,88 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 5,9 Hz, 3 H); ES⁺ EM: 618 (M+1).

35 c) Sal monosódica de carbonato de 3-((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 3-(fosfonooxi)propilo. A una suspensión en agitación del compuesto intermedio de la etapa b (0,389 g, 0,630 mmol) en 25 ml de agua se añadió bicarbonato sódico (53 mg, 0,630 mmol) disuelto en 3 ml de agua. El sólido se disolvió lentamente para proporcionar una solución de color amarillo claro ligeramente turbia. La solución acuosa se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró hasta aproximadamente 10 ml mediante evaporación rotatoria. A continuación, la solución se agitó mientras se añadían gota a gota 50 ml de EtOH a través de un embudo de adición durante 10 minutos. Se produjo una suspensión de color blanco que se agitó a TA durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 67 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 7,24 - 7,13 (m, 1 H), 6,84 - 6,71 (m, 2 H), 5,62 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,41 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,33 (dd, J = 10,1, 3,7 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,32 - 4,19 (m, 2 H), 4,16 - 4,03 (m, 2 H), 3,98 (dd, J = 11,8, 10,6 Hz, 1 H), 3,76 - 3,58 (m, 3 H), 1,84 - 1,71 (m, 2 H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); ES⁺ EM: 618 (M+1).

Ejemplo 9: carbonato de de
[[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 4-nitrofenilo



5

a) Carbonato de clorometilo y 4-nitrofenilo. Se añadió gota a gota N-metil morfolina (1,24 ml, 11,24 mmol) a una solución de 4-nitrofenol (1,56 g, 11,24 mmol) en diclorometano a 0 °C, seguido adición de gota a gota de clorurocarbonato de clorometilo (1 ml, 11,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con solución de ácido cítrico, se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,29 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 5,82 (s, 2 H).

10

b) Carbonato de yodometilo y 4-nitrofenilo. Se suspendieron carbonato de clorometilo y 4-nitrofenilo (2,47 g, 10,67 mmol), y yoduro sódico (1,76 g, 11,73 mmol) en acetona y se calentaron durante una noche a 45 °C. La suspensión de color amarillo se dejó calentar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y tiosulfato sódico acuoso, se extrajo con diclorometano, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,30 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 2 H), 7,42 (dd, J = 6,8, 2 Hz, 2 H), 6,06 (s, 2 H).

15

20

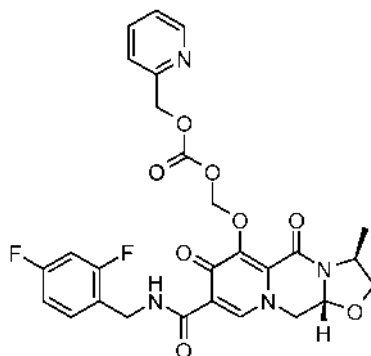
c) Carbonato de de
[[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida (50 mg, 0,117 mmol), carbonato de yodometilo y 4-nitrofenilo (76 mg, 0,234 mmol), carbonato potásico (49 mg, 0,351 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (40 mg, 0,117 mmol) de una forma similar a la que se ha descrito en el ejemplo 1, etapa c. El compuesto se aisló en una mezcla impura que se usó más adelante sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,17 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,28 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 6,04 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,59 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,32 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,45-4,36 (m, 3 H), 3,95 (m, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 1,40 (d, J = 5,6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 601 (M+1).

25

30

Ejemplo 10: carbonato de de
[[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-piridinilmetilo

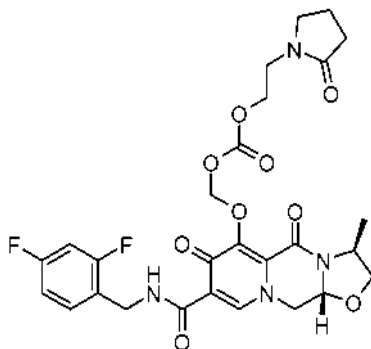
35



40 A una solución de carbonato de [[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 4-nitrofenilo (88 mg, 0,146 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron 2-piridinilmetanol (0,01 ml, 0,146 mmol) trietilamina (0,06 ml, 0,439 mmol) y DMAP (18 mg, 0,146 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. El procesamiento acuoso convencional seguido

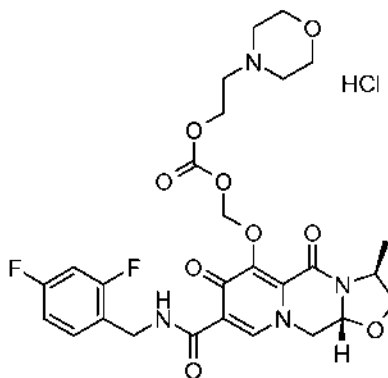
de purificación mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título en forma de la sal de TFA que se suspendió en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso y se secó sobre sulfato sódico. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,16 (m, 1 H), 8,53 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 5,97 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,31-5,25 (m, 3 H), 4,56 (m, 2 H), 4,37-4,24 (m, 3 H), 3,89 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 571 (M+1).

