

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 197**

51 Int. Cl.:

A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 12159079 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2527007**

54 Título: **Derivado de carbamoilpiridona policíclico que tiene actividad inhibidora de la integrasa del VIH**

30 Prioridad:

28.04.2005 JP 2005131161
27.10.2005 JP 2005312076

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2016

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;
KAWASUJI, TAKASHI;
TAISHI, TERUHIKO y
TAODA, YOSHIYUKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 567 197 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

Derivado de carbamoilpiridona policíclico que tiene actividad inhibidora de la integrasa del VIH

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto que posee una actividad antiviral, en concreto, a un derivado de carbamoilpiridona policíclicos que poseen una actividad inhibidora contra la integrasa del VIH y a una composición farmacéutica que contiene los mismos, especialmente, un agente contra el VIH.

10

Antecedentes de la invención

Entre los virus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), un tipo de retrovirus, es conocido por provocar el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El agente terapéutico para el SIDA se selecciona principalmente de entre un grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa (por ejemplo, AZT, 3TC) y de inhibidores de la proteasa (por ejemplo, Indinavir), pero está demostrado que vienen acompañados de efectos secundarios tales como la nefropatía y la aparición de virus resistentes. Así pues, se ha deseado el desarrollo de agentes contra el VIH que tengan el otro mecanismo de acción.

15

Por otro lado, se ha informado sobre una terapia de combinación eficiente en el tratamiento del SIDA debido a la frecuente aparición del mutante resistente. Los inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa se usan clínicamente como agentes contra el VIH. Sin embargo, los agentes que tienen el mismo mecanismo de acción suelen presentar resistencia cruzada o solo una actividad adicional. Por lo tanto, se desean agentes contra el VIH que tengan el otro mecanismo de acción.

20

En las circunstancias anteriores, un inhibidor de la integrasa del VIH ha sido objeto de estudio como agente contra el VIH que tiene un nuevo mecanismo de acción (Ref. Documentos de patente 1 y 2). Como agente contra el VIH que tiene dicho mecanismo de acción, se conocen el derivado de hidroxipirimidinona sustituido con carbamoilo (Ref: Documentos de patente 3 y 4) y el derivado de hidroxipirrolidiona sustituidos con carbamoilo (Ref: Documento de patente 5). Además, se ha presentado una solicitud de patente relativa al derivado de hidroxipiridona sustituido con carbamoilo (Ref: Documento de patente 6, Ejemplo 8).

25

Otros derivados de carbamoilpiridona conocidos incluyen derivados de 5-alcoxipiridin-3-carboxamida y derivado de γ -pirona-3-carboxamida, que son inhibidores del crecimiento vegetal o herbicidas (Ref: Documentos de patente 7-9). Otros inhibidores de la integrasa del VIH incluyen los compuestos cíclicos condensados que contienen N (Ref: Documento de patente 10).

30

[Documento de patente 1] WO03/0166275

[Documento de patente 2] WO2004/024693

35

[Documento de patente 3] WO03/035076

[Documento de patente 4] WO03/035077

[Documento de patente 5] WO2004/004657

[Documento de patente 6] Solicitud de patente de Japón 2003-32772

[Documento de patente 7] Solicitud de patente de Japón 1990-108668

40

[Documento de patente 8] Solicitud de patente de Japón 1990-108683

[Documento de patente 9] Solicitud de patente de Japón 1990-96506

[Documento de patente 10] WO2005/016927.

Divulgación de la invención

45

Problemas por resolver mediante la invención

Se ha deseado el desarrollo de un nuevo inhibidor de integrasa.

55 Medios para resolver el problema

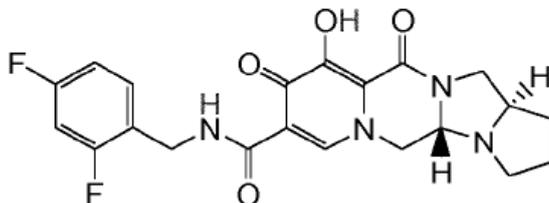
Los presentes inventores han estudiado en profundidad para descubrir que hay un nuevo derivado de carbamoilpiridona policíclico que posee una potente actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

60

Además, los presentes inventores han descubierto que un compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica que contiene el mismo son útiles como agente antiviral, agente antirretroviral, agente contra el VIH, agente contra el HTLV-1 (virus linfotrópico T humano de tipo 1), agente contra el FIV (virus de la inmunodeficiencia felina) o agente contra el SIV (virus de la inmunodeficiencia simia), especialmente, un agente contra el VIH o un agente contra el SIDA, para llevar a cabo la presente invención mostrada más adelante.

