

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 403**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/14** (2006.01)

**C07D 309/40** (2006.01)

**C07D 211/86** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009** E 13178055 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** EP 2660239

54 Título: **Compuestos químicos como intermedios sintéticos**

30 Prioridad:

**25.07.2008 US 83621 P**

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

**31.03.2017**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)**  
**1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 5410045, JP y**  
**VIIV HEALTHCARE COMPANY (CORPORATION**  
**SERVICE COMPANY) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JOHNS, BRIAN ALVIN;**  
**WEATHERHEAD, JASON GORDON;**  
**AOYAMA, YASUNORI y**  
**HAKOGI, TOSHIKAZU**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 607 403 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 como intermedios sintéticos

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.

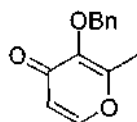
Una etapa requerida en la replicación del VIH en los linfocitos T humanos es la inserción mediante integrasa codificada viralmente de ADN proviral en el genoma de la célula hospedadora. Se cree que la integración está mediada por integrasa en un proceso que implica ensamblado de un complejo de nucleoproteína 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 procesos de la presente invención proporcionan compuestos que son intermedios en la síntesis de agentes terapéuticos activos.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto intermedio sintético, proceso que comprende

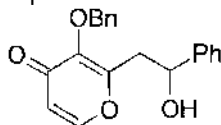
a) tratar un compuesto de fórmula P-2



P-2

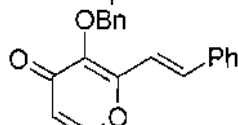
35

con bis(trimetilsilil)amida de litio y benzaldehído para formar un compuesto de fórmula P-3



P-3 ;

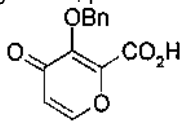
tratar el compuesto de fórmula P-3 con trietilamina y cloruro de metanosulfonilo, seguido de N-metil-2-pirrolidona y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno para formar un compuesto de fórmula P-4



P-4 ;

40

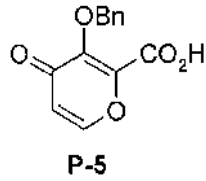
y tratar el compuesto de fórmula P-4 con  $\text{RuCl}_3$  y  $\text{NaIO}_4$  para formar un compuesto de fórmula P-5



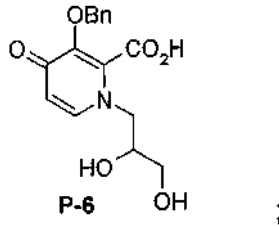
P-5

o

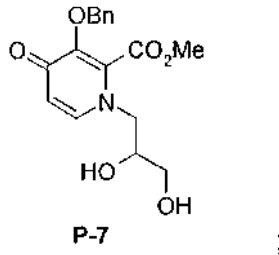
b) tratar un compuesto de fórmula P-5



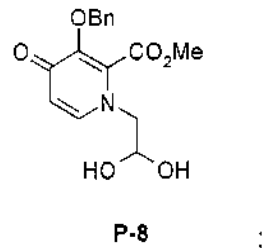
5 con 3-amino-propano-1,2-diol para formar un compuesto de fórmula P-6



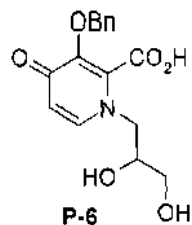
10 tratar el compuesto de fórmula P-6 con  $\text{NaHCO}_3$  y  $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$  o MeI para formar un compuesto de fórmula P-7



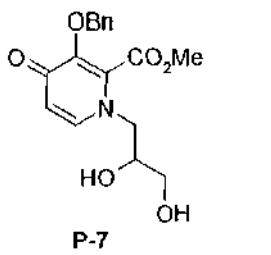
y tratar el compuesto de fórmula P-7 con  $\text{NaIO}_4$  para formar un compuesto de fórmula P-8



15 o  
c) metilar un compuesto de fórmula P-6 con  $\text{NaHCO}_3$  y  $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$  o MeI



20 para formar un compuesto de fórmula P-7

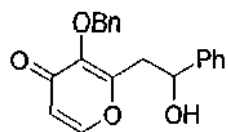


y tratar el compuesto de fórmula P-7 con  $\text{NaIO}_4$  para formar un compuesto de fórmula P-8 como se ha definido

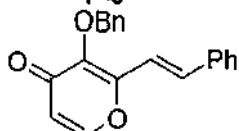
anteriormente.

La presente invención también proporciona un compuesto intermedio sintético que es uno de las siguientes fórmulas

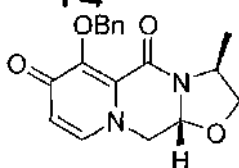
5



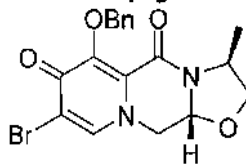
P-3



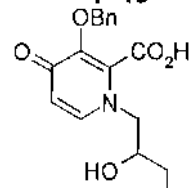
P-4



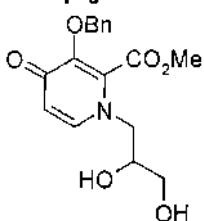
P-9



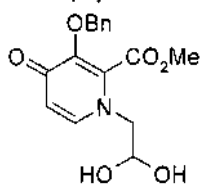
P-10



P-6



P-7



P-8

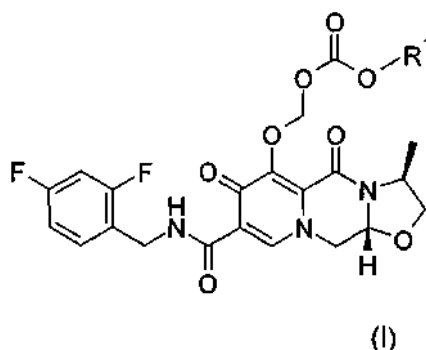
Los compuestos intermedios sintéticos de la presente invención son útiles en la síntesis de profármacos de inhibidores de integrasa de VIH que son útiles en la inhibición de la replicación del VIH, la prevención y/o el tratamiento de infección por VIH, y el tratamiento de SIDA y/o ARC.