Ejemplo 11: carbonato de
[[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etilo



El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de [[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 4-nitrofenilo (50 mg, 0,83 mmol), 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidinona (9 µl, 0,083 mmol), trietilamina (35 µl, 0,250 mmol), y DMAP (10 mg, 0,083 mmol), en un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 10. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice y HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,28 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,93 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,80 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,28 (dd, J = 10, 3,6 Hz, 1 H), 4,64-4,23 (m, 8 H), 3,94 (m, 1 H), 3,68-3,50 (m, 4 H), 2,42 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,37 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 591 (M+1).

Ejemplo 12: sal de ácido clorhídrico de carbonato de
[[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-(4-morfolinil)etilo



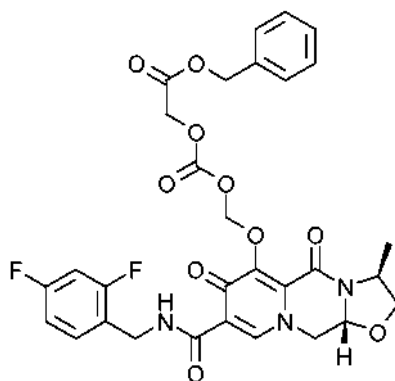
Sal de ácido clorhídrico de carbonato de [[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-(4-morfolinil)etilo. El compuesto del título se preparó a partir de

Carbonato de [[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 4-nitrofenilo (121 mg, 0,202 mmol), 2-(4-morfolinil)etanol (exceso), trietilamina (0,08 ml, 0,066 mmol), y DMAP (50 mg, 0,400 mmol), en un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 10. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice y HPLC en fase inversa, seguido de un lavado con bicarbonato sódico acuoso proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El compuesto intermedio preparado como se ha descrito anteriormente (33 mg, 0,056 mmol) se disolvió en etanol y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se

añadió gota a gota una solución 1 normal de ácido clorhídrico (0,06 ml) y la reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y trituró con dietil éter y el sólido se recogió por filtración al vacío. La recristalización a partir de una mezcla de metanol/diclorometano/ acetato de etilo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN ¹H (metanol-d₄/ CDCl₃) δ 10,17 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 5,98 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,72 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,70-4,35 (m, 8 H), 4,11-3,90 (m, 3 H), 3,65 (m, 1 H), 3,45-3,32 (m, 3 H), 3,06 (m, 1 H), 2,70-2,50 (m, 3 H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 593 (M+1).

Ejemplo**13:**

10 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de fenilmetilo

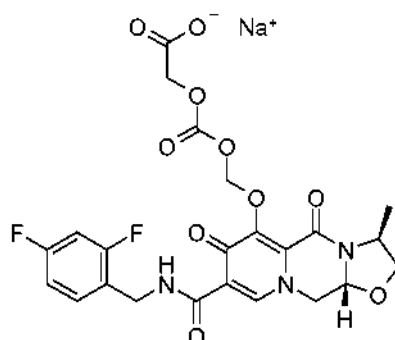


15 El compuesto del título se preparó a partir de (((yodometil)oxi)carbonil)oxi)acetato de fenilmetilo (819 mg, 2,34 mmol), **1b** (500 mg, 1,17 mmol), carbonato potásico (485 mg, 3,51 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (397 mg, 1,17 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,18 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,34-7,27 (m, 6 H), 6,76 (m, 2 H), 5,98 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,85 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,60 (m, 2 H), 4,39-4,23 (m, 3 H), 3,88 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 628 (M+1).