65

(1) Un compuesto que es (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida:



5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

(2) Un compuesto de acuerdo con (1) anterior, que es (4a*S*,3a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 (3) Un compuesto de acuerdo con (1) o (2) anteriores, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

15 (4) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con (1), (2) o (3) anteriores, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) Una composición farmacéutica de acuerdo con (4), que es un agente anti-VIH.

20 (6) Una composición farmacéutica de acuerdo con (4), donde dicha composición comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa.

(7) Un compuesto según lo definido en uno cualquiera de (1) a (3) para su uso en terapia médica.

25 (8) Un compuesto según lo definido en uno cualquiera de (1) a (3) para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de una infección por VIH.

(9) Uso de un compuesto según lo definido en uno cualquiera de (1) a (3) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una infección por VIH.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención incluyen, como sales básicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio o de magnesio; sales de amonio; sales de amina alifática tales como trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o sales de procaína; sales de aralquilamina tales como *N,N*-dibenciletilendiamina; sales de amina aromática heterocíclica tales como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinolina o sales de isoquinolina; sales de amonio cuaternario tales como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltriocetilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácidos básicos tales como sales de arginina o sales de lisina. Las sales ácidas incluyen, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como clorhidrato, sales de sulfatos, sales de nitratos, sales de fosfatos, sales de carbonatos, bicarbonatos o perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, lactatos, maleatos, fumaratos, sales de ácido tartárico, malatos, sales de citratos, ascorbato, ácido fórmico; sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos o *p*-toluenosulfonatos; y sales de aminoácidos ácidos tales como aspartatos o glutamatos.

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

El presente compuesto es útil, por ejemplo, como fármaco tal como un fármaco antiviral. El presente compuesto tiene una notable acción inhibitoria de la integrasa de un virus. Por lo tanto, se puede esperar que el presente compuesto tenga el efecto preventivo o terapéutico de diversas enfermedades derivadas de un virus que produzca al menos integrasa y crezca en infección en una célula animal, y es útil como agente inhibidor de la integrasa para retrovirus (por ejemplo, VIH-1, VIH-2, HTLV-1, SIV, FIV, etc.), y es útil como fármaco contra el VIH, etc.

55 Además, el presente compuesto se puede usar en terapia de uso conjunto mediante la combinación de un fármaco contra el VIH que tenga el diferente mecanismo de acción tal como un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un agente inhibidor de la proteasa. Particularmente, en la actualidad, no se comercializa ningún inhibidor de la integrasa, y su uso es útil en terapia de uso conjunto mediante la combinación del presente compuesto con un inhibidor de la transcriptasa inversa y/o un inhibidor de la proteasa.

Además, el uso anterior no solo incluye el uso como una mezcla médica contra el VIH, sino también el uso como agente de uso conjunto para aumentar la actividad contra el VIH de otro fármaco contra el VIH tal como la terapia combinada.

5 Además, el presente compuesto se puede usar para evitar la propagación de la infección con un vector retroviral en un tejido distinto a un tejido diana tras el uso de un vector retroviral basado en el VIH o el MLV en el campo de la terapia génica. Particularmente, cuando se infecta una célula con un vector *in vitro* y se devuelve la célula a un cuerpo, si se administra el presente compuesto por anticipado, se puede evitar una mayor infección en un cuerpo.

10 El presente compuesto se puede administrar oral o parenteralmente. En el caso de la administración oral, el presente compuesto también se puede usar como preparación convencional, por ejemplo, como cualquier forma de dosificación de un agente sólido tal como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas y similares; y un agente acuoso; una suspensión oleosa; o un agente líquido tal como jarabe o elixir. En el caso de la administración parenteral, el presente compuesto se puede usar como suspensión acuosa u oleosa inyectable, o como una gota nasal. Tras su preparación, se pueden usar arbitrariamente excipientes, aglutinantes, lubricantes, disolventes acuosos, disolventes oleosos, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, estabilizadores convencionales y similares. Como fármaco contra el VIH, se prefiere particularmente un agente oral. Una preparación de la presente invención se prepara mediante la combinación (por ejemplo, la mezcla) de una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 La dosis de la presente invención es diferente dependiendo del método de administración, de la edad, del peso y del estado del paciente, y del tipo de enfermedad y, normalmente, en el caso de la administración oral, se pueden administrar de aproximadamente 0,05 mg a 3.000 mg, preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg a 1.000 mg por adulto al día, si es necesario, dividiendo la dosis. Además, en el caso de la administración parenteral, se pueden administrar de aproximadamente 0,01 mg a 1.000 mg, preferentemente, de aproximadamente 0,05 mg a 500 mg por adulto al día.

