

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 696**

51 Int. Cl.:

C07D 491/16 (2006.01)
C07D 471/16 (2006.01)
C07D 487/16 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2014 PCT/CN2014/075685**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14183532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2014 E 14798188 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2997033**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos tricíclicos condensados como inhibidores de la integrasa del VIH**

30 Prioridad:

17.05.2013 US 201361824739 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2018

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US**

72 Inventor/es:

**COLEMAN, PAUL J.;
HARTINGH, TIMOTHY J.;
RAHEEM, IZZAT T.;
SCHREIER, JOHN;
SISKO, JOHN T.;
WAI, JOHN;
GRAHAM, THOMAS;
HU, LIHONG y
PENG, XUANJIA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 656 696 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 heterocíclicos tricíclicos condensados como inhibidores de la integrasa del VIH

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de heterociclo tricíclico condensado, composiciones que comprenden al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado, y compuestos para su uso en métodos de uso de los derivados de heterociclo tricíclico condensado para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto.

10

Antecedentes de la invención

Un retrovirus designado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente las cepas conocidas como virus VIH de tipo 1 (VIH-1) y virus de tipo 2 (VIH-2), es el agente etiológico de la enfermedad compleja que incluye la destrucción progresiva del sistema inmunitario (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; SIDA) y la degeneración del sistema nervioso central y periférico. Una característica común de la replicación de retrovirus es la inserción mediante integrasa codificada por el virus de ADN +provírico en el genoma de la célula hospedadora, una etapa requerida en la replicación de VIH en los monocitos y los linfocitos T humanos. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en tres etapas: el ensamblaje de un complejo de nucleoproteína estable con secuencias de ADN vírico; la escisión de dos nucleótidos a partir del extremo 3' del ADN provírico lineal; la unión covalente del extremo 3' OH cortado del ADN provírico en un corte escalonado realizado en el sitio objetivo del hospedador. La cuarta etapa en el proceso, la síntesis de reparación del hueco resultante, se puede conseguir mediante enzimas celulares.

15

20

25

La secuenciación de nucleótidos del VIH muestra la presencia de un gen pol en un marco abierto de lectura [Ratner, L. y col., *Nature*, 313, 277(1985)]. La homología de secuencia de aminoácidos proporciona pruebas de que la secuencia pol codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y una proteasa del VIH [Toh, H. y col., *EMBO J.* 4, 1267 (1985); Power, M. D. y col., *Science*, 231, 1567 (1986); Pearl, L. H. y col., *Nature*, 329, 351 (1987)]. Se ha mostrado que todos estos tres enzimas son esenciales para la replicación del VIH.

30

Se sabe que algunos compuestos antivíricos que actúan como inhibidores de la replicación de VIH son agentes eficaces en el tratamiento del SIDA y enfermedades similares, incluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa tales como azidotimidina (AZT) y efavirenz e inhibidores de la proteasa tales como indinavir y nelfinavir. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores de la replicación de VIH.

35

Las referencias siguientes son de interés como antecedentes:

Las publicaciones internacionales con n.º WO 11/045330 y WO 11/121105 divulgan compuestos macrocíclicos que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

40

Kinzel y col., *Tet. Letters* 2007, 48(37): págs. 6552-6555 desvela la síntesis de tetrahidropiridopirimidonas como un armazón para inhibidores de la integrasa del VIH-1.

45

Ferrara y col., *Tet. Letters* 2007, 48(37), págs. 8379-8382 desvela la síntesis de un derivado de hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxamida útil como un inhibidor de la integrasa del VIH.

Muraglia y col., *J. Med. Chem.* 2008, 51: 861-874 desvela el diseño y la síntesis de pirimidinonas bicíclicas como inhibidores de la integrasa del VIH-1 potentes y biodisponibles por vía oral.

50

El documento US2004/229909 desvela ciertos compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa.

Los documentos US 7232819 y US 2007/0083045 divulgan ciertas 5,6-dihidroxipirimidina-4-carboxamidas como inhibidores de la integrasa del VIH.

55

Los documentos US 7169780, US 7217713 y US 2007/0123524 divulgan ciertas 5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxamidas N-sustituidas como inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento US 7279487 desvela ciertas hidroxinaftiridinona carboxamidas que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

60

Los documentos US 7135467 y US 7037908 divulgan ciertas pirimidina carboxamidas que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

65

El documento US 7211572 desvela ciertos compuestos de anillos condensados nitrogenosos que son inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento US 7414045 desvela ciertas tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidina carboxamidas, hexahidropirimido[1,2-a]azepina carboxamidas y compuestos relacionados que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento WO 2006/103399 desvela ciertas tetrahidro-4H-pirimidooxazepina carboxamidas, tetrahidropirazinopirimidina carboxamidas, hexahidropirimidodiazepina carboxamidas y compuestos relacionados que son útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

El documento US 2007/0142635 desvela procesos para preparar hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilatos y compuestos relacionados.

El documento US 2007/0149556 desvela determinados derivados de hidroxipirimidinona que tienen actividad inhibidora de la integrasa del VIH.

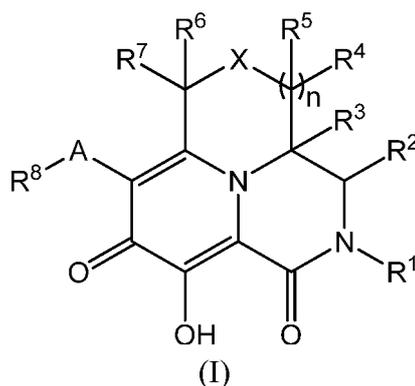
También se divulgan varios compuestos de pirimidinona útiles como inhibidores de la integrasa del VIH en los documentos US 7115601, Los documentos US 7157447, Los documentos US 7173022, Los documentos US 7176196, Los documentos US 7192948, US 7273859 y US 7419969.

El documento US 2007/0111984 desvela una serie de compuestos de pirimidinona bicíclica útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

Los documentos US 2006/0276466, Los documentos US 2007/0049606, Los documentos US 2007/0111985, Los documentos US 2007/0112190, Los documentos US 2007/0281917, US 2008/0004265 divulgan, cada uno, una serie de compuestos de pirimidinona bicíclica útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

25 Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona Compuestos de Fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es alquileo C₁-C₄, alquenileno C₂-C₄, arileno, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, -O-, -NH-C(O)-, -C(O)NH- o -C(O)-;

X es O, -N(alquilo C₁-C₆)- o -C(R¹⁰)(R¹¹), de tal modo que, cuando X = O o -N(alquilo C₁-C₆)-, entonces R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno diferentes de -OR⁹, -N(R⁹)₂ o halo; cada aparición de m es independientemente 0 o 1;

n es 0 o 1, de tal modo que, cuando n es 0, entonces R⁴ y R⁵ no se encuentran presentes;

R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹, en donde dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇, dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y dicho grupo arilo C₆-C₁₀ pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹;

R², R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂ y -NHC(O)R⁹, en donde dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre halo, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SH o -S(alquilo C₁-C₆);

R³ es H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂ y -NHC(O)R⁹, en donde dicho

grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre halo, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SH o -S(alquilo C₁-C₆);

R⁴ es H, o R⁴ y R⁵ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo -C(O)- endocíclico; R⁸ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆, -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₇), -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros), -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros) y -(alquilenilo C₁-C₃)_m-(arilo C₆-C₁₀), en donde dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇, dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y dicho grupo arilo C₆-C₁₀ pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta 5 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹; y cada aparición de R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y bencilo.

Los compuestos de Fórmula (I) (a los que también se hace referencia en el presente documento como "derivados de heterociclo tricíclico condensado") y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser útiles, por ejemplo, para inhibir la replicación vírica de VIH o la actividad del replicón, y para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto. Sin quedar ligados a teoría específica alguna, se cree que los derivados de heterociclo tricíclico condensado inhiben la replicación vírica de VIH mediante la inhibición de la integrasa del VIH.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de la infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado.

Los detalles de la invención se exponen en la descripción detallada adjunta en lo sucesivo.

Aunque se pueden usar cualesquiera procedimientos y materiales similares a los descritos en el presente documento para llevar a la práctica o en el ensayo de la presente invención, a continuación, se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención o bien se describen adicionalmente en o bien serán evidentes a partir de la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas siguientes.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a derivados de heterociclo tricíclico condensado, composiciones que comprenden al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado, y compuestos para su uso en métodos de uso de los derivados de heterociclo tricíclico condensado para inhibir la integrasa del VIH, inhibir la replicación vírica de VIH o para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto.

Definiciones y abreviaturas

Los términos usados en el presente documento tienen su significado ordinario y el significado de tales términos es independiente en cada aparición de los mismos. No obstante y excepto cuando se indique lo contrario las siguientes definiciones son de aplicación por toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. se pueden usar de forma intercambiable nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas para describir la misma estructura. Estas definiciones son de aplicación independientemente de si un término se usa por sí mismo o junto con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, la definición de "alquilo" es de aplicación a "alquilo" así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "-O-alquilo", etc.

Como se usan en el presente documento, y por toda la presente la presente divulgación, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, se entenderán como que tienen los siguientes significados:

Un "sujeto" es un ser humano o un mamífero no humano. En una realización, un sujeto es un ser humano. En otra realización, un sujeto es un primate. En otra realización, un sujeto es un mono. En otra realización, un sujeto es un chimpancé. En aún otra realización, un sujeto es un macaco Rhesus.

La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de derivado de heterociclo tricíclico condensado y/o un agente terapéutico adicional, o una composición del mismo que es eficaz para producir el efecto terapéutico, paliativo, inhibidor o preventivo deseado cuando se administra a un sujeto que padece la infección por VIH o el SIDA. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad eficaz se puede referir a cada agente individual o a la combinación como un todo, en donde las cantidades de todos los agentes administrados son conjuntamente eficaces, pero en donde el agente componente de la combinación puede no encontrarse presente de forma individual en una cantidad eficaz.

El término "prevenir", como se usa en el presente documento con respecto a una infección vírica por VIH o el SIDA, se refiere a reducir la probabilidad o la gravedad de la infección por VIH o el SIDA.