Ejemplo**14:**

sal sódica de ácido

15 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético



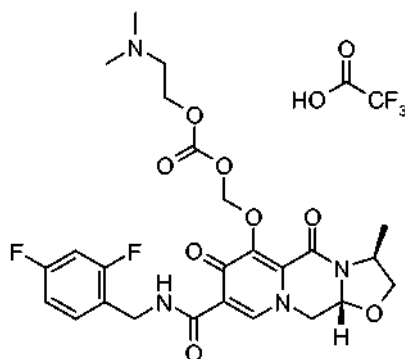
a) Ácido
(((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético. Se agitaron

30 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de fenilmetilo (preparado como se ha descrito en el ejemplo 17) (247 mg, 0,394 mmol) paladio al 10 % en peso sobre carbono (190 mg) en una mezcla de acetato de etilo/metanol mixture en una atmósfera de hidrógeno de 1 atm durante 30 minutos. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para producir un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,28 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 5,92 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,86 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,28 (dd, J = 10, 3,2 Hz, 1 H), 4,55 (s a, 4 H), 4,37-4,28 (m, 3 H), 3,91 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 538 (M+1).

b) Sal sódica de ácido de
40 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético

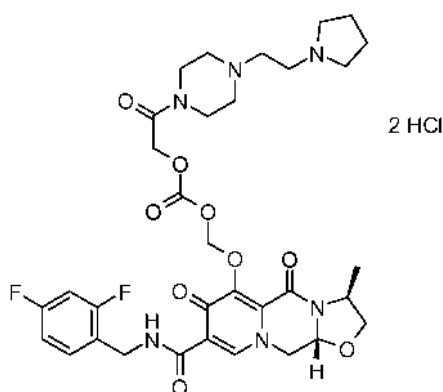
3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi}acético. El sólido preparado como se ha descrito en la etapa (a) (200 mg, 0,372 mmol) se disolvió en dioxano y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió hidróxido sódico (0,37 ml, solución 1 normal) y el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó 10 minutos. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,28 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 5,74 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,60 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,39 (dd, J = 10, 3,6 Hz, 1 H), 4,80 (dd, J = 12, 3,6 Hz, 1 H), 4,53 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 4,08-3,98 (m, 3 H), 3,13 (m, 1 H), 1,25 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 538 (M+1).

Ejemplo 15: sal de ácido trifluoroacético de carbonato de
(((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]
pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(dimetilamino)etilo



El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de
 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]
 pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 4-nitrofenilo (100 mg, 0,167 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (exceso), trietilamina
 (0,02 ml, 0,167 mmol), y DMAP (20 mg, 0,167 mmol), en un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 10. La
 purificación por HPLC en fase inversa, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que
 consistió en la sal de trifluoroacetato del TFA de la fase móvil. RMN (CDCl₃) δ 10,19 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,33 (m, 1
 H), 6,81 (m, 2 H), 5,98 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,80 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 10, 3,6 Hz, 1 H), 4,65- 4,33 (m, 7 H),
 4,60 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 2,92 (m, 6 H), 1,35 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 551 (M+1).

Ejemplo 16: diclorhidrato de carbonato de
(((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]
pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-oxo-2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil}etilo

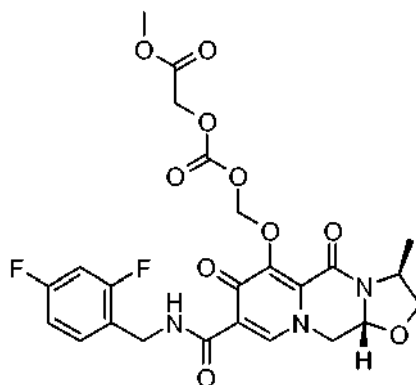


Diclorhidrato de carbonato de
 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-
 a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-oxo-2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil}etilo. Una mezcla de ácido
 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-3-metil-5,7-di-oxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,
 2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi]carbonil]oxi}acético (60 mg, 0,112 mmol) (preparado como se ha descrito en el
 ejemplo 14, etapa (a)), 1-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperazina (31 mg, 0,167 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,03 ml,
 0,167 mmol), y HATU (64 mg, 0,167 mmol) se agitó en DMF durante 1 hora. La mezcla se diluyó con solución salina
 saturada, se extrajo con diclorometano, se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico.