15

**Descripción detallada de la invención**

Los compuestos intermedios sintéticos de la presente invención pueden usarse para sintetizar compuestos de la siguiente Fórmula (I), que son útiles en el suministro de agentes terapéuticos para prevenir infecciones virales, particularmente infecciones por VIH:

20



donde:

5  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_8$ , arilo  $C_6-C_{10}$  o  $LR^2$ ;  
L es alquileno;  
 $R^2$  es

- 10 a) hidroxilo;  
b) alcoxi;  
c)  $OR^3$  donde  $R^3$  es  $P(O)(OH)_2$ , alcoxi, o alquilen-alcoxi;  
d) heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo o alquilo  $C_1-C_8$ ;  
e)  $C(O)OR^4$  donde  $R^4$  es H, alquilo  $C_1-C_8$ , o  $XR^5$  donde X es alquileno y  $R^5$  es arilo  $C_6-C_{10}$ , heterociclilo, o  $NR^6R^7$   
15 f)  $NR^6R^7$ ;  
g)  $C(O)NR^8R^9$  donde  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y  $XR^5$ ; o  
h)  $C(O)R^{10}$  donde  $R^{10}$  es heterociclilo opcionalmente sustituido con  $XR^{11}$  donde  $R^{11}$  es heterociclilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En un ejemplo de un compuesto de fórmula (I),  $R^1$  es  $LR^2$  donde  $R^2$  es  $OR^3$  o  $C(O)OR^4$ .

En otro ejemplo de un compuesto de fórmula (I),  $R^1$  es  $LR^2$  donde  $R^2$  es  $OR^3$  o  $C(O)OR^4$  donde  $R^3$  es  $P(O)(OH)_2$  y  $R^4$  es  $XR^5$  donde X es alquileno y  $R^5$  es arilo  $C_6-C_{10}$ .

25

Son ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I):

- 30 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;  
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 2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]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-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;  
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 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;  
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 2-piridinilmetilo;  
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  
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-(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}metilo}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;  
 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-  
 5 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 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-  
 10 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;  
 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-  
 15 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 {{{(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-  
 20 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 {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-  
 25 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; así como:

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;  
 30 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-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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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,  
 55 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.

60 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  
 65 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 está 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, isoxozolilo, isotiazolilo, furazanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, dioxolilo, dioxinilo, oxatiolilo, benzodioxolilo, ditiolilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, sulfolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrofurodihidrofuranilo, tetrahidropiranodihidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidrofurofuranilo y tetrahidropirano-furanilo.

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 un experto en la materia que determinados compuestos preparados mediante los procesos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas alternativas. A menos que se indique otra cosa, la representación de cualquier tautómero pretende incluir al otro.

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 producidos usando los compuestos intermedios sintéticos de 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.

- 5 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.
- 10
- 15 Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos anteriores también incluye la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

20

Los compuestos preparados mediante los procesos de la presente invención son útiles intermedios sintéticos en la preparación de 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.

25

Los compuestos preparados a partir de intermedios sintéticos de la presente 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.

30

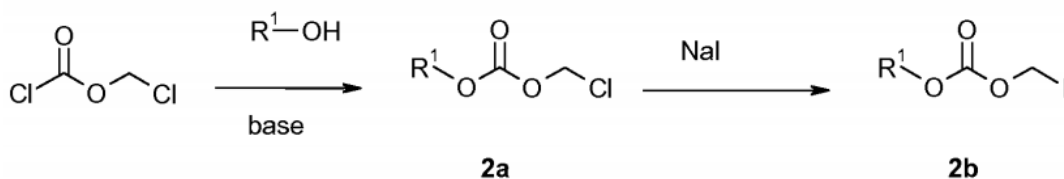
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos que usan materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, es posible hacer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

35

Puede prepararse (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 mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo los métodos que se divulgan en el documento de Patente WO2006/116724.