5 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquilo contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En diferentes realizaciones, un grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆) o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (alquilo C₁-C₄). Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alquileno-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. En una realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo es ramificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo está sin sustituir.

20 El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace. Un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquenilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alquileno-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. La expresión "alquenilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, un grupo alquenilo está sin sustituir.

30 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquinilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquinilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, -O-alquilo, -O-arilo, -alquileno-O-alquilo, alquiltio, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH y -C(O)O-alquilo. La expresión "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, un grupo alquinilo está sin sustituir.

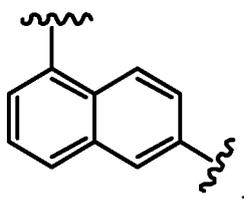
45 El término "alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido con un enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquileno incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-. En una realización, un grupo alquileno tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquileno tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquileno es ramificado. En otra realización, un grupo alquileno es lineal. En una realización, un grupo alquileno es -CH₂-. La expresión "alquileno C₁-C₆" se refiere a un grupo alquileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquileno C₃-C₅" se refiere a un grupo alquileno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono.

55 El término "alquenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo, como se ha definido anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha sustituido con un enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenileno incluyen -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH=CH- y -CH(CH₃)CH=CH-. En una realización, un grupo alquenileno tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenileno tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenileno es ramificado. En otra realización, un grupo alquenileno es lineal. La expresión "alquenileno C₂-C₆" se refiere a un grupo alquenileno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquenileno C₂-C₄" se refiere a un grupo alquileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

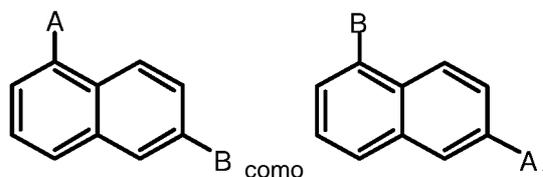
65 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arilo contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Un grupo arilo puede estar

opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. En una realización, un grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoílo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. En una realización, un grupo arilo es fenilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo está sin sustituir.

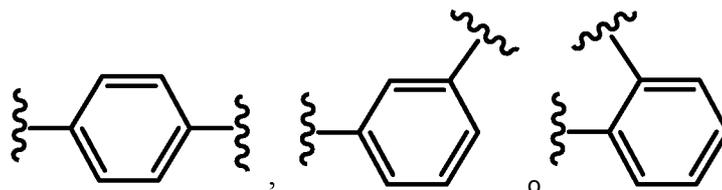
El término "arileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido a partir de un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un carbono de anillo de un grupo arilo. Un grupo arileno se puede obtener a partir de un sistema de anillo monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arileno contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En otra realización, un grupo arileno es un grupo naftileno. En otra realización, un grupo arileno es un grupo fenileno. Un grupo arileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. Un grupo arileno es divalente y cualquier enlace disponible en un grupo arileno puede conectarse con cualquier grupo flanqueante del grupo arileno. Por ejemplo, el grupo "A-arileno-B", en donde el grupo arileno es:



se entiende como que representa tanto:

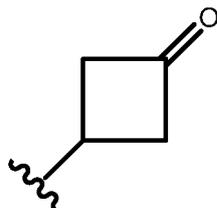


En una realización, un grupo arileno puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoílo. Los ejemplos no limitantes de grupos arileno incluyen fenileno y naftaleno. En una realización, un grupo arileno está sin sustituir. En otra realización, un grupo arileno es:



A menos que se indique lo contrario, un grupo arileno está sin sustituir.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo mono- o multicíclico, no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En una realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El término "cicloalquilo" también incluye un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos incluyen 1-decalinilo, norbornilo y adamantilo. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. En una realización, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. La expresión "cicloalquilo de 3 a 7 miembros" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. A menos que se indique lo contrario, un grupo cicloalquilo está sin sustituir. Un átomo de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de dicho grupo cicloalquilo (al que también se hace referencia en el presente documento como grupo "cicloalcanoílo") incluye, pero sin limitación, ciclobutanoílo:



El término "halo", como se usa en el presente documento, quiere decir -F, -Cl, -Br o -I.

5 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido con un halógeno. En una realización, un grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo haloalquilo está sustituido con de 1 a 3 átomos de F. Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl y -CCl₃. La expresión "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

10 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido con un grupo -OH. En una realización, un grupo hidroxialquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo incluyen -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH y -CH₂CH(OH)CH₃. La expresión "hidroxialquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

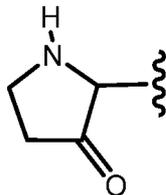
15 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, N o S y los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es bicíclico. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. Un grupo heteroarilo está unido a través de un átomo de carbono en el anillo, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido. El término "heteroarilo" también incluye un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de benceno. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares, y todas las formas isoméricas de los mismos. El término "heteroarilo" también se refiere a restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares. En una realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo comprende un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros condensado con un anillo de benceno. A menos que se indique lo contrario, un grupo heteroarilo está sin sustituir.

20 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de 3 a aproximadamente 11 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, S, N o Si, y el resto de los átomos en el anillo son átomos de carbono. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un carbono en el anillo, un átomo de silicio en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico y tiene de aproximadamente 7 a aproximadamente 11 átomos en el anillo. En aún otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillo. Cualquier grupo -NH en un anillo heterocicloalquilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) y similares; tales grupos heterocicloalquilo protegidos se consideran parte de la presente invención. El término "heterocicloalquilo" también incluye un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se define posteriormente en el presente documento. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos de heterocicloalquilo monocíclico incluyen oxetanilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, delta-lactama,

delta-lactona y similares, y todos los isómeros de los mismos.

Un átomo de carbono en el anillo de un grupo heterocicloalquilo puede estar funcionalizado en forma de un grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de un grupo heterocicloalquilo de este tipo es:

5

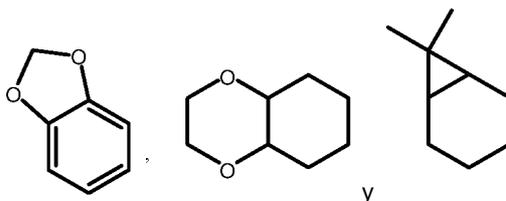


En una realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 miembros. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros. La expresión "heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo. La expresión "heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo. La expresión "heterocicloalquilo bicíclico de 7 a 11 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo bicíclico que tiene de 7 a 11 átomos en el anillo. A menos que se indique lo contrario, un grupo heterocicloalquilo está sin sustituir.

15

La expresión "sustituyente de sistema de anillo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, sustituye a un hidrógeno disponible en el sistema de anillo. Los sustituyentes de sistema de anillo pueden ser iguales o diferentes, estando cada uno seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, -alquileo-arilo, -arileno-alquilo, -alquileo-heteroarilo, -alqueno-heteroarilo, -alquino-heteroarilo, -OH, hidroxialquilo, haloalquilo, -O-alquilo, -O-haloalquilo, -alquileo-O-alquilo, -O-arilo, -O-alquileo-arilo, acilo, -C(O)-arilo, halo, -NO₂, -CN, -SF₅, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)O-arilo, -C(O)O-alquileo-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-heteroarilo, -S-alquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-alquileo-arilo, -S-alquileo-heteroarilo, -S(O)₂-alquileo-arilo, -S(O)₂-alquileo-heteroarilo, -Si(alquilo)₂, -Si(arilo)₂, -Si(heteroarilo)₂, -Si(alquilo)(arilo), -Si(alquilo)(cicloalquilo), -Si(alquilo)(heteroarilo), cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alquilo), -N(Y₁)(Y₂), -alquileo-N(Y₁)(Y₂), -C(O)N(Y₁)(Y₂) y -S(O)₂N(Y₁)(Y₂), en donde Y₁ e Y₂ pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y -alquileo-arilo. "Sustituyente de sistema de anillo" también puede querer decir un único resto que sustituye simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillo. Ejemplos de tal resto son metilendioxi, etilendioxi, -C(CH₃)₂- y similares que forman restos tales como, por ejemplo:

30



El término "sustituido" quiere decir que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituyen con una selección de entre el grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

40

La expresión "en forma sustancialmente pura", como se usa en el presente documento, se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya aislado a partir de un proceso de síntesis (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción), una fuente natural, o una combinación de los mismos. La expresión "en forma sustancialmente pura", también se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se haya obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), en una pureza suficiente para poder caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la materia.

50

También se debería hacer notar que se supone que cualquier carbono así como heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, los esquemas, los ejemplos y las tablas en el presente documento tiene el número de átomo

o átomos de hidrógeno suficiente para satisfacer las valencias.

5 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto quiere decir que el grupo se encuentra en una forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

10 Cuando cualquier sustituyente o variable (por ejemplo, alquilo, R¹, R⁷, etc.) tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I), su definición en cada aparición es independiente de su definición cada una de las otras apariciones, a menos que se indique lo contrario.

15 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

20 En el presente documento también se contemplan profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. Se proporciona un análisis de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de A.C.S. *Symposium Series*, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press. El término "profármaco" quiere decir un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para proporcionar un derivado de heterociclo tricíclico condensado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede tener lugar por varios mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tal como, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre. Por ejemplo, si un derivado de heterociclo tricíclico condensado o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C₁-C₈), alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di alquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C₂-C₃), y similares.

35 De forma análoga, si un derivado de heterociclo tricíclico condensado contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco se puede formar mediante la sustitución de uno o más de los átomos de hidrógeno de los grupos alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcoxycarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcoxycarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinoilo, alcanoil (C₁-C₆), α-aminoalquilo (C₁-C₄), α-aminoalquilenilo (C₁-C₄)-arilo, arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de entre los L-aminoácidos de origen natural, o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un carbohidrato).