El producto de la etapa (a) se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano, se diluyó con etanol, y se enfrió en un

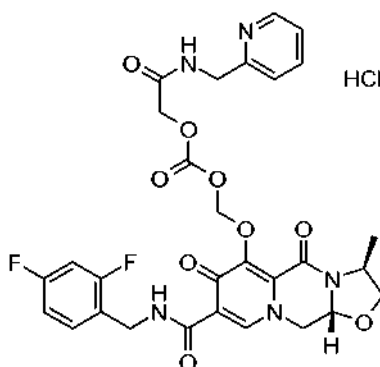
baño de hielo-agua. Se añadió ácido clorhídrico (0,24 ml, solución 1 normal) y la reacción se agitó 15 minutos. Se retiró parcialmente el diclorometano a presión reducida y la mezcla se enfrió y se trituroó con dietil éter. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,21 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 5,78 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,61 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,33 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1 H), 4,78 (m, 2 H), 4,49 (m, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 3,70-3,10 (m, 19 H), 2,62-2,80 (m, 2 H), 1,89 (s a, 2 H), 1,22 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 703 (M+1).

Ejemplo 17: (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de (((yodometil)oxi)carbonil)oxi)acetato de metilo (103 mg, 0,374 mmol), **1b** (80 mg, 0,187 mmol), carbonato potásico (78 mg, 0,5621 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (64 mg, 0,187 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,20 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 6,00 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,88 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,30 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4,63-4,58 (m, 4 H), 4,43-4,28 (m, 4 H), 3,93 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,66 (m, 1 H), 1,38 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 552 (M+1).

Ejemplo 18: sal de ácido clorhídrico de carbonato de (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y 2-oxo-2-[(2-piridinilmetil)amino]etilo

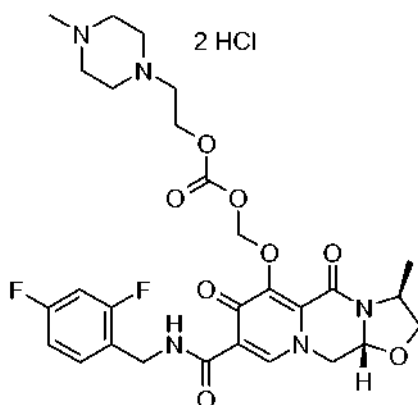


a) Carbonato de (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y 2-oxo-2-[(2-piridinilmetil)amino]etilo. El compuesto del título se preparó a partir de ácido (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (64 mg, 0,119 mmol), (2-piridinilmetil)amina (0,02 ml, 0,179 ml), N,N-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,179 ml), y HATU (69 mg, 0,179 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 16, etapa (a). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,09 (m, 1 H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,34-7,26 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 6,04 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,27-5,22 (m, 2 H), 4,80-4,52 (m, 5 H), 4,32-4,22 (m, 3 H), 3,82 (m, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 1,26 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 628 (M+1).

b) Sal de ácido clorhídrico de carbonato de (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,

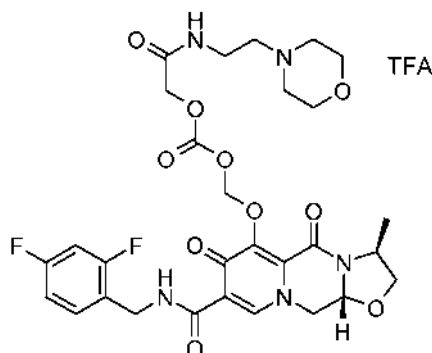
2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-oxo-2-[(2-piridinilmetil)amino]etilo. El producto preparado como se ha descrito en la etapa (a) anterior (314 mg, 0,500 mmol) se disolvió en dioxano y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió ácido clorhídrico (0,5 ml, 1 N) y la mezcla se agitó 15 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,06 (m, 1 H), 8,57-8,46 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 6,04 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,70 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,31 (m, 1 H), 5,09-5,03 (m, 2 H), 4,85 (m, 1 H), 4,64-4,57 (m, 2 H), 4,47 (m, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 3,71-3,67 (m, 3 H), 1,32 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 628 (M+1).

10 **Ejemplo 19:** carbonato de [[[(3S,11aR)-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-(4-metil-1-piperazinil)etilo



15 El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de [[[(3S,11aR)-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 4-nitrofenilo (200 mg, 0,333 mmol), 2-(4-metil-1-piperazinil)etanol (exceso), trietilamina (0,05 ml, 0,333 mmol), y DMAP (41 mg, 0,333 mmol), en un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 10. La purificación por HPLC en fase inversa proporcionó la sal de ácido trifluoroacético. El sólido aislado se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este producto (70 mg, 0,116 mmol) se suspendió en EtOH y se colocó en un baño de hielo-agua. Se añadió ácido clorhídrico (0,23 ml, 1 N) y la reacción se agitó 30 minutos dejando que se agotara el baño de hielo. La mezcla se trituró con diel éter y el sólido formado se recogió por filtración al vacío. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,15 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 6,00 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,76 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,25 (s a, 1 H), 4,67-4,05 (m, 8 H), 3,80-3,30 (m, 11 H), 2,83 (s a, 3 H), 1,35 (s a, 3 H). ES⁺ EM: 606 (M+1).