A continuación, se muestran ejemplos.

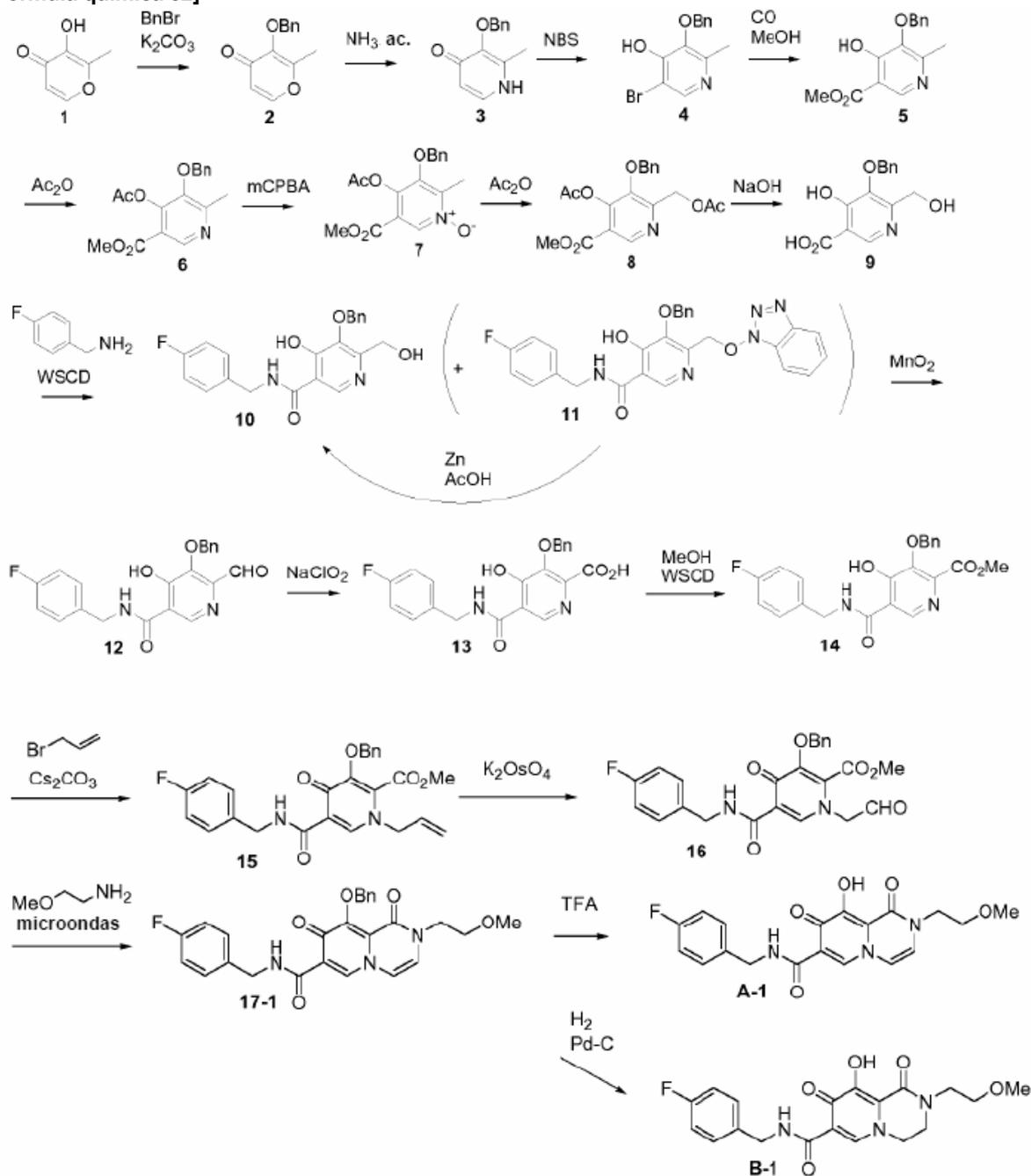
30 Ejemplo de referencia A-1)