45 Si un derivado de heterociclo tricíclico condensado incorpora un grupo funcional amina, se puede formar un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonil-, RO-carbonil-, NRR'-carbonil- donde R y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, un α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY¹ en donde Y¹ es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY²)Y³ en donde Y² es alquilo (C₁-C₄) e Y³ es alquilo (C₁-C₆); carboxi alquilo (C₁-C₆); amino-alquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆); -C(Y⁴)Y⁵ en donde Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino morfolino (C₁-C₆); piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

50 Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico que se obtienen por esterificación del grupo hidroxilo de un compuesto hidroxilo, en donde el resto no carbonilo de la porción ácido carboxílico de la agrupación éster se selecciona de entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, sec-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄, -O-(alquilo C₁₋₄) o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácido, incluyendo los que se corresponden con aminoácidos tanto naturales como no naturales (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato se pueden esterificar adicionalmente mediante, por ejemplo, un alcohol C₁₋₂₀ o un derivado reactivo del mismo, o mediante un 2,3-di acilo (C₆₋₂₄) glicerol.

65 Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se tiene por objeto que la invención englobe formas tanto solvatadas como no solvatadas. "Solvato" quiere decir una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física comporta unos grados variables

de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. Un "hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es agua.

5 Uno o más compuestos de la invención se pueden convertir opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira y col., *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo así como a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares son descritas por E. C. van Tonder y col., *AAPS PharmSciTech*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham y col., *Chem. Commun.*, 603-604 (2001).
10 Un proceso típico y no limitante comporta disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura más alta que la ambiente, y enfriar la solución a una tasa suficiente para formar cristales que se aíslan entonces por métodos convencionales. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo la espectroscopía de IR, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).
15

Los derivados de heterociclo tricíclico condensado pueden formar sales que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que una referencia a un derivado de heterociclo tricíclico condensado en el presente documento incluye una referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. La expresión "sal o sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un derivado de heterociclo tricíclico condensado contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación a piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación a ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro de la expresión "sal o sales" como se usa en el presente documento. En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable (es decir, no tóxica y fisiológicamente aceptable). En otra realización, la sal es diferente de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales de los compuestos de Fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, al hacer reaccionar un derivado de heterociclo tricíclico condensado con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.
20
25
30

Las sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son analizados, por ejemplo, por P. Stahl y col., Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su sitio web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.
35
40

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, de litio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilamina, t-butil amina, colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo y de butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, de dietilo y de dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo y de estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.
45
50

Se tiene por objeto que la totalidad de tales sales de ácidos y sales de bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.
55

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También se pueden preparar compuestos estereoquímicamente puros mediante el uso de materiales de partida quirales o mediante el empleo de técnicas de resolución de sal. Asimismo, algunos de los derivados de heterociclo tricíclico condensado pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar directamente usando técnicas cromatográficas quirales.
60
65

También es posible que los derivados de heterociclo tricíclico condensado puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y la totalidad de tales formas quedan englobadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

5 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, los isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a la presencia de carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del
10 alcance de la presente invención. Si un derivado de heterociclo tricíclico condensado incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como sus mezclas, quedan abarcadas en el alcance de la invención.

15 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden estar premezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R tal como se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, tiene por objeto ser igualmente de aplicación a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales,
20 racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

La enumeración o ilustración de un compuesto específico en las reivindicaciones (es decir, una especie) sin una designación de estereoconfiguración específica, o con una designación de este tipo para menos de la totalidad de los centros quirales, pretende incluir el racemato, mezclas racémicas, cada enantiómero individual, una mezcla diastereoisomérica y cada diastereómero individual del compuesto en donde tales formas sean posibles debido a la
25 presencia de uno o más centros asimétricos.

En los compuestos de Fórmula (I), los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como un aumento en la semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula (I) enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos. En una realización,
30 un compuesto de Fórmula (I) tiene uno o más de sus átomos de hidrógeno sustituidos con deuterio.
35

Se tiene por objeto que las formas polimórficas de los derivados de heterociclo tricíclico condensado, y de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos de los derivados de heterociclo tricíclico condensado, estén incluidas en la
40 presente invención.

45

Lista general de abreviaturas

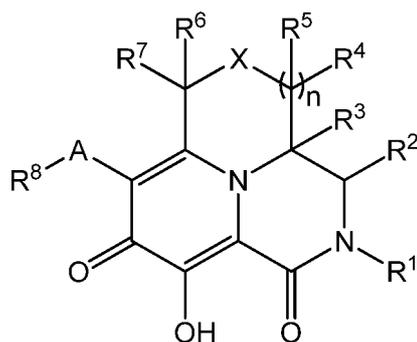
| | | |
|----|-------|---|
| | AcOH | = ácido acético |
| | Alq | = alquilo |
| 50 | Ar | = arilo |
| | Boc | = <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| | a | = ancho |
| | d | = doblete |
| | DCE | = 1,2-dicloroetano |
| 55 | DEA | = <i>N,N</i> -dietilamina |
| | DHP | = dihidropirano |
| | DIEA | = <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| | DMA | = <i>N,N</i> -dimetilacetamida |
| | DMF | = dimetilformamida |
| 60 | DMSO | = dimetilsulfóxido |
| | EDC | = clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| | ESI | = ionización por electronebulización |
| | EtOAc | = acetato de etilo |
| | EtOH | = etanol |
| 65 | HATU | = hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio |
| | HOAt | = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol |

| | | |
|----|-----------|---|
| | HOBt | = 1-hidroxibenzotriazol |
| | HRMS | = espectrometría de masas de alta resolución |
| | LCMS | = cromatografía líquida / espectrometría de masas |
| | LiHMDS | = bis(trimetilsilil)amida de litio |
| 5 | LRMS | = espectrometría de masas de baja resolución |
| | m | = multiplete |
| | mCPBA | = ácido meta-cloroperoxibenzoico |
| | min | = minutos |
| | MS | = espectroscopía de masas |
| 10 | RMN | = espectroscopia de resonancia magnética nuclear |
| | Piv | = pivalato, 2,2-dimetilpropanoilo |
| | Ph | = fenilo |
| | s | = singlete |
| | SFC | = cromatografía de fluidos supercríticos |
| 15 | t | = triplete |
| | TEA | = trietilamina |
| | TFA | = ácido trifluoroacético |
| | THF | = tetrahidrofurano |
| | % en peso | = porcentaje en peso |

20

Los compuestos de Fórmula (I)

La presente invención proporciona derivados de heterociclo tricíclico condensado de Fórmula (I):



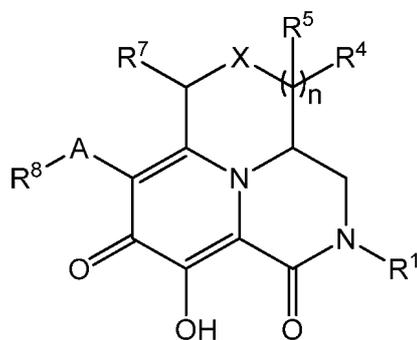
(I)

25

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R¹-R⁸, n, A y X se definen en lo que antecede para los compuestos de Fórmula (I).

30

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen Fórmula (Ia'):



(Ia')

35

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es alquilenilo C₁-C₄, alquenileno C₂-C₄, arileno, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, -O-, -NH-C(O)-, -C(O)NH- o -C(O)-;
 X es O, -N(alquilo C₁-C₆)- o -CH₂, de tal modo que, cuando X = O o -N(alquilo C₁-C₆)-, entonces R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷

son cada uno diferentes de $-OR^9$, $-N(R^9)_2$ o halo;
n es 0 o 1;

R^1 es alquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre cicloalquilo C_3-C_7 , heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C_6-C_{10} , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NHC(O)R^{11}$ y $-SR^{11}$, en donde dicho grupo cicloalquilo C_3-C_7 , dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y dicho grupo arilo C_6-C_{10} pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C_6-C_{10} , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-NHC(O)R^9$ y $-SR^9$;

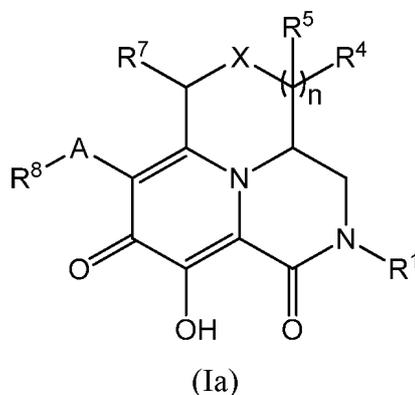
R^2 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo $-C_1-C_6$, cicloalquilo C_3-C_7 , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^9)_2$ y $-NHC(O)R^9$, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre halo, $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-SH$ o $-S$ (alquilo C_1-C_6);

R^3 es H, alquilo $-C_1-C_6$, cicloalquilo C_3-C_7 , haloalquilo C_1-C_6 , $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^9)_2$ y $-NHC(O)R^9$, en donde dicho grupo alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre halo, $-OH$, $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-SH$ o $-S$ (alquilo C_1-C_6);

R^4 es H, o R^4 y R^5 y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo $-C(O)-$ endocíclico; R^8 se selecciona de entre alquilo C_1-C_6 , $-(alquilenos C_1-C_3)_n-(cicloalquilo C_3-C_7)$, $-(alquilenos C_1-C_3)_n-(heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros)$, $-(alquilenos C_1-C_3)_n-(heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros)$ y $-(alquilenos C_1-C_3)_n-(arilo C_6-C_{10})$, en donde dicho grupo cicloalquilo C_3-C_7 , dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y dicho grupo arilo C_6-C_{10} pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta 5 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C_6-C_{10} , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-NHC(O)R^9$ y $-SR^9$; y

cada aparición de R^9 se selecciona independientemente de entre H, alquilo $-C_1-C_6$, cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} y bencilo.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen Fórmula (Ia):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o $-NH-C(O)-$;

X es O, $-N$ (alquilo C_1-C_6)- o $-C(R^{10})(R^{11})$, de tal modo que, cuando $X = O$ o $-N$ (alquilo C_1-C_6)-, entonces R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son cada uno diferentes de $-OR^9$, $-N(R^9)_2$ o halo;

n es 0 o 1, de tal modo que, cuando n es 0, entonces R^4 y R^5 no se encuentran presentes;

R^1 es alquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre fenilo, cicloalquilo C_3-C_7 , heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y $-OR^9$, en donde dicho grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C_6-C_{10} , halo, haloalquilo C_1-C_6 , $-OR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-NHC(O)R^9$ y $-SR^9$;