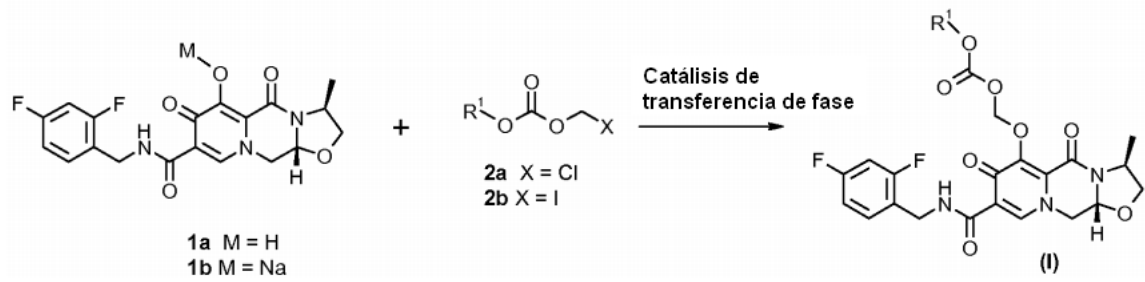
40

Esquema 1

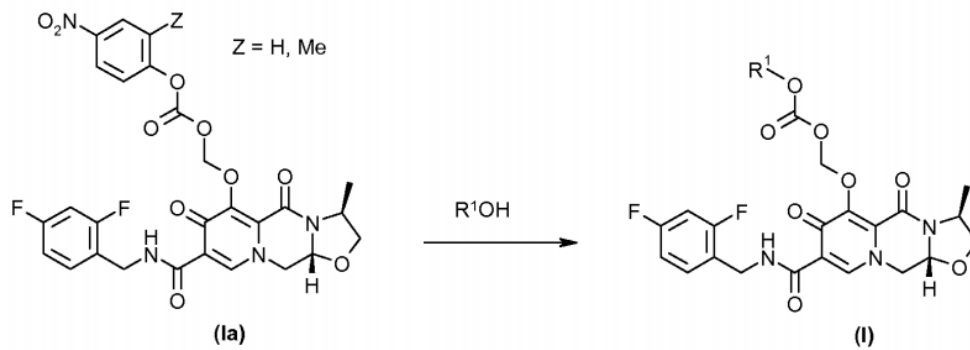




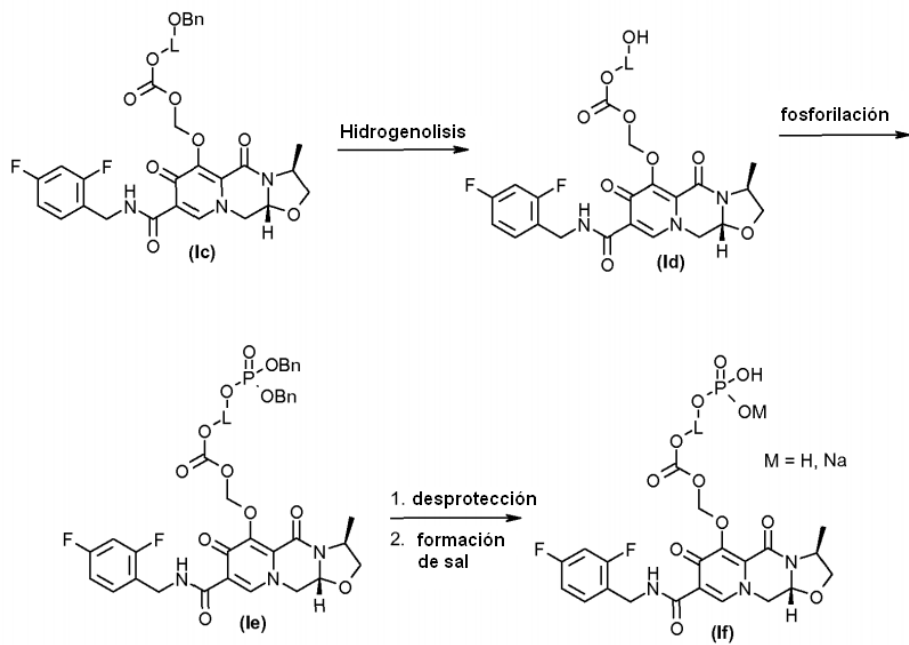
Esquema 2



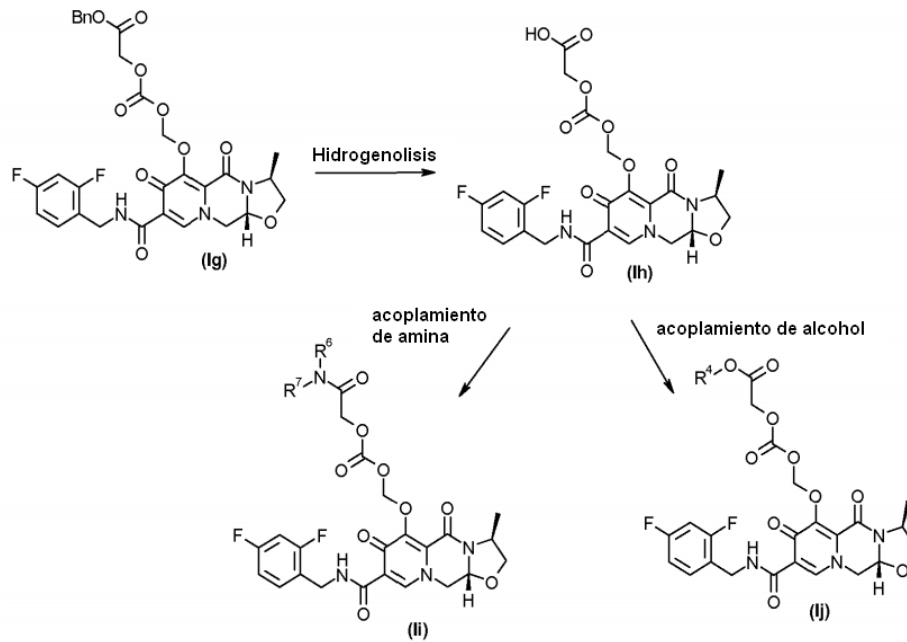
Esquema 3



Esquema 4

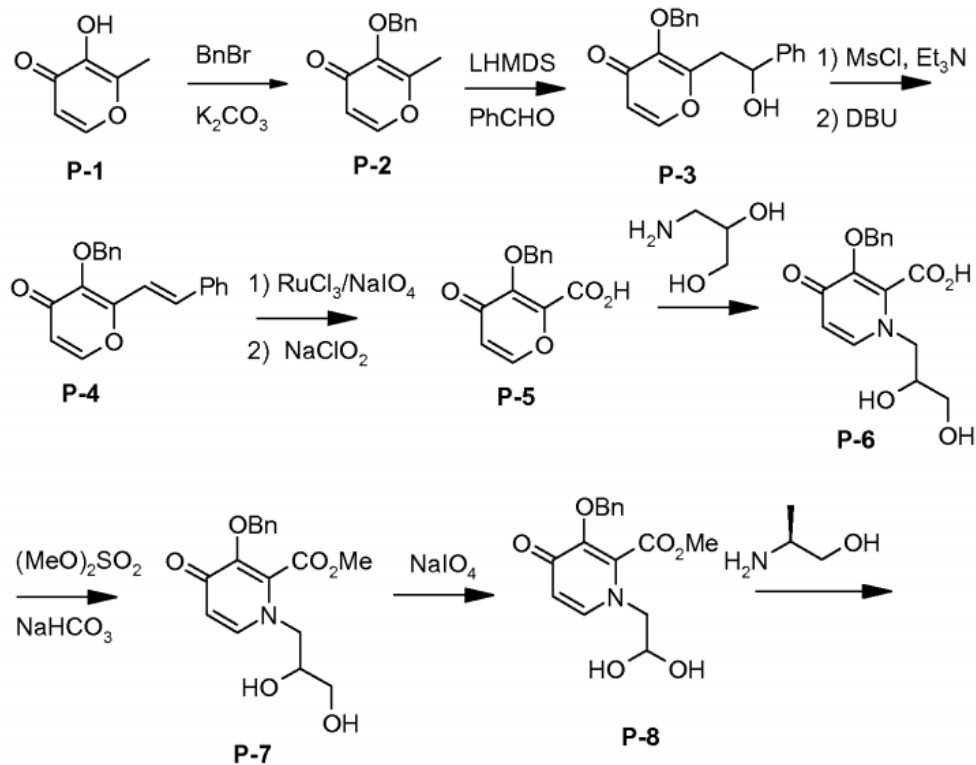


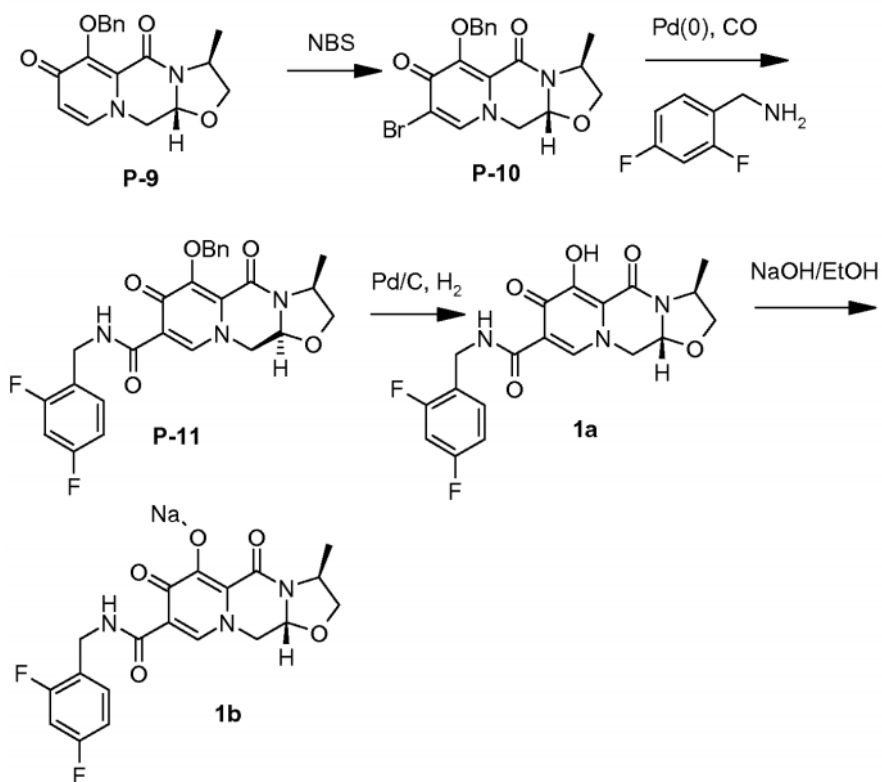
Esquema 5



Los siguientes ejemplos ilustran la invención

- 5 Ejemplo 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)