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

35 Ejemplo de referencia B-1)

4-Fluoro-bencilamida de ácido 9-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirid[1,2-a]pirazin-7-carboxílico

[Fórmula química 52]



5 1) Se disolvió mantol 1 (189 g, 1,5 mol) en dimetilformamida (1.890 ml), y se añadió bromuro de bencilo (184 ml, 1,5 mol). Tras agitar la solución a 80 °C durante 15 minutos, se añadió carbonato de potasio (228 g, 1,65 mol), y se agitó la mezcla durante 1 hora. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró una sal inorgánica y se separó el filtrado por destilación bajo presión reducida. A la sal inorgánica precipitada de nuevo, se añadió tetrahidrofurano (1.000 ml), se filtró esto y se separó el filtrado por destilación bajo presión reducida, obteniéndose el producto en bruto (329 g, >100 %) de 3-benciloxi-2-metil-piran-4-ona 2 en forma de un aceite marrón.

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

15 2) Se disolvió el compuesto 2 (162,2 g, 750 mmol) en etanol (487 ml), y se añadieron amoníaco acuoso (28 %, 974 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 6 N (150 ml, 900 mmol). Tras agitar la solución de reacción a 90 °C durante 1 hora, se enfrió esta bajo refrigeración con hielo y se añadió cloruro de amonio (58 g, 1.080 mmol). Se añadió cloroformo a la solución de reacción, se extrajo esta y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, se añadieron alcohol isopropílico y dietiléter al residuo, y se filtraron los

cristales precipitados, obteniéndose 3-benciloxi-2-metil-1H-piridin-4-ona 3 (69,1 g, 43 %) en forma de un cristal amarillo pálido.

RMN (DMSO- d_6) δ : 2,05 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,14 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,31-7,42 (5H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,2 Hz), 11,29 (1H, sa).

5 3) Se suspendió el compuesto anterior 3 (129 g, 599 mmol) en acetonitrilo (1.300 ml) y se añadió imida de ácido *N*-bromosuccínico (117 g, 659 mmol), seguida de agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se filtraron los cristales precipitados y se lavaron con acetonitrilo y dietiléter, obteniéndose 3-benciloxi-5-bromo-2-metil-piridin-4-ol 4 (154 g, 88 %) en forma de un cristal incoloro.

10 RMN (DMSO- d_6) δ : 2,06 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,32-7,42 (5H, m), 8,03 (1H, d, J = 5,5 Hz), 11,82 (1H, sa).

15 4) A una solución del compuesto 4 (88 g, 300 mmol), acetato de paladio (13,4 g, 60 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfin)propano (30,8 g, 516 mmol) en dimetilformamida (660 ml), se añadieron metanol (264 ml) y trietilamina (210 ml, 1,5 mol) a temperatura ambiente. Se reemplazó el interior de una cuba de reacción por monóxido de carbono y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agitó a 80 grados durante 18 horas. Se agitó un recipiente al que se habían añadido acetato de etilo (1.500 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1.500 ml) y agua (1.500 ml) bajo refrigeración con hielo, y se añadió a ello la solución de reacción. Se filtraron los precipitados y se lavaron con agua (300 ml), acetato de etilo (300 ml) y dietiléter (300 ml), obteniéndose metiléster de ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-6-metil-nicotínico 5 (44,9 g, 55 %) en forma de un cristal incoloro.

20 RMN (DMSO- d_6) δ : 2,06 (3H, s), 3,72 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,33-7,42 (5H, m), 8,07 (1H, s).

25 5) Tras agitar una solución del compuesto 5 (19,1 g, 70 mmol) en anhídrido acético (134 ml) a 130 °C durante 40 minutos, se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, obteniéndose metiléster de ácido 4-acetoxi-5-benciloxi-6-metil-nicotínico 6 (19,9 g, 90 %) en forma de un cristal de color carne.