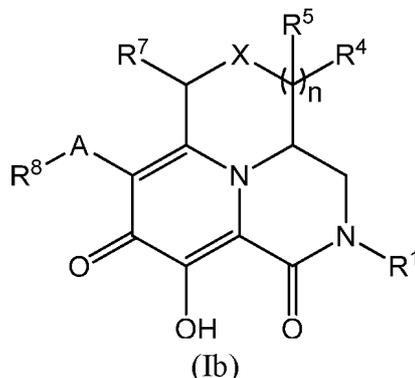
R^4 es H, o R^4 y R^5 y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo $-C(O)-$ endocíclico; R^5 , R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo C_1-C_6 y $-OR^9$;

R^7 se selecciona de entre H, alquilo $-C_1-C_6$, $-OR^9$ y $-OH$;

R^8 se selecciona de entre alquilo C_1-C_6 o bencilo, en donde el resto fenilo de dicho grupo bencilo puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de

entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹; y cada aparición de R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y bencilo.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen Fórmula (Ib):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

A es pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o -NHC(O)-;

X es O, -N(alquilo C₁-C₆)- o -C(R¹⁰)(R¹¹), de tal modo que, cuando X = O o -N(alquilo C₁-C₆)-, entonces R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno diferentes de -OR⁹, -N(R⁹)₂ o halo;

n es 0 o 1, de tal modo que, cuando n es 0, entonces R⁴ y R⁵ no se encuentran presentes;

R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre fenilo, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y -O-(alquilo C₁-C₆), en donde dicho grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, halo y -O-(alquilo C₁-C₆);

R⁴ es H, o R⁴ y R⁵ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un grupo -C(O)- endocíclico; R⁵, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆ y -O-(alquilo C₁-C₆);

R⁷ se selecciona de entre H, alquilo -C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) y -OH;

R⁸ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ o bencilo, en donde el resto fenilo de dicho grupo bencilo puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) y halo; y

cada aparición de R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y bencilo.

En una realización, A es -NH-C(O)-.

En otra realización, A es un heteroarilo de 5 miembros.

En otra realización, A es pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o -NHC(O)-.

En aún otra realización, A es pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo u oxadiazolilo.

En otra realización, A es pirazolilo, tiadiazolilo o -NHC(O)-.

En una realización adicional, A es tiadiazolilo.

En otra realización, A es pirazolilo.

En una realización, X es O.

En otra realización, X es -N(alquilo C₁-C₆)-.

En otra realización, X es -CH₂-.

En una realización, R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre fenilo,

cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y -O-(alquilo C₁-C₆), en donde dicho grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, halo y -O-(alquilo C₁-C₆).

5 En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre ciclopropilo, fenilo, piridilo y metoxi, en donde dicho grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta 5 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre metoxi, alquilo C₁-C₆ y flúor.

10 En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆.

En otra realización, R¹ es -(alquilo C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇).

15 En aún otra realización, R¹ es etilo.

En otra realización, R¹ es isopropilo.

20 En otra realización, R¹ se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, -CH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, para-fluorobencilo, -CH₂-ciclopropilo y -CH₂-piridilo.

En una realización, R² es H.

En una realización, R³ es H.

25 En otra realización, R² y R³ son cada uno H.

En una realización, R⁴ es H.

30 En otra realización, R², R³ y R⁴ son cada uno H.

En una realización, R⁵ es H.

En otra realización, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H.

35 En una realización, R⁶ es H.

En otra realización, R⁶ es -OH.

40 En una realización, R⁷ es H.

En otra realización, R⁷ es -OH.

En otra realización, R⁷ es -O-(alquilo C₁-C₆).

45 En aún otra realización, R⁷ es metoxi.

En una realización, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H y R⁷ es H, metoxi o -OH.

50 En otra realización, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H y R⁷ es metoxi.

En otra realización, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H, n es 0 y R⁷ es metoxi.

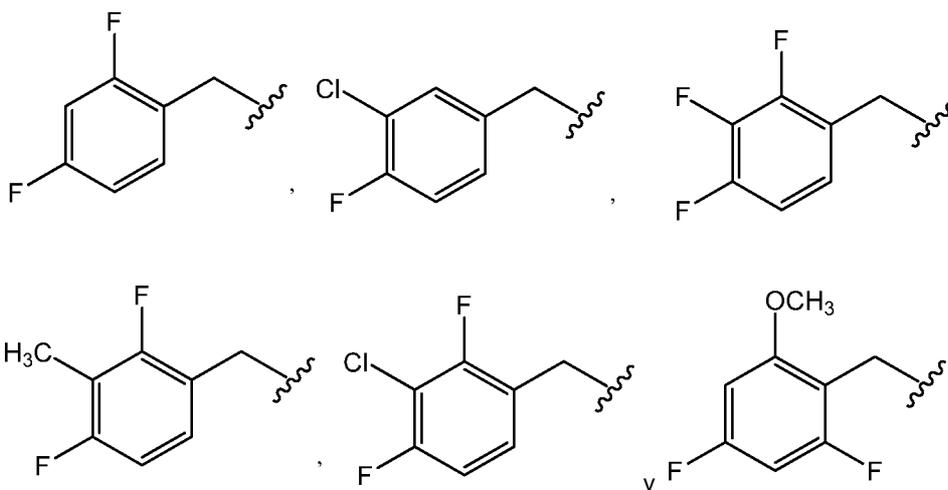
En una realización, en el que R¹ es alquilo C₁-C₆; R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H; y R⁷ es H, metoxi o -OH.

55 En otra realización, R¹ es etilo; R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno H; y R⁷ es metoxi.

60 En una realización, R⁸ es bencilo, en donde el resto fenilo de dicho grupo bencilo puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre -OR¹¹, alquilo C₁-C₆ y halo.

En otra realización, R⁸ es bencilo, en donde el resto fenilo de dicho grupo bencilo puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre F, Cl y metilo.

65 En otra realización, R⁸ se selecciona de entre:



5 En aún otra realización, R^8 es alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^8 es metilo.

En una realización, X es $-CH_2-$; n es 0; y R^7 es H, metoxi o $-OH$.

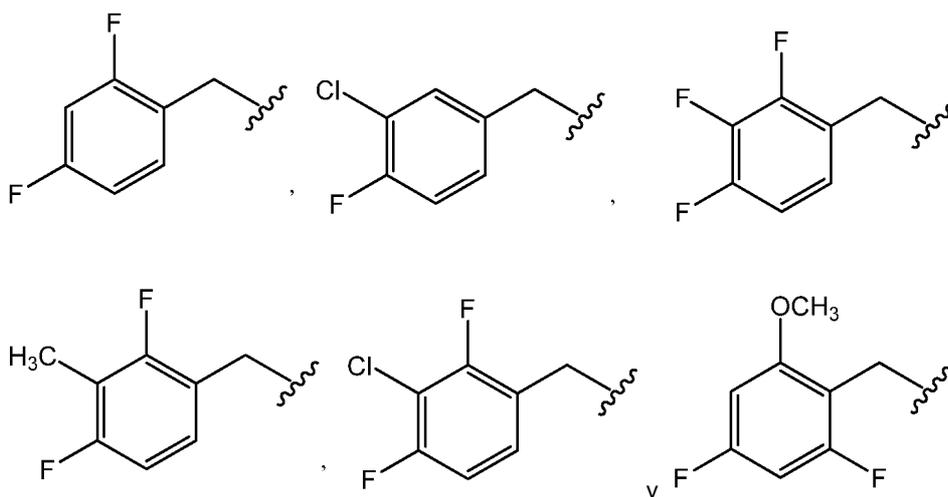
10

En otra realización, X es $-O-$; n es 1; y R^4 , R^5 y R^7 son cada uno H.

En una realización, (i) R^1 es alquilo C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y $-O-(alquilo C_1-C_6)$, en donde dicho grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , halo y $-O-(alquilo C_1-C_6)$, y (ii) R^8 es bencilo, en donde el resto fenilo de dicho grupo bencilo puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_6 y halo.

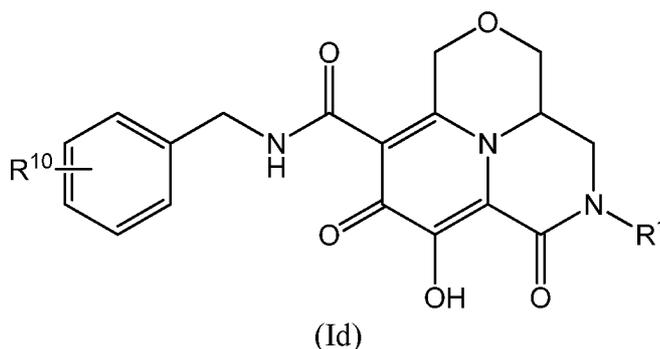
20

En otra realización, (i) R^1 se selecciona de entre metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, para-fluorobencilo $-CH_2-$ ciclopropilo y $-CH_2-$ piridilo, y (ii) R^8 se selecciona de entre:



25

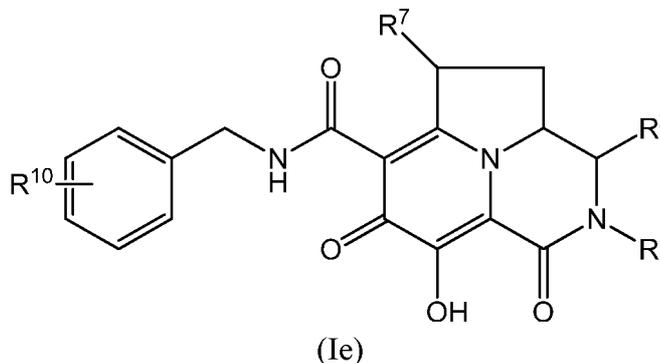
En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen Fórmula (Id):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en donde:

- 5 en el que R¹ es alquilo C₁-C₆; y
R¹⁰ representa hasta 3 sustituyentes de grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) y halo.

- 10 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen Fórmula (Ie):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en donde:

- 15 R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₇, -O-(alquilo C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆ o fenilo, en donde dicho sustituyente fenilo está opcionalmente sustituido con halo;
R² es H o -O-(alquilo C₁-C₆);
20 R⁷ es H, alquilo C₁-C₆ o -O-(alquilo C₁-C₆); y
R¹⁰ representa hasta 3 sustituyentes de grupo fenilo, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) y halo.