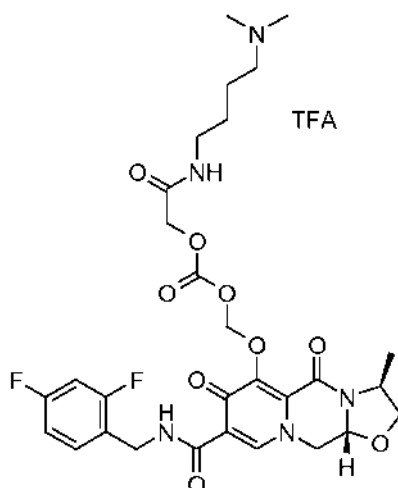
30 **Ejemplo 20:** sal de ácido trifluoroacético de carbonato de [[[(3S,11aR)-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-[(2-(4-morfolinil)etil]amino)-2-oxoetilo



35 El compuesto del título se preparó a partir de ácido [[[(3S,11aR)-8-([(2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metil]oxi]carbonil]oxi]acético (59 mg, 0,110 mmol), [2-(4-morfolinil)etil]amina (0,02 ml, 0,165 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,65 mmol), y HATU (63 mg, 0,165 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 16, etapa (a). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice y HPLC en fase

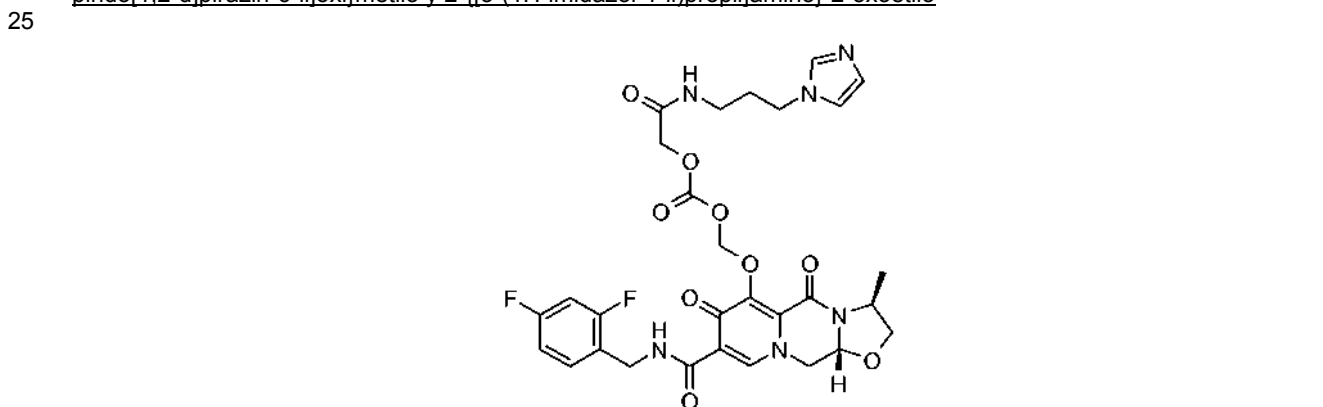
inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,11 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,32 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 6,02 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,49 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,31 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 4,68-4,53 (m, 4 H), 4,44-4,32 (m, 4 H), 4,06 (m, 1 H), 3,93-3,46 (m, 8 H), 3,23 (m, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 1,34 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 650 (M+1).

5 **Ejemplo 21:** sal de ácido trifluoroacético de carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolopirido[1,2-d]pirazin-6-iloxi)metilo y 2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-2-oxoetilo



10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido {{{{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolopirido[1,2-d]pirazin-6-iloxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (60 mg, 0,112 mmol), N-metil-1,4-butanodiamina (16 mg, 0,134 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,167 mmol), y HATU (64 mg, 0,167 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 16, etapa (a). La purificación por HPLC en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,23 (s a, 1 H), 10,04 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 6,00 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,89 (m, 2 H), 5,47 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,37 (dd, J = 10, 3,6 Hz, 1 H), 4,71-4,31 (m, 6 H), 4,04 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,02-2,91 (m, 3 H), 2,76 (m, 5 H), 1,73-1,49 (m, 4 H), 1,35 (d, J = 5,6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 636 (M+1).