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

30 6) A una solución del compuesto 6 (46,2 g, 147 mmol) en cloroformo (370 ml), se añadió ácido metacloroperbenzoico (65 %) (42,8 g, 161 mmol) en porciones bajo refrigeración con hielo, y se agitó esto a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % y se agitó esto durante 10 minutos, tras lo que se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, y se lavó el residuo con diisopropiléter, obteniéndose metiléster de ácido 4-acetoxi-5-benciloxi-6-metil-oxi-nicotínico 7 (42,6 g, 87 %) en forma de un cristal incoloro.

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

40 7) A anhídrido acético (500 ml) que se había calentado para agitarlo a 130 °C, se añadió el compuesto 7 (42,6 g, 129 mmol) durante 2 minutos, y se agitó esto durante 20 minutos. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, obteniéndose metiléster de ácido 4-acetoxi-6-acetoximetil-5-benciloxi-nicotínico 8 (49,6 g, >100 %) en forma de un aceite negro.

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

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

50 RMN (DMSO- d_6) δ : 4,49 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,85 (1H, sa), 7,14-7,20 (2H, m), 7,33-7,43 (7H, m), 8,30 (1H, s), 10,73 (1H, t, J = 5,8 Hz), 11,96 (1H, sa).

55 9) A una solución del compuesto 9 (131 g, 475 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (219 g, 1.140 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (128 g, 950 mmol) en dimetilformamida (1.300 ml), se añadió 4-fluorobencilamina (109 ml, 950 mmol), y se agitó esto a 80 °C durante 1,5 horas. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico, tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5 %, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, obteniéndose una mezcla (175 g) de 10 y 11. Se disolvió la mezcla resultante en ácido acético, (1.050 ml) y agua (1.050 ml), y se añadió cinc (31,1 g, 475 mmol), seguido del calentamiento a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 %, tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras separar el disolvente por destilación bajo presión reducida, se lavó esto con dietiléter, obteniéndose amida de ácido 5-benciloxi-N-(4-fluoro-bencil)-4-

65

hidroxi-6-hidroxiometil-nicotínico 10 (107 g, 59 %) en forma de un cristal incoloro.

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

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

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

15 11) A una solución acuosa (105 ml) de clorita sódica (7,13 g, 78,8 mmol) y ácido sulfámico (7,65 g, 78,8 mmol), se añadió una solución del compuesto 12 (15,0 g, 39,4 mmol) en tetrahidrofurano (630 ml) bajo refrigeración con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras añadir agua (2.500 ml) a la solución de reacción, se filtraron los cristales precipitados. El lavado con dietiléter proporcionó ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-4-hidroxi-piridin-2-carboxílico 13 (14,0 g, 90 %) en forma de un cristal incoloro.

20 RMN (DMSO- d_6) δ : 4,52 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,13 (2H, s), 7,14-7,19 (2H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 7,47-7,49 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 4,5 Hz), 10,44 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,47 (1H, sa).

25 12) Se agitó una solución del compuesto 13 (198 mg, 0,500 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,600 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (81 mg, 0,600 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Luego se añadieron metanol (3 ml) y trietilamina (153 μ l, 1,10 mmol), y se calentó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas. Se diluyó la solución de reacción con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, y se lavó el residuo con dietiléter, obteniéndose metiléster de ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-4-hidroxi-piridin-2-carboxílico 14 (141 mg, 69 %) en forma de un cristal incoloro.

30 RMN (DMSO- d_6) δ : 3,85 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,15 (2H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,31-7,47 (7H, m), 8,33 (1H, s), 10,441 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,59 (1H, sa).

35 13) Tras añadir 3-bromopropeno (2,15 ml, 24,8 mmol) a una solución del compuesto 14 (6,79 g, 16,5 mmol) y carbonato de cesio (8,09 g, 24,8 mmol) en dimetilformamida (54 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo esto con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida y se lavó el residuo con dietiléter, obteniéndose metiléster de ácido 1-alil-3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-4-oxo-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 15 (6,15 g, 83 %) en forma de un cristal incoloro.

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

45 14) A una solución del compuesto 15 (7,6 g, 16,9 mmol) en 1,4-dioxano (228 ml), se añadió una solución acuosa (38 ml) de osmato de potasio dihidratado (372 mg, 1,01 mmol), y se añadió además metaperyodato de sodio (14,5 g, 67,6 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió la solución de reacción a un recipiente al que se había añadido acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml), mientras se agitaba. Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa de hidrogenosulfito de sodio al 5 % y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, y se lavó el residuo con dietiléter, obteniéndose metiléster de ácido 3-benciloxi-5-(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-oxo-1-(2-oxo-etil)-1,4-dihidro-piridin-2-carboxílico 16 (15,39 g, 71 %) en forma de un cristal incoloro.