- 25 En una realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R¹ es alquilo C₁-C₆.

En otra realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R¹ es metilo.

En otra realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R¹ es etilo.

- 30 En otra realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R¹ es isopropilo.

En una realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R² es H.

En una realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R⁷ es H.

- 35 En otra realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R⁷ es alquilo C₁-C₆.

En otra realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R⁷ es -O-(alquilo C₁-C₆).

- 40 En otra realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R⁷ es metoxi.

En aún otra realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), R¹ es etoxi.

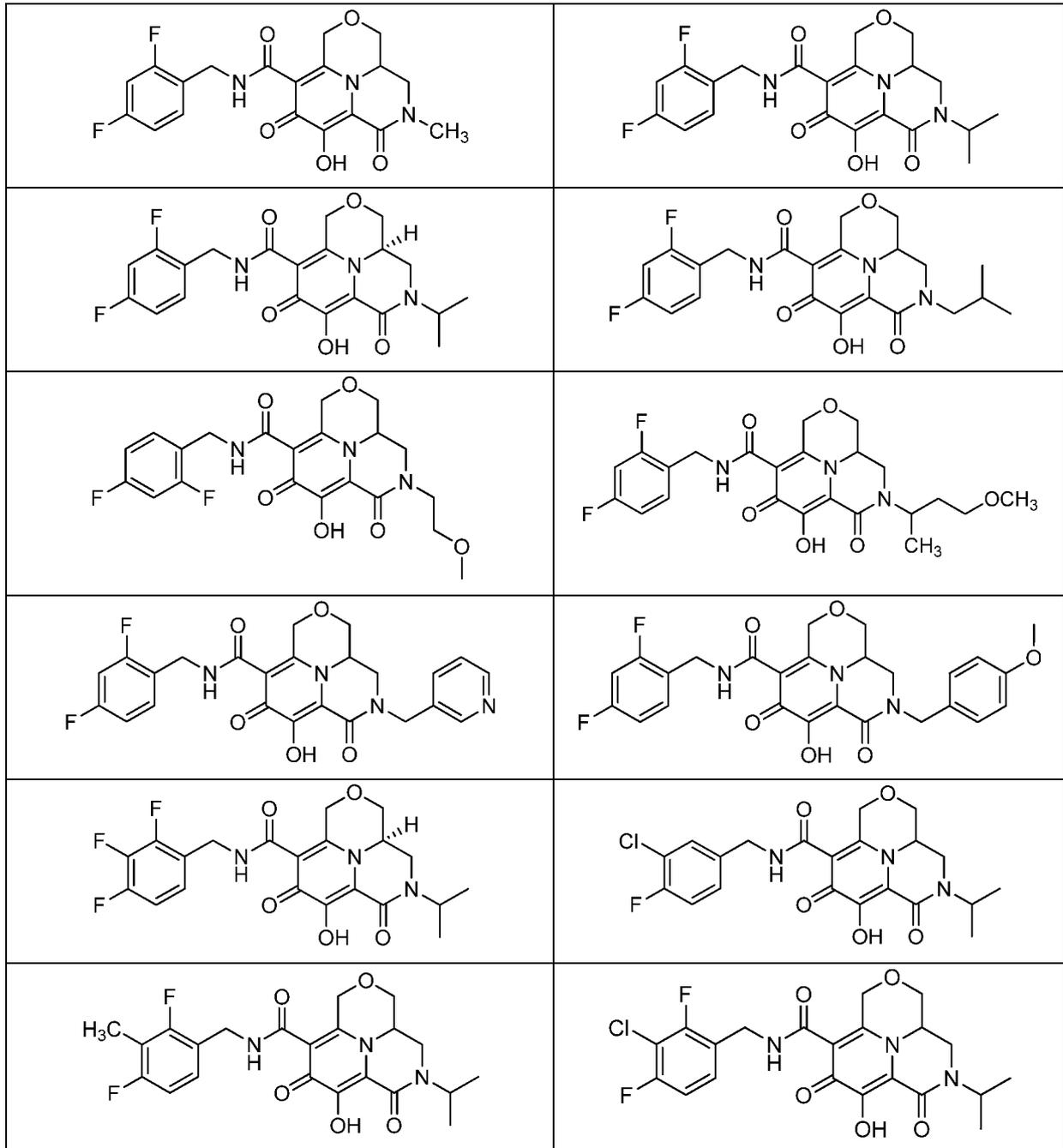
En una realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), cada aparición de R¹⁰ es halo.

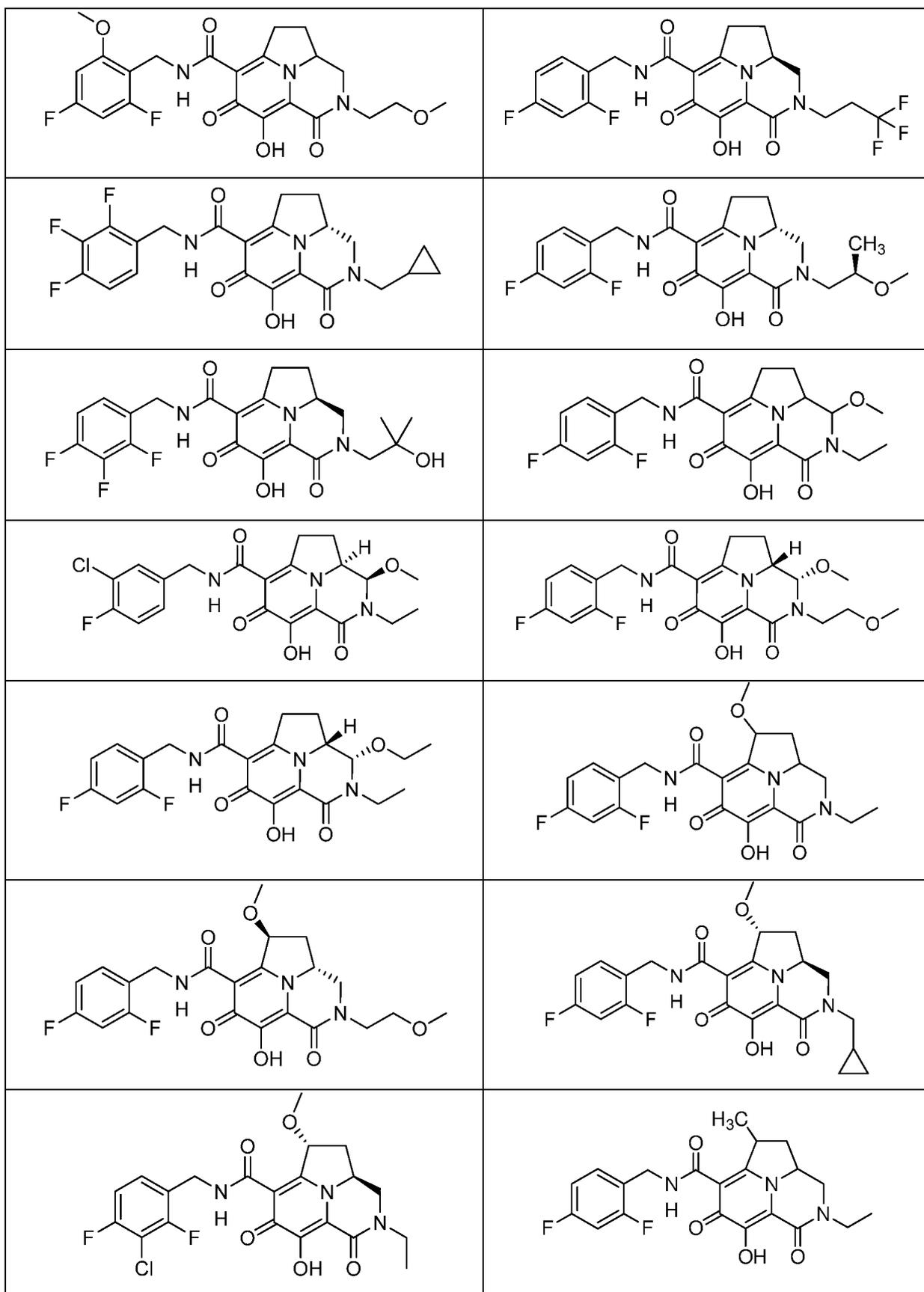
En una realización, para los compuestos de Fórmula (Ie), en el que R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es H, R⁷ es -O-(alquilo C₁-C₆); y cada aparición de R¹⁰ es halo.