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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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-feniletel)-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 **P-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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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-feniletetil]-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  $\text{Et}_3\text{N}$  (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  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  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  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{nH}_2\text{O}$  (0,02 eq) en 2,47 l de MeCN, 2,47 l de EtOAc y 2,47 l de  $\text{H}_2\text{O}$  se añadieron 2310 g de  $\text{NaIO}_4$  (4,0 eq) a menos de 25 °C. Después del envejecimiento durante 1 h, se añadieron

733 g de NaClO<sub>2</sub> (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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. al 50 %, 822 ml de H<sub>2</sub>O 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 1H), 5,31 (s, 2H).

e) Síntesis de ácido 1-(2,3-dihidroxiopropil)-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 H<sub>2</sub>O, la mezcla se concentró. Al residuo, se añadieron 2,54 l de H<sub>2</sub>O 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 H<sub>2</sub>O fría y secado proporcionaron 576 g del compuesto **P-6** (83 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-dihidroxiopropil)-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 H<sub>2</sub>O) en 2,88 l de NMP se añadieron 431 g de NaHCO<sub>3</sub> (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 **P-7**. La filtración, lavado con 1,73 l de H<sub>2</sub>O y secado proporcionaron 507 g del compuesto **P-7** (89 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-dihidroxi-etil)-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 H<sub>2</sub>O y 9,13 g de AcOH (0,1 eq) se añadieron 390 g de NaIO<sub>4</sub> (1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la adición de 1,52 l de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. al 10 %, la mezcla se concentró y se enfrió a 10 °C. La filtración, lavado con H<sub>2</sub>O y secado proporcionaron 386 g del compuesto **P-8** (80 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-propano-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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 H<sub>2</sub>O. La filtración, lavado con 8,0 l de H<sub>2</sub>O y secado proporcionaron 163 g del compuesto **P-10** (84 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

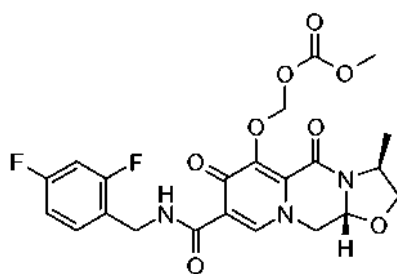
j) Síntesis de (3S,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida (compuesto **P-11**). En atmósfera de monóxido de carbono, una mezcla de 163 g del compuesto **P-10** (1,0 eq), 163 ml de *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (2,5 eq), 68,4 ml de 2,4-difluorobencilamina (1,5 eq) y 22,5 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (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(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (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 H<sub>2</sub>O, la fase orgánica se lavó con 1,0 l de HCl ac. 1 N y 1,0 l de H<sub>2</sub>O (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 <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 1H), 3,66 (dd, J = 6,9, 8,4 Hz, 1H), 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 CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5/1). Después de la concentración de la solución de CHCl<sub>3</sub>/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/H<sub>2</sub>O (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 <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 H<sub>2</sub>O 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 <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 de referencia 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

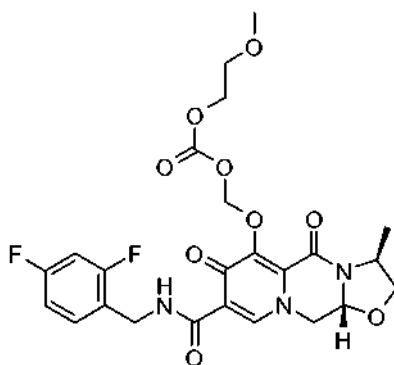


a) Carbonato de clorometilo y metilo. Se disolvió clorurocarbonato de clorometilo (3 ml, 33,7 mmol) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota metanol (1,36 ml, 33,7 mmol), seguido de piridina (2,73 ml, 33,7 mmol) gota a gota. La suspensión de color blanco se agitó a 0 °C y se 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,72 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H).

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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,92 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H).

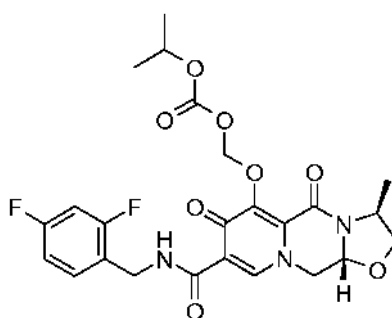
c) Carbonato de  
 {{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y metilo. Se suspendieron **1b** (30 mg, 0,070 mmol) y carbonato potásico (29 mg, 0,209 mmol) en agua y se añadió hidrogenosulfato 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 494 (M+1).

Ejemplo de referencia 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]oxazol[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-(metiloxi)etilo



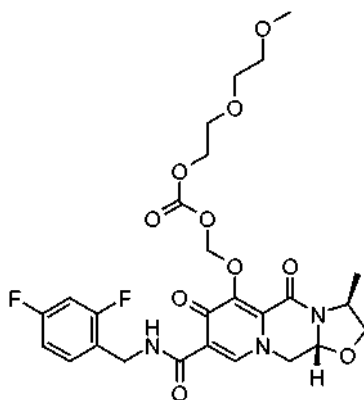
El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de yodometilo y 2-(metiloxi)etilo (122 mg, 0,468 mmol), **1b** (50 mg, 0,117 mmol), carbonato potásico (48 mg, 0,351 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (40 mg, 0,117 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo de referencia 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 538 (M+1).

Ejemplo de referencia 3: 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]oxazol[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 1-metiletilo



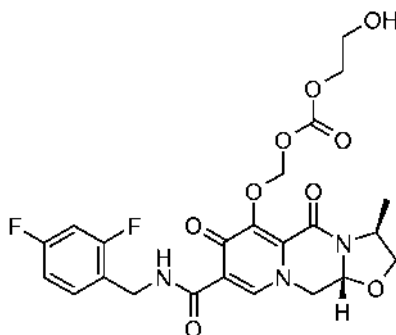
El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de yodometilo y 1-metiletilo (140 mg, 0,574 mmol), **1b** (50 mg, 0,117 mmol), carbonato potásico (48 mg, 0,351 mmol), e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (40 mg, 0,117 mmol), usando un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo de referencia 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 522 (M+1).

Ejemplo de referencia 4: 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-d]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etilo



5 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 de referencia 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 582 (M+1).