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

55 15) A una solución del compuesto 16 (400 mg g, 0,884 mmol) en cloruro de metileno (12 ml), se añadieron 2-metoxietilamina (77 μ l, 0,884 mmol) y ácido acético (18 μ l), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Tras ello, se llevó a cabo la reacción a 140 °C durante 30 minutos en un aparato de reacción de microondas. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice, y se concentraron las fracciones eluyendo con tolueno-acetona bajo presión reducida, obteniéndose 4-fluoro-bencilamida de ácido 9-benciloxi-2-(2-metil-etil)-1,8-dioxo-1,8-dihidro-2H-pirid[1,2-a]pirazina-7-carboxílico 17-1 (226 mg, 54 %) en forma de un sólido amarillo.

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

65 16) Al compuesto 17-1 (140 mg, 0,293 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml) bajo refrigeración con hielo y se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se separó

el disolvente por destilación bajo presión reducida, y esto se diluyó con cloroformo y se añadió a agua con hielo. Se lavó esto con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, y se recristalizó el residuo con cloruro de metileno-etanol, obteniéndose el Ejemplo de referencia A-1 (89 mg, 79 %)

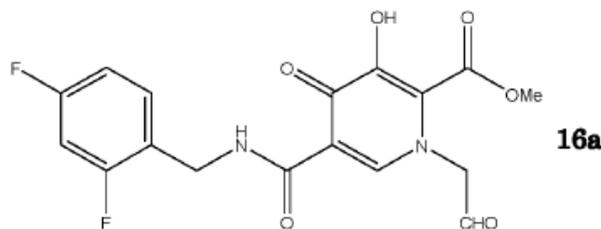
5 en forma de un cristal amarillo. Punto de fusión: 223-224 °C.
RMN (DMSO- d_6) δ : 3,25 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,92 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,87 (1H, d, 6,3 Hz), 7,14 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,77 (1H, s), 10,56 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,00 (1H, sa).

10 17) Se disolvió el compuesto 17-1 (157 mg, 0,329 mmol) en dimetilformamida (18 ml) y metanol (1 ml), se añadió carbono sobre paladio al 10 % en polvo (31 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la solución de reacción con Celite, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en cloroformo, se volvió a filtrar esto de nuevo con Celite, y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se recristalizó el residuo con cloruro de metileno-metanol, obteniéndose el Ejemplo B-1 (66 mg, 52 %) en forma de un cristal marrón.

15 Punto de fusión: 197-199 °C

RMN (DMSO- d_6) δ : 3,27 (3H, s), 3,55 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,68 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,79 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,15 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,32-7,37 (2H, m), 8,38 (1H, s), 10,46 (1H, t, J = 5,4 Hz), 12,41 (1H, s).

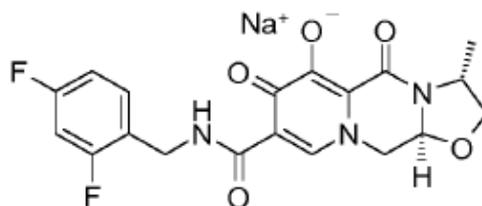
20 Todos los ejemplos que figuran a continuación consisten en un ee > 95 % y una pureza diastereomérica > 6:1, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos mostrados en la Tabla ZZ consisten en mezclas de diastereómeros en el estereocentro representado en proporciones de 1:1 a > 10:1. Los estereocentros que se formaron durante los siguientes procesos se han asignado usando técnicas de RMN muy conocidas en la materia (método 1D y 2D) y/o usando técnicas de dicroísmo circular vibracional. Se realizaron determinaciones de asignación estereoquímica sobre ejemplos representativos, y, en algunos casos, se asignaron por analogía compuestos muy relacionados. Los siguientes esquemas pretenden ser una guía general de cómo se sintetizaron los ejemplos. Será posible que el experto en la materia pueda reorganizar el orden de las etapas o cambiar los sustituyentes para aplicar el método descrito más adelante y en los ejemplos para construir compuestos de fórmula general. Métodos adicionales conocidos por los expertos en la materia o presentes comúnmente en la bibliografía también se pueden aplicar para realizar transformaciones similares y llegar a los mismos compuestos de fórmula general o precursores de aminoalcohol y diamina.