15 **Ejemplo 22:** carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolopirido[1,2-d]pirazin-6-iloxi)metilo y 2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-oxoetilo

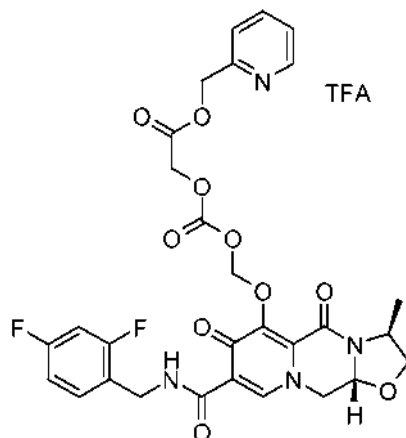


30 El compuesto del título se preparó a partir de ácido {{{{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolopirido[1,2-d]pirazin-6-iloxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (63 mg, 0,112 mmol), [3-(1 H-imidazol-1-il)propil]amina (0,02 ml, 0,176 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,176 mmol), y HATU (67 mg, 0,176 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 16, etapa (a). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,04 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 6,00 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,65 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,31-5,25 (m, 2 H), 4,62-4,41 (m, 4 H), 4,31 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,01-3,29 (m, 3 H), 3,02 (m, 1 H),

35

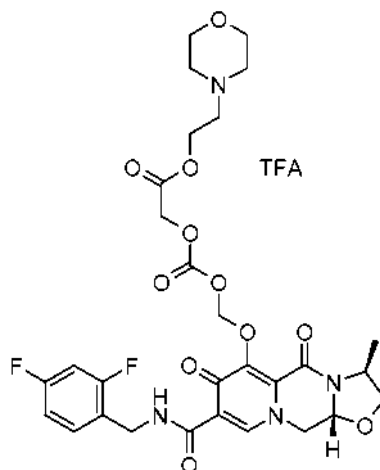
3,36 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H). ES⁺ EM:645 (M+1).

Ejemplo 23: sal de ácido trifluoroacético de (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de 2-piridinilmetilo



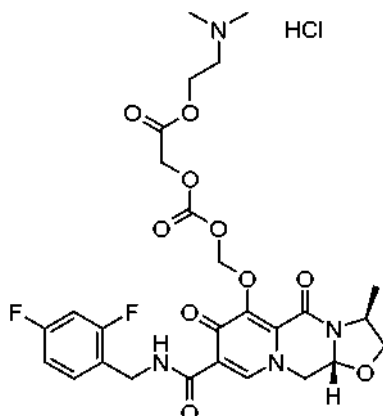
Se agitaron ácido
 10 ((((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (preparado como se ha descrito en el ejemplo 16, etapa (a)) (37 mg, 0,069 mmol), 2-piridinilmetanol (0,01 ml, 0,104 mmol), DMAP (8 mg, 0,069 mmol), DCC (21 mg, 0,103 mmol) en diclorometano 8 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico, solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice y HPLC
 15 en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,31 (m, 1 H), 8,79 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 7,99-7,59 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 5,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 5,30 (m, 2 H), 4,74 (s, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,41-4,31 (m, 3 H), 3,92 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 1,35 (d, $J = 6$ Hz, 3 H). ES⁺ EM: 629 (M+1).

Ejemplo 24: (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de 2-(4-morfolinil)etilo



25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido
 ((((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (78 mg, 0,145 mmol), 2-(4-morfolinil)etanol (0,02 ml, 0,145 mmol), DMAP (18 mg, 0,145 mmol), y DCC (45 mg, 0,218 mmol), usando un proceso similar al que se ha
 30 descrito en el ejemplo 23. La purificación por HPLC en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,19 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,76 (m, 2 H), 5,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,76 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 5,30 (dd, $J = 10, 3,6$ Hz, 1 H), 4,68-4,50 (m, 6 H), 4,43-4,31 (m, 3 H), 3,9-3,90 (m, 4 H), 3,70-3,41 (m, 4 H), 3,31 (m, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 6$ Hz, 3 H). ES⁺ EM: 651 (M+1).