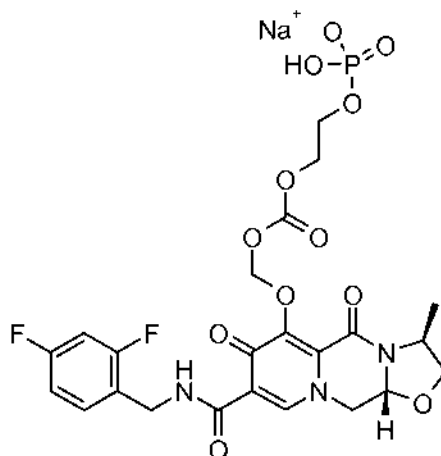
Ejemplo de referencia 5: carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-hidroxietilo



20 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-[[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 de referencia 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 614 (M+1).

30 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-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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 524 (M+1).

Ejemplo de referencia 6: 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



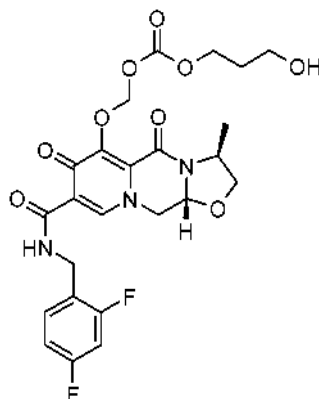
5 a) Carbonato de 2-((bis((fenilmetil)oxi]fosforil]oxi)etilo y {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo. Se añadió N,N-diisopropil-fosforamidito de dibencilo a una mezcla de carbonato de  
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-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 mezcla se agitó durante 30 minutos dejando que se agotara el baño de hielo-agua. Se añadió solución de tiosulfato  
15 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 784 (M+1).

20 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 <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 604 (M+1).

30 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 <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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, 2 H), 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<sup>+</sup> EM: 604 (M+1).



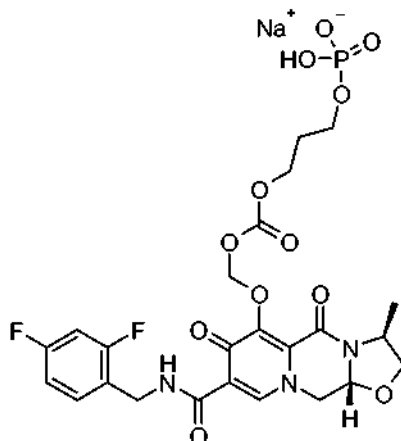
Ejemplo de referencia 7: carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il}oxi}metilo y 3-hidroxi-propilo



5 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 de referencia 1 a partir de  
10 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 628 (M+1).

15 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-hidroxi-propilo. 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  
20 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 538 (M+1).

30 Ejemplo de referencia 8: 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

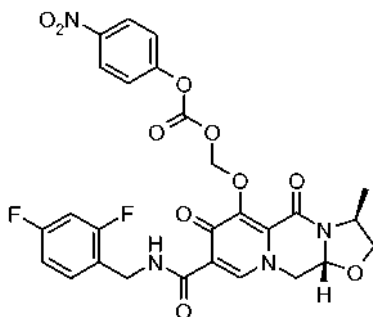


a) Carbonato de 3-({bis[(fenilmetil)oxi]fosforil}oxi)propilo y {(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo. De acuerdo con el ejemplo 8, se convirtió carbonato de {(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil}-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 3-hidroxipropilo (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-fosforamidato de dibencilo (0,771 g, 2,23 mmol), y m-CPBA (0,642 g, 3,72 mmol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 798 (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-(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 <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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<sup>+</sup> EM: 618 (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 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 <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 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<sup>+</sup> EM: 618 (M+1).

Ejemplo de referencia 9: 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

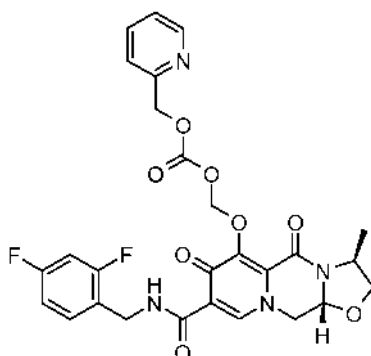


a) Carbonato de clorometilo y 4-nitrofenilo. Se añadió gota a gota N-metil morfolina (1,24 ml, 11,24 mmol) a una solución de 4-nitrofenilo (1,56 g, 11,24 mmol) en diclorometano a 0 °C, seguido adición de gota a gota de clorurocarbonato de clorometilo (1 ml, 11,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 5,82 (s, 2 H).

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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 2 H), 7,42 (dd, J = 6,8, 2 Hz, 2 H), 6,06 (s, 2 H).

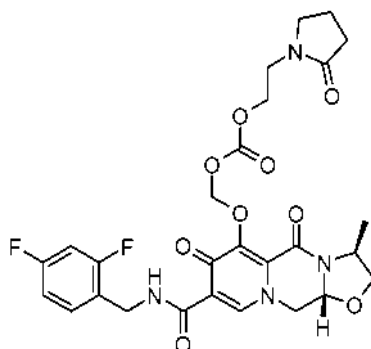
c) Carbonato de  $\{[(3S,11aR)-8-([(2,4\text{-difluorofenil)metil]amino)carbonil})-3\text{-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 4-nitrofenilo}$ . El derivado del carbonato de nitrofenilo se preparó a partir de sal sódica de  $(3S,11aR)\text{-}N\text{-}[(2,4\text{-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida}$  (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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

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



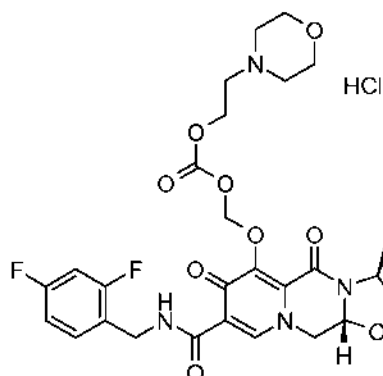
A una solución de carbonato de  $\{[(3S,11aR)-8-([(2,4\text{-difluorofenil)metil]amino)carbonil})-3\text{-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 4-nitrofenilo}$  (88 mg, 0,146 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron 2-piridinilmetanol (0,01 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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 de referencia 11: carbonato de  $\{[(3S,11aR)-8-([(2,4\text{-difluorofenil)metil]amino)carbonil})-3\text{-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etilo}$



El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de  $\{[(3S,11aR)-8-([(2,4\text{-difluorofenil)metil]amino)carbonil})-3\text{-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 4-nitrofenilo}$  (50 mg, 0,83 mmol), 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidinona (9  $\mu\text{l}$ , 0,083 mmol), trietilamina (35  $\mu\text{l}$ , 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  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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