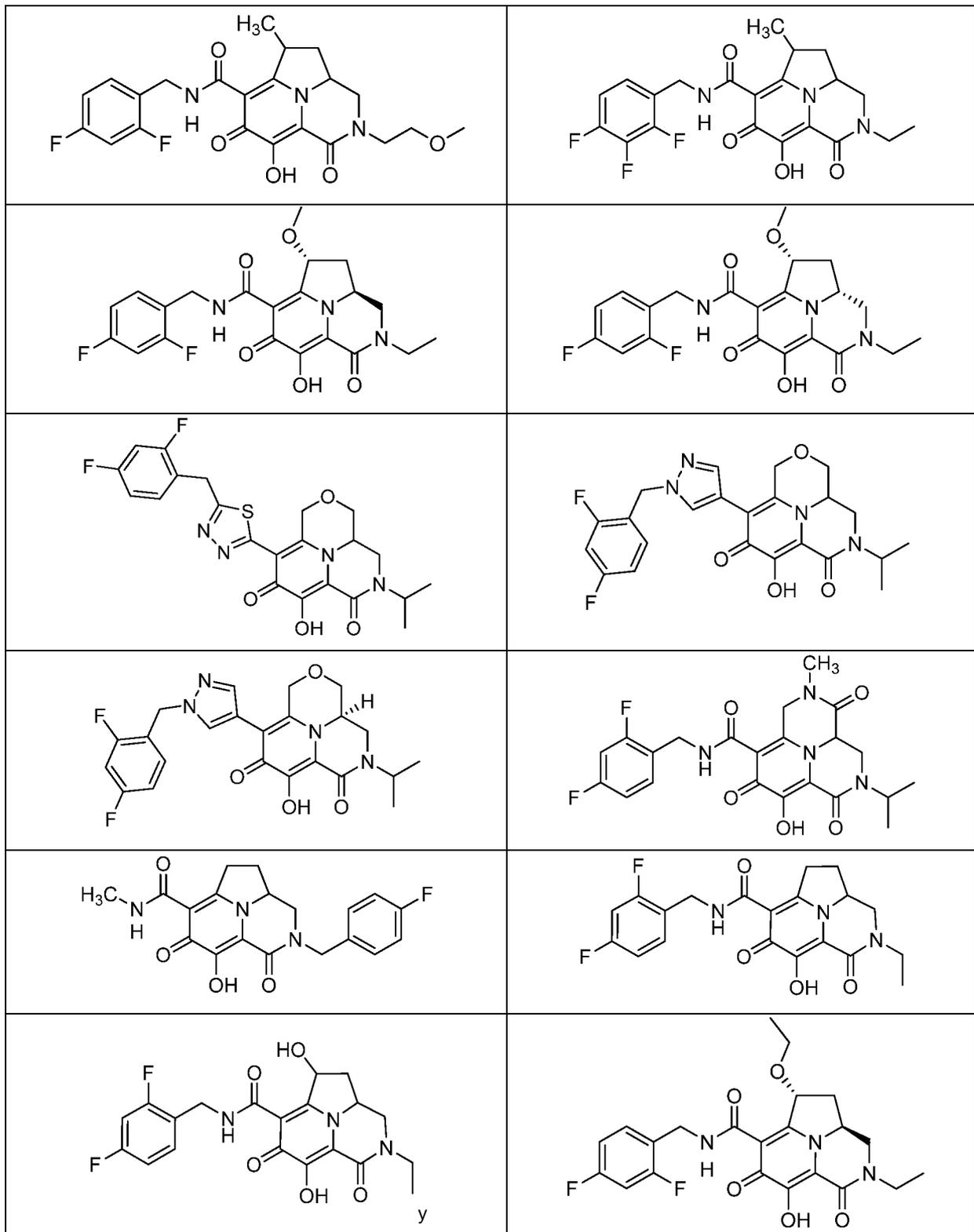
5 En una realización, las variables R¹-R¹¹, n, A y X para los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente entre sí.

En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) se encuentran en forma sustancialmente pura.

10 En una realización, la presente invención proporciona los siguientes Compuestos de Fórmula (I):







o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen los siguientes:

- 5
- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 - La composición farmacéutica de (a), que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos frente al VIH, inmunomoduladores y agentes

anti-infecciosos.

(c) La composición farmacéutica de (b), en donde el agente antivírico frente al VIH es un antivírico seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

(d) Una combinación farmacéutica que es (i) un compuesto de Fórmula (I) y (ii) un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos frente al VIH, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos; en donde el compuesto de Fórmula (I) y el segundo agente terapéutico se emplean cada uno en una cantidad que vuelve la combinación eficaz para inhibir la replicación de VIH, o para tratar la infección por VIH y/o reducir la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH.

(e) La combinación de (d), en donde el agente antivírico frente al VIH es un antivírico seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

(f) Un compuesto para su uso en un método de inhibición de la replicación de VIH en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

(g) Un compuesto para su uso en un método para tratar la infección por VIH y/o reducir la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

(h) El compuesto para su uso en un método de (g), en donde el compuesto de Fórmula (I) se administra junto con una cantidad eficaz de al menos un segundo agente terapéutico seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes antivíricos frente al VIH, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos.

(i) El compuesto para su uso en un método de (h), en donde el agente antivírico frente al VIH es un antivírico seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

(j) Un compuesto para su uso en un método de inhibición de la replicación de VIH en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b) o (c) o la combinación de (d) o (e).

(k) Un compuesto para su uso en un método para tratar la infección por VIH y/o reducir la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b) o (c) o la combinación de (d) o (e).

La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención para su uso (i) en, (ii) como un medicamento para, o (iii) en la preparación de un medicamento para: (a) medicina, (b) inhibir la replicación de VIH o (c) tratar la infección por VIH y/o reducir la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH. En estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden emplear opcionalmente junto con uno o más segundos agentes terapéuticos seleccionados de entre agentes antivíricos frente al VIH, agentes anti-infecciosos e inmunomoduladores.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y compuestos para su uso en los métodos que se exponen en (a)-(k) en lo que antecede y los usos que se exponen en el párrafo precedente, en donde el compuesto de la presente invención que se emplea en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o características de los compuestos descritos anteriormente. En la totalidad de las presentes realizaciones, el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, según sea apropiado. Se entiende que las referencias a compuestos incluirían el compuesto en su presente forma así como en diferentes formas, tales como polimorfos, solvatos e hidratos, según sea aplicable.

Adicionalmente, se ha de entender que las realizaciones de composiciones y compuestos para su uso en los métodos provistos como (a) a (k) en lo que antecede han de entenderse como que incluyen todas las realizaciones de los compuestos, incluyendo aquellas realizaciones que son el resultado de combinaciones de realizaciones.

En el presente documento, se puede hacer referencia a los compuestos de Fórmula (I) por estructura química y/o por nombre químico. En el caso en el que se proporcionan tanto la estructura como el nombre de un compuesto de Fórmula (I) y se halla que existe una discrepancia entre la estructura química y el nombre químico correspondiente, se entiende que predominará la estructura química.

Los ejemplos no limitantes de los compuestos de Fórmula (I) incluyen los compuestos **1-38** tal como se expone en lo sucesivo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

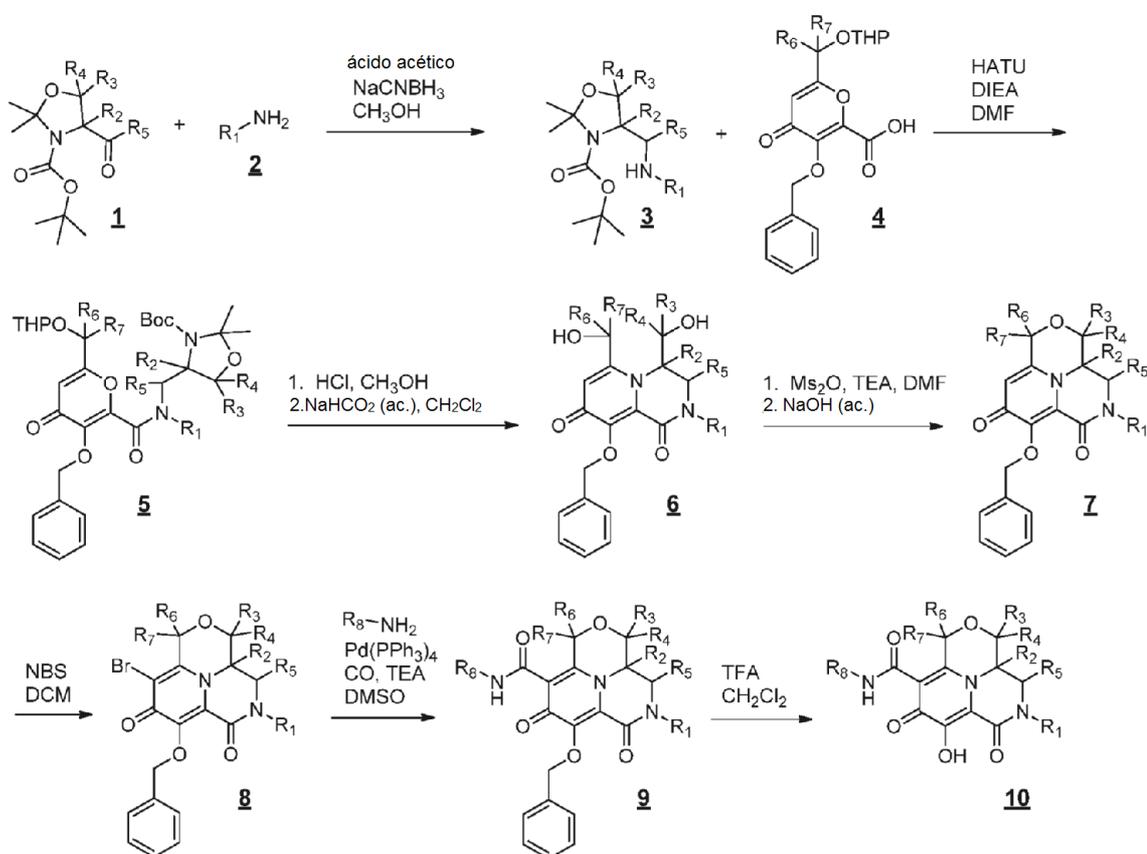
Métodos para enmascarar los compuestos de Fórmula (I)

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida conocidos o fáciles de preparar, siguiendo métodos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Métodos útiles para realizar los compuestos de Fórmula (I) se exponen en los Ejemplos en lo sucesivo y se generalizan en los Esquemas A-G, a continuación. Rutas de síntesis alternativas y estructuras análogas serán evidentes a los expertos en la materia de la

síntesis orgánica. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se ha definido anteriormente.