Ejemplo 25: sal de ácido clorhídrico de (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de 2-(dimetilamino)etilo



5

a)
 (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de 2-(dimetilamino)etilo. El compuesto del título se preparó a partir de ácido (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-di-oxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (77 mg, 0,144 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (0,01 ml, 0,144 mmol), DMAP (18 mg, 0,145 mmol), y DCC (45 mg, 0,218 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo 23. La purificación por HPLC en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético de un sólido de color blanco. El material aislado de este modo se combinó, se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, y se secó sobre sulfato sódico para producir el compuesto del título en forma de un residuo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,18 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 5,95 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,29 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,55 (m, 2 H), 4,43-4,28 (m, 3 H), 4,21 (m, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 2,55 (m, 2 H), 2,24 (s, 6 H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

20

b) Sal de ácido clorhídrico de (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de 2-(dimetilamino)etilo. El producto preparado como se ha descrito en la etapa (a) anterior (173 mg, 0,239 mmol) se disolvió en diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Este aislado se disolvió en dioxano, se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió HCl (0,24 ml, solución 1 normal) y la reacción se agitó 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y trituró con una mezcla de acetato de etilo/diclorometano y el sólido se recogió por filtración al vacío. RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,17 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 5,94 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,77 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,32 (m, 1 H), 4,74-4,34 (m, 9 H), 4,02 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 2,82 (s, 6 H), 1,34 (d, J = 6 Hz, 3 H). ES⁺ EM: 609 (M+1).

30

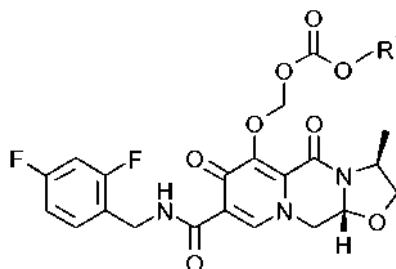
Ejemplo 26: Farmacocinética en rata

Ratas macho CD en ayuno recibieron el compuesto del Ejemplo 12 en forma de una dosis en suspensión oral (5 mg de equivalente precursor/kg en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,1 %/Tween-80 al 0,1 %) administrada por vía oral mediante una sonda nasogástrica. Se extrajeron muestras de sangre (0,2 ml cada una) desde una cánula implantada quirúrgicamente en la vena femoral a intervalos de tiempo durante 24 h después de la administración de la dosis; todas las muestras se extrajeron usando jeringas tratadas con AEDT. Cada muestra de sangre se combinó con 0,02 ml de una solución inhibidora de proteasa [ácido e-amino-n-caproico, benzamida HCl, y fluoruro de 4-(2-aminoetil)benzenosulfonilo HCl en agua] para inhibir ex vivo la conversión del profármaco en el compuesto precursor, se agitó vorticialmente para mezclar, y se centrifugó (4000 x g, 4 °C, 20 min) para obtener el plasma. Las concentraciones de profármaco y de compuesto precursor en las muestras de plasma se cuantificaron mediante análisis por LC/EM/EM. El área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo se estimó usando métodos de análisis no compartimentales (WinNonlin Professional 4.1).

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

donde:

R¹ es alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀ o LR²;

L es alquileno;

10 R² es

a) hidroxilo;

b) alcoxi;

c) OR³ donde R³ es P(O)(OH)₂, alcoxi o alquilen-alcoxi;

15 d) heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo o alquilo C₁-C₈;

e) C(O)OR⁴ donde R⁴ es H, alquilo C₁-C₈, o XR⁵ donde X es alquileno y R⁵ es arilo C₆-C₁₀, heterociclilo, o NR⁶R⁷ donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈;

f) NR⁶R⁷;

20 g) C(O)NR⁸R⁹ donde R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y XR⁵; o

h) C(O)R¹⁰ donde R¹⁰ es heterociclilo opcionalmente sustituido con XR¹¹ donde R¹¹ es heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R¹ es LR² donde R² es OR³ o C(O)OR⁴.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R¹ es LR² donde R² es OR³ o C(O)OR⁴ donde R³ es P(O)(OH)₂ y R⁴ es XR⁵ donde X es alquileno y R⁵ es arilo C₆₋₁₀.