5

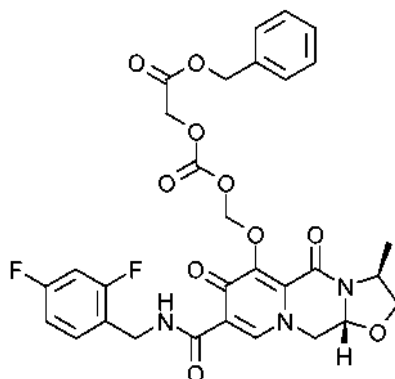
Sal de ácido clorhídrico de carbonato de [[[(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil]-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi]metilo y 2-(4-morfolinil)etilo. El compuesto del título se preparó a partir de

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 4-nitrofenilo (121 mg, 0,202 mmol), 2-(4-morfolinil)etanol (exceso), trietilamina (0,08 ml, 0606 mmol), y DMAP (50 mg, 0,400 mmol), en un proceso similar al que se ha descrito en el ejemplo de referencia 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 recrystalización 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 <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>/ CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 593 (M+1).

25

Ejemplo de referencia 13: ((((((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

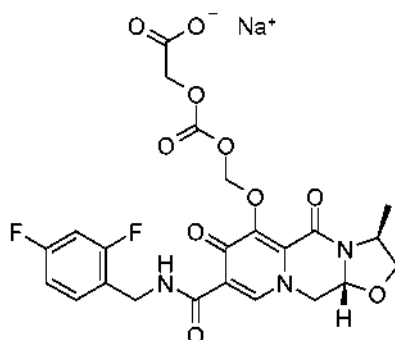


30

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 de referencia 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 628 (M+1).

35

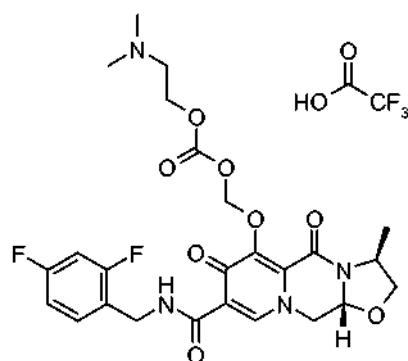
Ejemplo de referencia 14: sal sódica de ácido ((((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético



5 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  
 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 (preparado como se ha descrito en el ejemplo de referencia 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 538 (M+1).

15 b) Sal sódica de ácido 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)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 <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 538 (M+1).

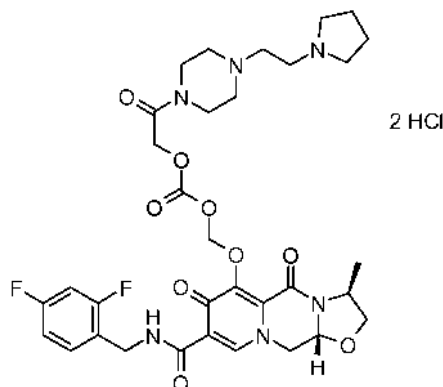
25 Ejemplo de referencia 15: sal de ácido trifluoroacético de carbonato de (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo y 2-(dimetilamino)etilo



30 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 de referencia 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 (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 551 (M+1).

40

Ejemplo de referencia 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



5

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-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metilo (60 mg, 0,112 mmol) (preparado como se ha descrito en el ejemplo de referencia 14, etapa (a)), 1-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperazina (31 mg, 0,167 mmol), N,N-diisopropiletamina (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.

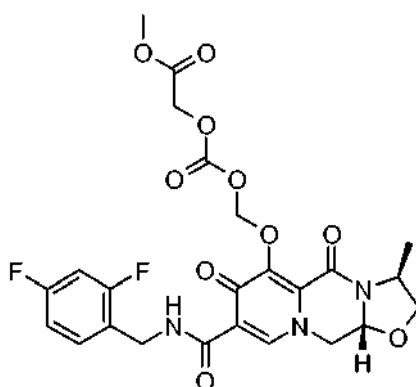
15

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 trituró 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 <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 703 (M+1).

20

Ejemplo de referencia 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)metilo acetato de metilo

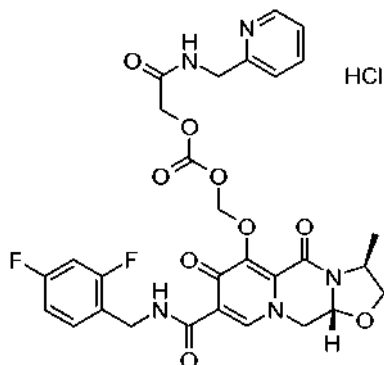
25



El compuesto del título se preparó a partir 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 (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 de referencia 1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 552 (M+1).

35

Ejemplo de referencia 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



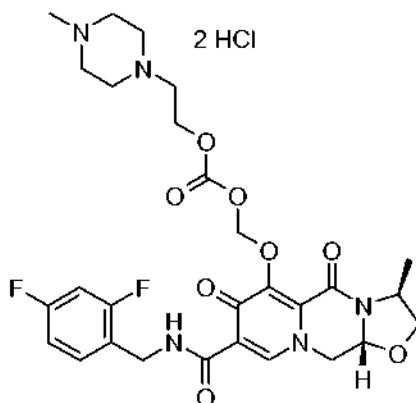
5 a) Carbonato de  
 de  
 10 de ácido  
 de  
 15 de ácido  
 de  
 20 de ácido  
 de  
 25 de ácido  
 de  
 30 de ácido  
 de  
 35 de ácido

El compuesto del título se preparó a partir 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 (((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 (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 de referencia 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 628 (M+1).

b) Sal de ácido clorhídrico de carbonato de  
 de  
 20 de ácido  
 de  
 25 de ácido  
 de  
 30 de ácido  
 de  
 35 de ácido

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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 628 (M+1).

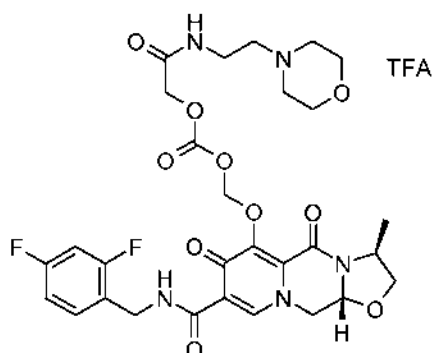
Ejemplo de referencia 19: carbonato de (((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi)metilo y 2-(4-metil-1-piperazinil)etilo



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

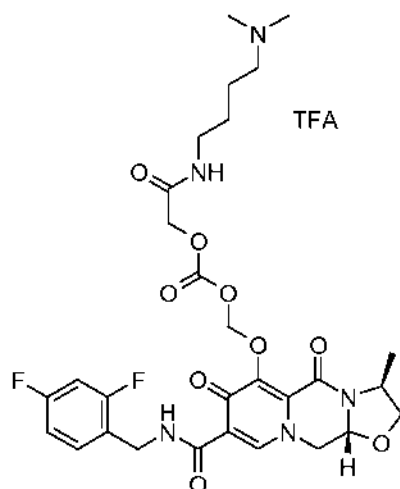
ejemplo de referencia 10. La purificación por HPLC en fase inversa proporcionó la sal de ácido trifluoroacético. El sólido aislado se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. 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 dietil éter y el sólido formado se recogió por filtración al vacío. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 606 (M+1).