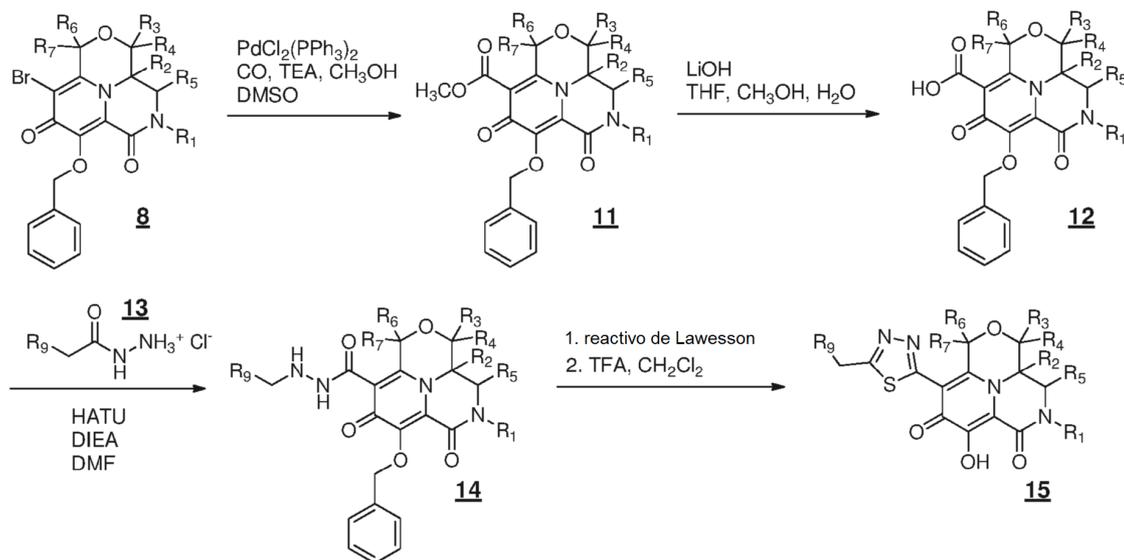
- El esquema A muestra un método general para preparar compuestos de la presente invención en donde una aminación reductora entre el aldehído quiral **1** y la amina **2** proporciona el componente básico de amina clave **3**. Esta amina se acopla con el ácido carboxílico **4** en condiciones convencionales para proporcionar la amida **5**. A continuación, la desprotección global mediada por ácido retira concurrentemente tres grupos protectores y libera un amino alcohol intermedio, que se cicla entonces en condiciones bifásicas básicas moderadas para proporcionar para proporcionar el diol **6**. La mesilación de **6** da una mezcla de intermedio mono- y bis-mesilado, que se trata con NaOH *in situ* para efectuar una ciclación intramolecular en la morfolina tricíclica **7**. La bromación selectiva con NBS seguido de amidación en condiciones carbonilativas proporciona el penúltimo intermedio **9**, que se desprotege en condiciones ácidas moderadas con TFA para proporcionar los compuestos representativos de la invención de fórmula **10**.

Esquema A



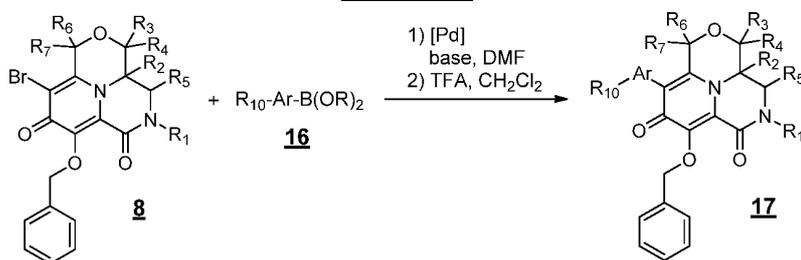
- El esquema B muestra un método para preparar compuestos en la presente invención en donde el intermedio bromado clave **8** se carbonila en presencia de CH₃OH para proporcionar el éster **11**. Este éster se saponifica para dar el ácido carboxílico **12** en condiciones convencionales y entonces se acopla con la hidrazida **13** para proporcionar el intermedio **14**. Tras el tratamiento con reactivo de Lawesson, **14** se cicla para dar el tiadiazol correspondiente, que se desprotege entonces *in situ* con TFA para proporcionar los compuestos representativos de la invención de fórmula **15**.

Esquema B



5 El esquema C muestra un método para preparar compuestos en la presente invención en donde el intermedio bromado clave **8** se acopla con boronatos de arilo de la forma **16** en condiciones de acoplamiento de Suzuki para proporcionar un producto areno intermedio que se desprotege en condiciones ácidas moderadas con TFA para proporcionar los compuestos representativos de la invención de fórmula **17**.

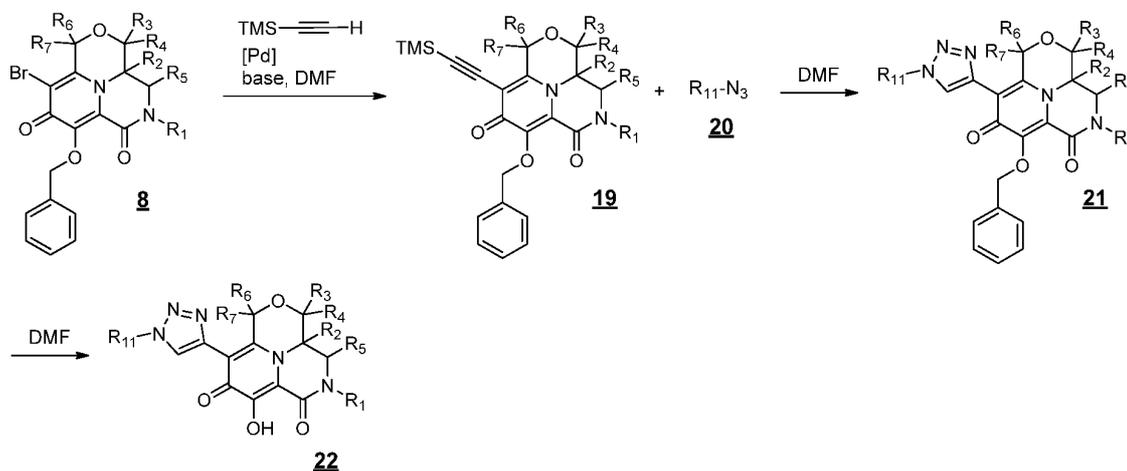
Esquema C



10

15 El esquema D muestra un método para preparar compuestos en la presente invención en donde el intermedio bromado clave **8** se acopla a un componente básico de alquino de TMS en condiciones de acoplamiento de Sonogashia para proporcionar intermedios de la forma **19**. **19** experimenta una cicloadición [3+2] con azidas de la forma **20** para proporcionar triazoles unidos a N de la forma **21**. **21** se puede desproteger fácilmente en condiciones ácidas moderadas con TFA para proporcionar los compuestos representativos de la invención de fórmula **22**.

Esquema D

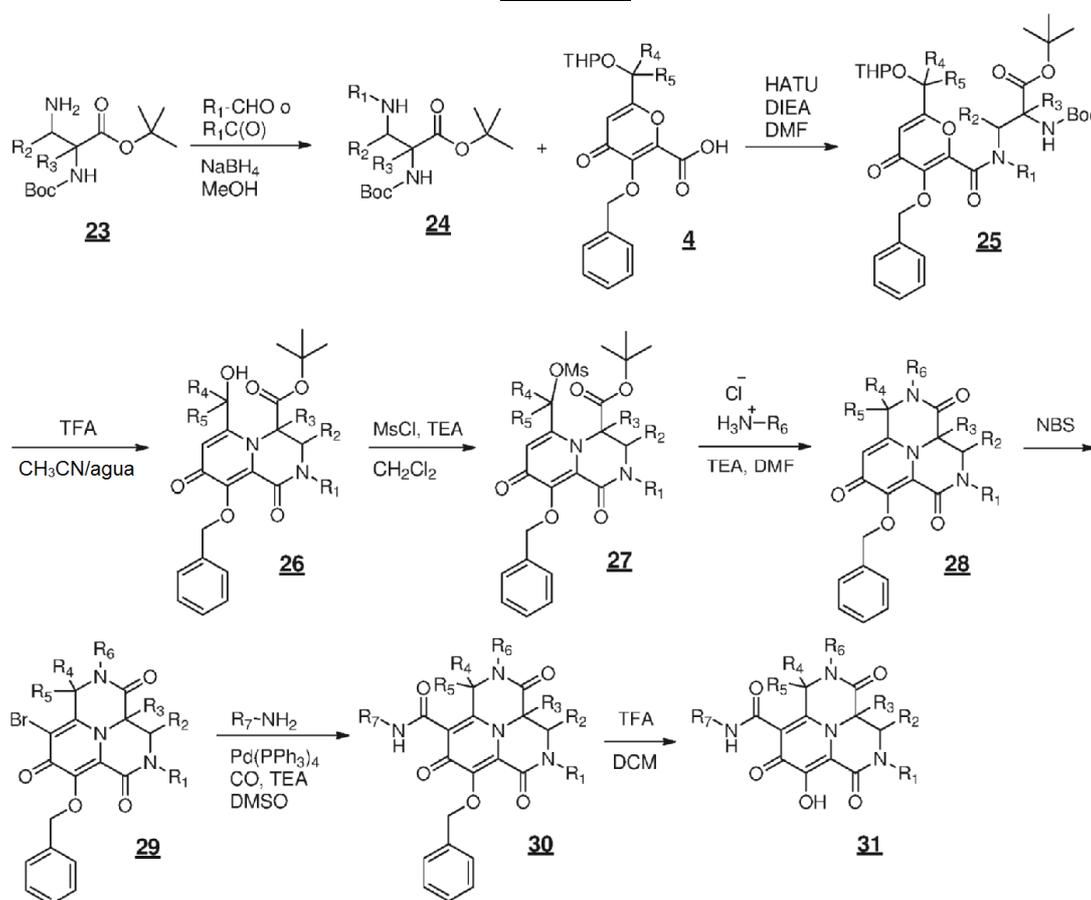


20

El esquema E muestra un método general para preparar compuestos de la presente invención en donde una aminación reductora entre la amina quiral **23** y o bien una cetona o bien un aldehído proporciona el componente básico de amina clave **24**. Esta amina se acopla con el ácido carboxílico **4** en condiciones convencionales para proporcionar la amida **25**. A continuación, la desprotección mediada por ácido retira concurrentemente dos grupos protectores y facilita la ciclación para proporcionar el éster bicíclico **26**. La mesilación del alcohol primario de **26** en condiciones convencionales da el intermedio **27**, que se trata entonces con metilamina en condiciones forzantes para desplazar concurrentemente el mesilato intermolecularmente seguido de la ciclación intramolecular de la amina secundaria resultante sobre el éster colgante para proporcionar la piperazina tricíclica **28**. La bromación selectiva con NBS seguido de amidación en condiciones carbonilativas proporciona el penúltimo intermedio **30**, que se desprotege en condiciones ácidas moderadas con TFA para proporcionar los compuestos representativos de la invención de fórmula **31**.