35 En los siguientes ejemplos, se hará referencia al Compuesto 16a.

Ejemplo de referencia Z-1:

40 Sal de sodio de (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida



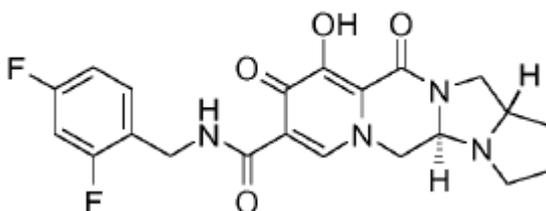
45 a) (3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida. A una solución de **16a** (409 mg, 0,87 mmol) en dicloroetano (20 ml), se añadió (2R)-2-amino-1-propanol (0,14 ml, 1,74 mmol) y 10 gotas de ácido acético glacial. Se calentó la solución resultante a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, se añadió Celite a la mezcla y se eliminaron los disolventes al vacío, y se purificó el material mediante cromatografía de gel de sílice (elución en gradiente de

CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂), dando (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (396 mg, 92 %) en forma de un vidrio. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 10,38 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,54-7,53 (m, 2 H), 7,37-7,24 (m, 4 H), 6,83-6,76 (m, 2 H), 5,40 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,22 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,16 (dd, J = 9,6; 6,0 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,41 (m, 1 H), 4,33-4,30 (m, 2 H), 3,84 (dd, J = 12,0; 10,0 Hz, 1 H), 3,63 (dd, J = 8,4; 7,2 Hz, 1 H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); ES+ MS: 496 (M+1).

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

25 Ejemplo de referencia Z-2:

(4*aR*,13*aS*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida

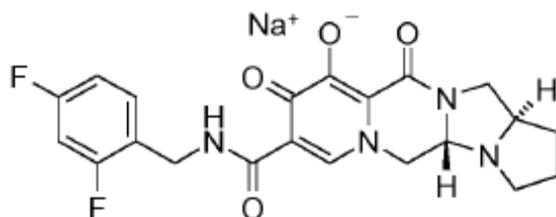


a) (4*aR*,13*aS*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. Se calentaron una solución de **16a** (24 mg, 0,05 mmol), [(2*S*)-2-pirrolidinilmetil]amina (0,1 ml) y 2 gotas de ácido acético glacial en condiciones de microondas a 140 °C durante 10 min. Tras enfriar, se añadió Celite a la mezcla y se retiraron los disolventes al vacío, y se purificó el material mediante cromatografía de gel de sílice (elución en gradiente de CH₃OH al 2 %/CH₂Cl₂), dando (4*aR*,13*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (19 mg, 71 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 10,41 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,38-7,24 (m, 4 H), 6,80 (m, 2 H), 5,38 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 4,25 (dd, J = 12,0; 6,8 Hz, 1 H), 4,10 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 3,14-3,04 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,11-1,58 (m, 4 H); ES+ MS: 521 (M+1).

b) (4*aR*,13*aS*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. A una solución de (4*aR*,13*aS*)-*N*-[(2,4-difluoropenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4*a*,5,9,11,13,13*a*-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (19 mg, 0,04 mmol) en metanol (8 ml), se añadió Pd/C al 10 % (10 mg). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción mediante un balón durante 2 h. Se filtró la mezcla resultante a través de Celite con metanol y diclorometano. Se concentró el filtrado al vacío, dando el compuesto del título (6 mg, 38 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 11,73 (m, 1 H), 10,36 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 4,62 (m, 2 H), 4,50 (m, 1 H), 4,27-4,19 (m, 2 H), 3,87-3,77 (m, 2 H), 3,16-3,08 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,11-1,65 (m, 4 H); ES+ MS: 431 (M+1).

Ejemplo Z-4:

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



5

a) [(2*R*)-2-Pirrolidinilmetil]amina. A una solución de N-BOC-(2*R*)-2-(aminometil)-1-pirrolidina (1,37 g, 6,85 mmol) en THF (20 ml), se añadió HCl 4 N (ac) (8 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y el residuo se trató con resina de MP-carbonato en metanol y diclorometano. Tras 1 h, se retiró la resina por filtración a través de un tubo de fritta y se retiraron cuidadosamente las sustancias volátiles al vacío, produciéndose la amina de base libre (760 mg en bruto > 100 %) en forma de un aceite. Dicho material se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,13 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,82-2,62 (m, 5 H), 1,88-1,30 (m, 4 H).