10 Ejemplo de referencia 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



15 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 de referencia 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 650 (M+1).

25 Ejemplo de referencia 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]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y 2-[[4-(dimetilamino)butil]amino]-2-oxoetilo



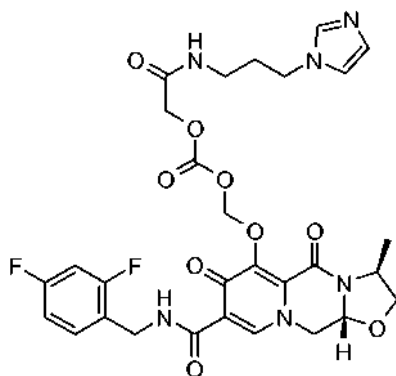
30 El compuesto del título se preparó a partir de ácido {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil]oxi}carbonil]oxi}acético (60 mg, 0,112 mmol), N-metil-1,4-butanodiamina (16 mg, 0,134 mmol), 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 de referencia 16, etapa (a). La purificación por HPLC en fase inversa produjo el



compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 636 (M+1).

5

Ejemplo de referencia 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]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil}oxi}carbonil}oxi}acetato de 2-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-oxoetilo



10

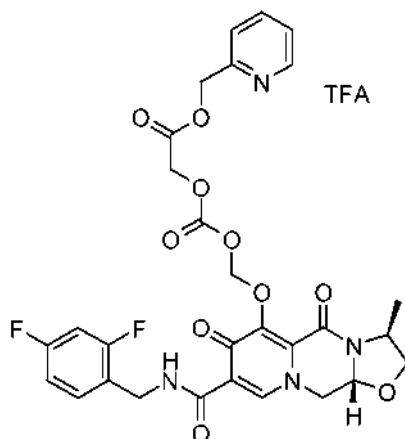
El compuesto del título se preparó a partir de ácido {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil}oxi}carbonil}oxi}acético (63 mg, 0,112 mmol), [3-(1 H-imidazol-1-il)propil]amina (0,02 ml, 0,176 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 de referencia 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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), 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<sup>+</sup> EM:645 (M+1).

15

20

Ejemplo de referencia 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

25

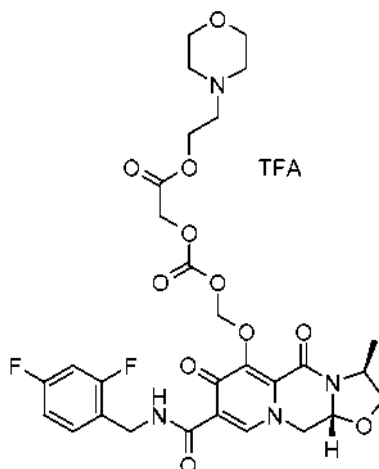


Se agitaron ácido {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metil}oxi}carbonil}oxi}acético (preparado como se ha descrito en el ejemplo de referencia 16, etapa (a)) (37 mg, 0,069 mmol), 2-piridinilmetanol (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 en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 629 (M+1).

30

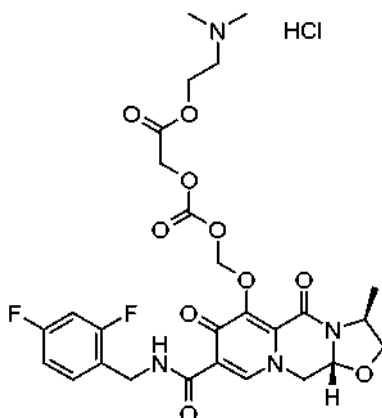
35

Ejemplo de referencia 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



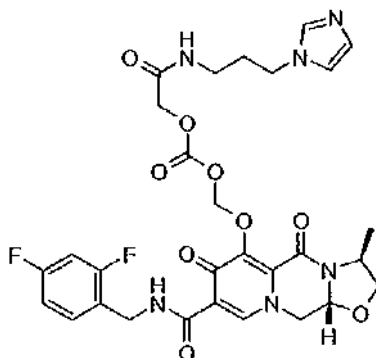
5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido  
 ((((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-  
 -a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (78 mg, 0,145 mmol), 2-(4-morfolinil)etanol (0,02 ml,  
 10 0,145 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 de referencia 23. La purificación por HPLC en fase inversa produjo el compuesto del título en  
 forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 651 (M+1).

15 Ejemplo de referencia 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



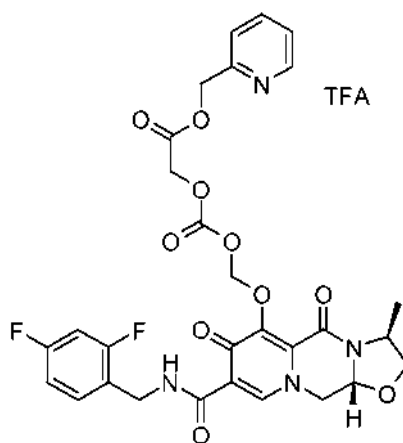
20 a) ((((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]-  
 oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de 2-(dimetilamino)etilo. El compuesto del  
 título se preparó a partir de ácido ((((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-di-oxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbo-  
 25 nil)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 de referencia 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  
 30 bicarbonato sódico acuoso, y se secó sobre sulfato sódico para producir el compuesto del título en forma de un  
 residuo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 609 (M+1).



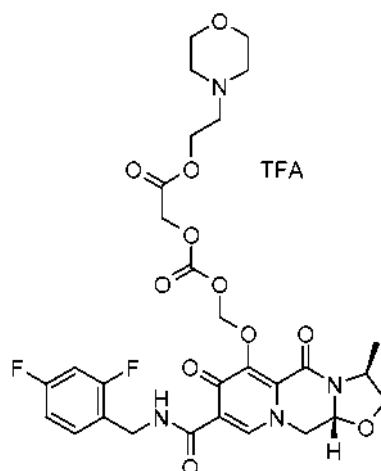
El compuesto (del título se preparó a partir de (((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (63 mg, 0,112 mmol), [3-(1 H-imidazol-1-il)propil]amina (0,02 ml, 0,176 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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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), 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<sup>+</sup> 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



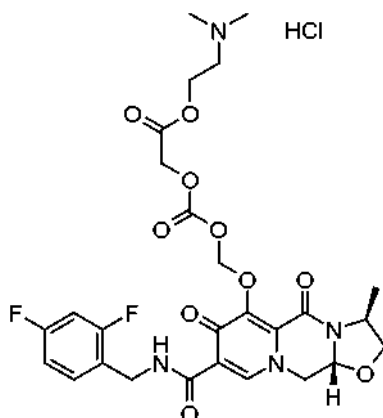
Se agitaron ácido (((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acético (preparado como se ha descrito en el ejemplo 16, etapa (a)) (37 mg, 0,069 mmol), 2-piridinilmetanol (0,01 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 en fase inversa produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> 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



5 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,  
 10 0,145 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 un  
 sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 651 (M+1).