30

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y metilo;

carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(metiloxi)etilo;

35 carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 1-metiletilo;

carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etilo;

40 carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-hidroxietilo;

carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(fosfonooxi)etilo;

45 carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 3-hidroxipropilo;

carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 3-(fosfonooxi)propilo;

50 carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etilo;

carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(4-morfolinil)etilo;

((((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-

- hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metil)oxi]carbonil]oxi)acetato de fenilmetilo;
 ácido {{{{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metil)oxi]carbonil]oxi)acético;
 5 carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-(dimetilamino)etilo;
 carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-oxo-2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]etilo;
 {{{{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metil)oxi]carbonil]oxi)acetato de metilo;
 10 carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-oxo-2-[[2-(piridinilmetil)amino]etilo];
 carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-(4-metil-1-piperazinil)etilo;
 15 carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-oxoetilo;
 carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-2-oxoetilo;
 20 carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-oxoetilo;
 {{{{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metil)oxi]carbonil]oxi)acetato de 2-piridinilmetilo;
 {{{{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metil)oxi]carbonil]oxi)acetato de 2-(4-morfolinil)etilo;
 25 {{{{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metil)oxi]carbonil]oxi)acetato de 2-(dimetilamino)etilo;
 carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-
 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 4-nitrofenilo; y sales farmacéuticamente
 aceptables del mismo.
- 30 5. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1
 a 4.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 seleccionado entre:
- 35 sal monosódica de carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-
 dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-(fosfonooxi)etilo;
 sal monosódica de carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-
 dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 3-(fosfonooxi)propilo; y
 acetato carbonato de {{{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-
 40 dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-(4-morfolinil)etilo.
7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en terapia médica.
8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método de tratamiento
 45 de una infección viral.
9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 donde la infección viral es una infección por VIH.
10. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un
 50 medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una infección por virus.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 donde la infección viral es una infección por VIH.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto como se define en cualquiera
 55 de las reivindicaciones 1 a 6 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, que se administra con otro agente terapéutico
 para tratar infección por VIH.

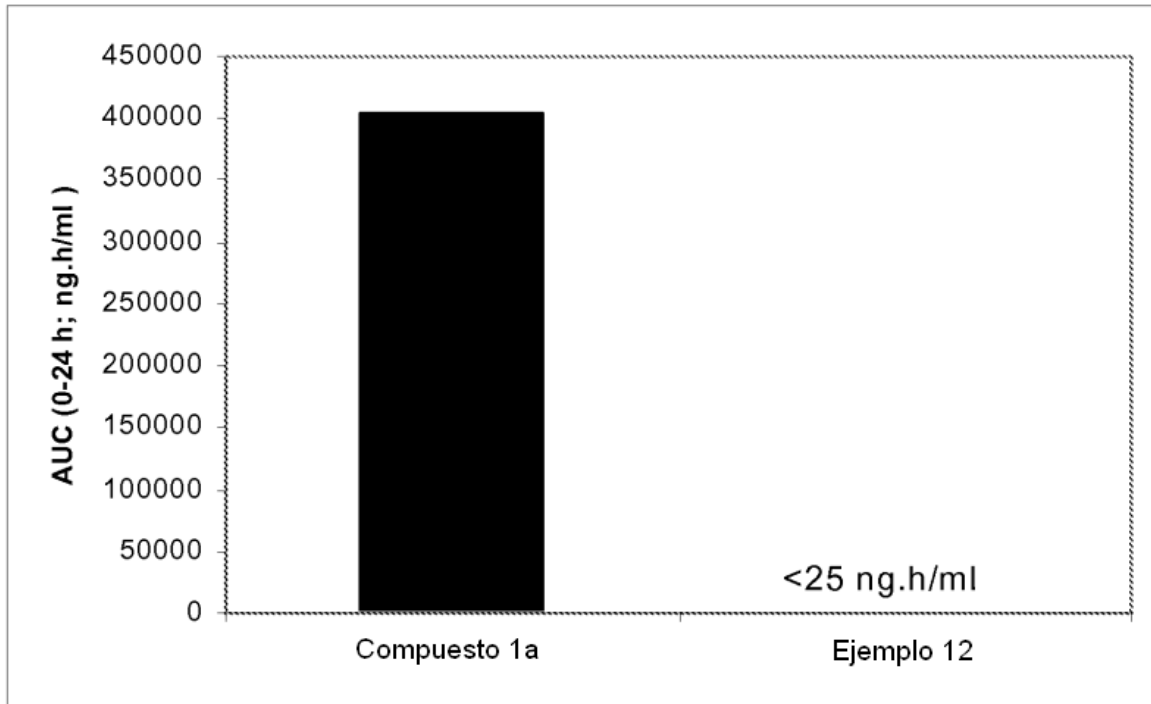


FIG 1