10

15

b) (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. De manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia Z-2 a partir de **16a** (435 mg, 0,93 mmol) y [(2*R*)-2-pirrolidinilmetil]amina (200 mg, 2,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y 15 gotas de ácido acético glacial, se obtuvo (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (321 mg, 67 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 10,41 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,55-7,24 (m, 4 H), 6,80 (m, 2 H), 5,35 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,38 (dd, J = 10,4; 3,2 Hz, 1 H), 4,21 (dd, J = 12,0; 6,8 Hz, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,4; 2,8 Hz, 1 H), 3,77 (t aparente, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,11-3,00 (m, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,08-1,84 (m, 3 H), 1,65 (m, 1 H); ES+ MS: 521 (M+1).

20

25

c) (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. De manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia Z-2 a partir de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (518 mg, 0,99 mmol) y Pd/C al 10 % (35 mg) en metanol (40 ml), se obtuvo (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (430 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 11,73 (m, 1 H), 10,36 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,64 (m, 2 H), 4,54 (dd, J = 10,8; 4,0 Hz, 1 H), 4,28-4,19 (m, 2 H), 3,90-3,79 (m, 2 H), 3,18-3,10 (m, 2 H), 2,84 (m, 1 H), 2,14-1,92 (m, 3 H), 1,72 (m, 1 H).

30

35

d) Sal de sodio de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. De manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia Z-1 a partir de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (430 mg, 1,0 mmol) e hidróxido de sodio (1,0 ml, 1,0 M ac., 1,0 mmol) en 20 ml de etanol, se formó la correspondiente sal de sodio (425 mg, 94 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (D₂O) δ 7,85 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 4,51-4,46 (m, 3 H), 4,28 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,84 (m, 1H), 1,90 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H). ES+ MS: 5431 (M+1).

40

45

Ejemplo experimental 2

Para el ensayo, se usó un derivado de células 293T que expresaba un factor de unión para mejorar la adherencia al plástico. Se produjo un vector del VIH de pseudotipo VSV-g que expresa luciferasa (denominado en la presente memoria PHIV) por transfección de células con el plásmido del vector pGJ3-Luci (Jármay, G. *et al.*, *J. Medical Virology*, 64:223-231, 2001) y pVSV-g (Clontech). Se mezclaron las células con el vector PVIH y luego se mezclaron con compuestos diluidos en serie. Después de la incubación a 37 °C y CO₂ al 5 % durante dos días, se leyeron las placas usando el reactivo de ensayo de luciferasa Steady Glo (Promega) según las recomendaciones del fabricante. Para evaluar la inhibición no específica de VIH, se realizó un ensayo similar, a excepción del reemplazo de la mezcla de células/vector PHIV por células que habían sido previamente transducidas y luciferasa expresada constitutivamente.

50

55

[Tabla 2]

Número de ejemplo	PHIV CI ₅₀
Z-1	<10 nM
Z-2	<10 nM
Z-4	<10 nM

Ejemplo de formulación

- 5 La expresión "ingrediente activo" significa el presente compuesto, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

(Ejemplo de formulación 1)

- 10 Se prepara una cápsula de gelatina dura usando los siguientes ingredientes:

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

(Ejemplo de formulación 2)

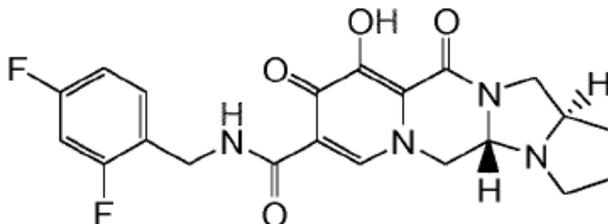
- 15 Se prepara un comprimido usando los siguientes ingredientes

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

Se mezclan los ingredientes y se comprimen, obteniéndose comprimidos, cada uno de los cuales con un peso de 665 mg.

REIVINDICACIONES

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



5

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

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (4a*S*,3a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que es un agente anti-VIH.

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

25 7. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en terapia médica.

8. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de una infección por VIH.

30 9. Uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una infección por VIH.