15 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



20 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)-  
 25 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)carbo-  
 nil)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  
 30 sódico acuoso, y se secó sobre sulfato sódico para producir el compuesto del título en forma de un residuo. RMN  
<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

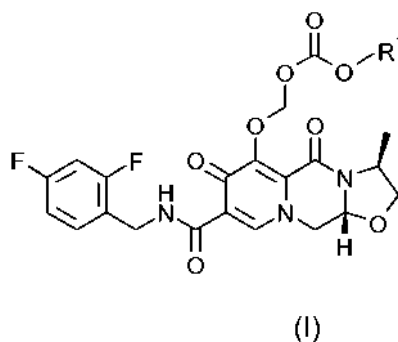
b) Sal de ácido clorhídrico de (((((3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il)oxi)metil)oxi)carbonil)oxi)acetato de 2-(dimetilamino)etilo. El producto preparado como se ha descrito en la etapa (a) anterior (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 <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> EM: 609 (M+1).

#### 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).

Las siguientes son las reivindicaciones de la patente principal, que se incluyen como parte de la descripción en la presente solicitud divisional.

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o LR<sup>2</sup>;

L es alquileno;

R<sup>2</sup> es

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sup>1</sup> es LR<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es OR<sup>3</sup> o C(O)OR<sup>4</sup>.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R<sup>1</sup> es LR<sup>2</sup> donde R<sup>2</sup> es OR<sup>3</sup> o C(O)OR<sup>4</sup> donde R<sup>3</sup> es P(O)(OH)<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> es XR<sup>5</sup> donde X es alquileo y R<sup>5</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>.

4. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

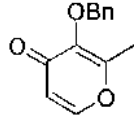
carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo y metilo;  
 carbonato de {{{(3S,11aR)-8-(((2,4-difluorofenil)metil]amino)carbonil)-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-6-il]oxi}metilo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

5. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o sal clorhidrato.
7. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 10 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
- 15 acetato 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.
8. Un método de tratamiento de una infección viral en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 20 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, donde la infección viral es una infección por VIH.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia médica.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una infección por virus.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la infección viral es una infección por VIH.
- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 en forma de un comprimido, cápsula, líquido o suspensión.
- 35 15. Un método de tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que comprende administrar a dicho ser humano una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y otro agente terapéutico.

**REIVINDICACIONES**

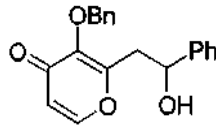
1. Un proceso para la preparación de un compuesto intermedio sintético, proceso que comprende

5 a) tratar un compuesto de fórmula P-2



**P-2**

con bis(trimetilsilil)amida de litio y benzaldehído para formar un compuesto de fórmula P-3

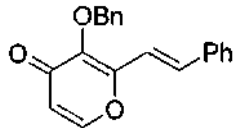


**P-3**

;

10

tratar el compuesto de fórmula P-3 con trietilamina y cloruro de metanosulfonilo, seguido de N-metil-2-pirrolidona y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno para formar un compuesto de fórmula P-4

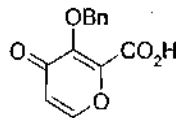


**P-4**

;

15

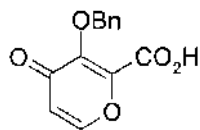
y tratar el compuesto de fórmula P-4 con  $\text{RuCl}_3$  y  $\text{NaIO}_4$  para formar un compuesto de fórmula P-5



**P-5**

20

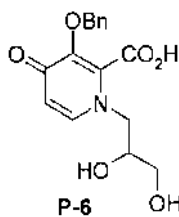
o  
b) tratar un compuesto de fórmula P-5



**P-5**

25

con 3-amino-propano-1,2-diol para formar un compuesto de fórmula P-6



**P-6**

;

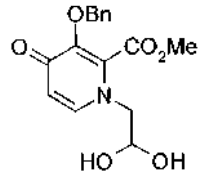
tratar el compuesto de fórmula P-6 con  $\text{NaHCO}_3$  y  $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$  o MeI para formar un compuesto de fórmula P-7





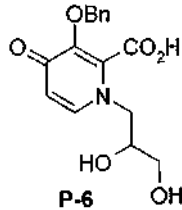
**P-7**

y tratar el compuesto de fórmula P-7 con  $\text{NaIO}_4$  para formar un compuesto de fórmula P-8



**P-8**

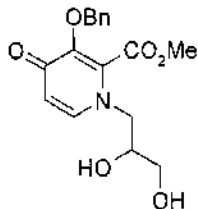
- 5 o c) metilar un compuesto de fórmula P-6 con  $\text{NaHCO}_3$  y  $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$  o  $\text{MeI}$



**P-6**

para formar un compuesto de fórmula P-7

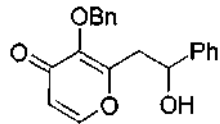
10



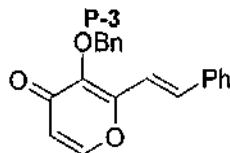
**P-7**

y tratar el compuesto de fórmula P-7 con  $\text{NaIO}_4$  para formar un compuesto de fórmula P-8 como se ha definido anteriormente.

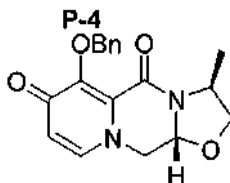
- 15 2. Un compuesto intermedio sintético que uno de las siguientes fórmulas



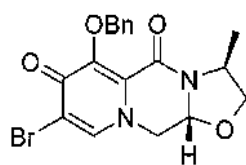
**P-3**



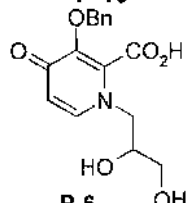
**P-4**



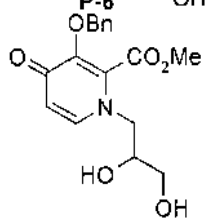
**P-9**



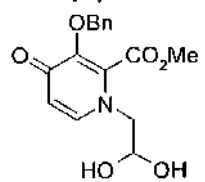
**P-10**



**P-6**



**P-7**



**P-8**