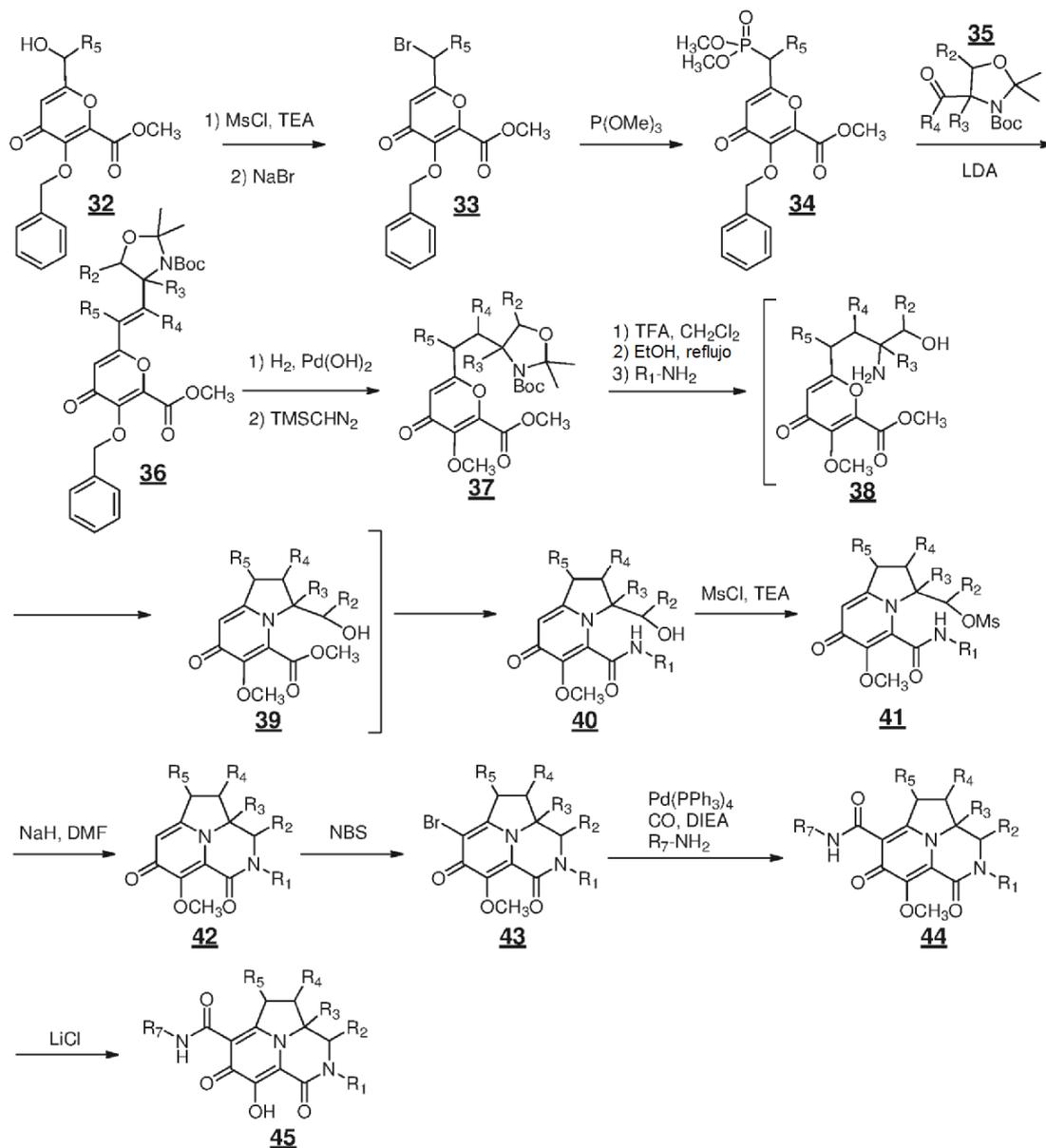
El bromuro **29** del Esquema E es un intermedio común valioso. Este se forma como mezcla de enantiómeros, pero estos se pueden separar fácilmente en esta fase por SFC preparativa quiral para proporcionar enantiómeros individuales estables que se pueden hacer progresar en esta y en químicas relacionadas.

Esquema E

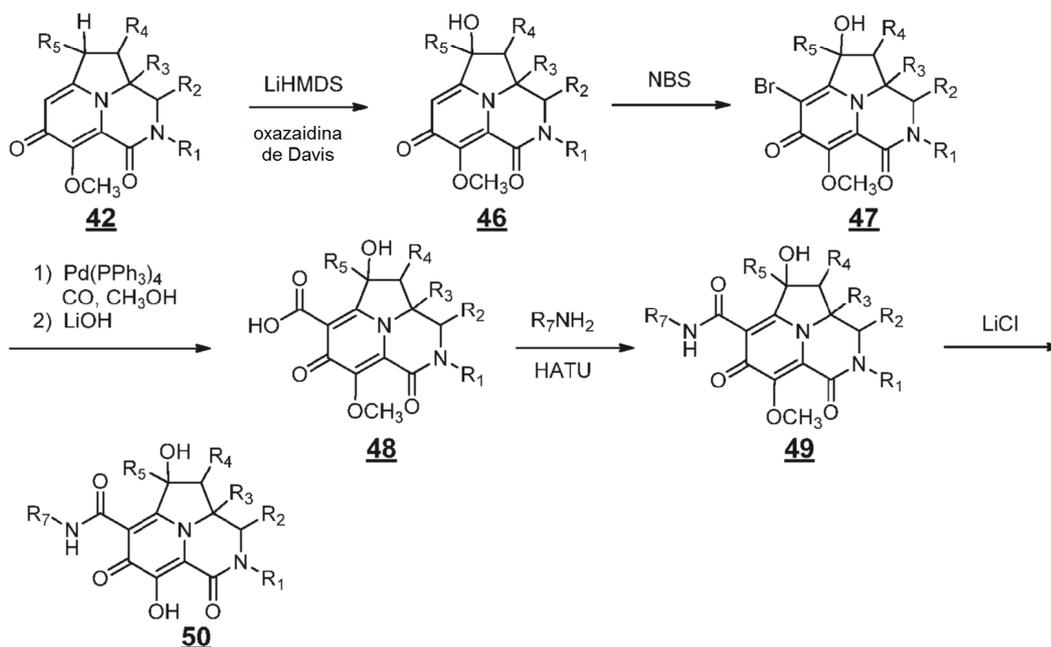


El esquema F muestra un método general para preparar compuestos de la presente invención en donde el éster de 4-pirona **32** se convierte en primer lugar en el bromuro bencílico **33** correspondiente, y posteriormente en el fosfonato **34** correspondiente a través de una reacción de Arbuzov. **34** experimenta una olefinación con un compuesto carbonilo quiral **35**, el producto del cual se hidrogena en condiciones convencionales y se vuelve a proteger para dar **37**. Una desprotección en un solo recipiente mediada por TFA, seguido de ciclación térmica y acilación *in situ* da el componente básico bicíclico clave **40**. A pesar de que **38** y **39** se pueden aislar/caracterizar y las operaciones indicadas se pueden llevar a cabo independientemente, normalmente estas se llevan completamente hasta el **40**, más estable. La mesilación del resto hidroxilo libre seguido de ciclación forma el componente básico tricíclico clave **42**. **42** se broma entonces de forma selectiva, y entonces se somete a amidación carbonilativa catalizada por Pd(PPh₃)₄ para proporcionar el penúltimo intermedio de amida **44**. Por último, la desmetilación mediada por LiCl proporciona compuestos representativos de la invención de fórmula **45**.

Esquema F

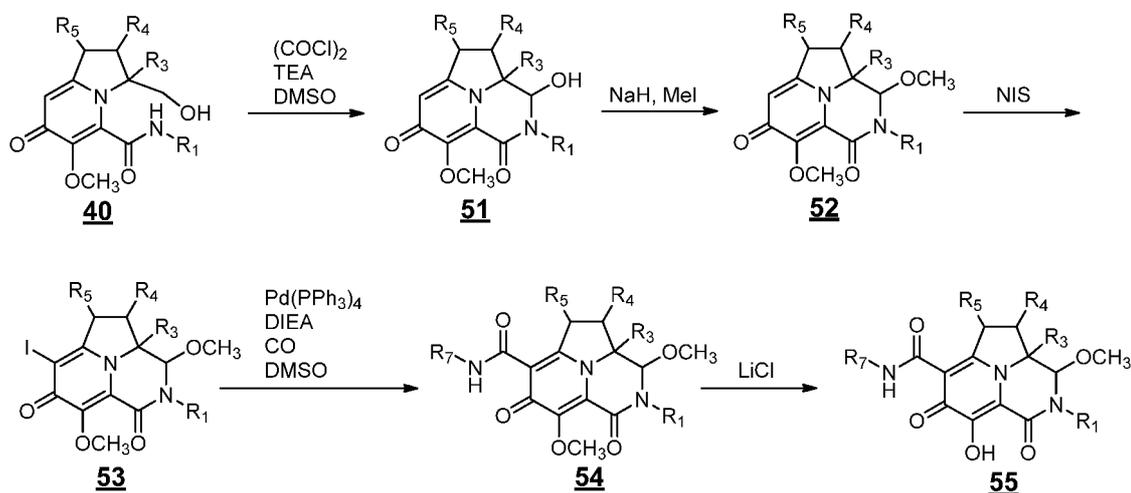


- El esquema G muestra un método general para preparar compuestos de la presente invención en donde el intermedio tricíclico que se ha hecho progresar **42** a partir del Esquema F se puede oxidar en la posición bencílica en presencia de oxaziridina de Davis para proporcionar el alcohol **46**. Usando un protocolo similar al que se describe en el Esquema F, **46** se broma, se carboxila y se saponifica para proporcionar el ácido carboxílico **48**. **48** entonces experimenta una reacción de acoplamiento de amida convencional y entonces una desmetilación mediada por LiCl para proporcionar los compuestos representativos de la invención de fórmula **50**. Se ha hallado normalmente que esta secuencia indicada de etapas (carboxilación, saponificación, acoplamiento de amida) es intercambiable con la amidación carbonilativa en una etapa, más directa, que se resalta en el Esquema F (**43** a **44**).

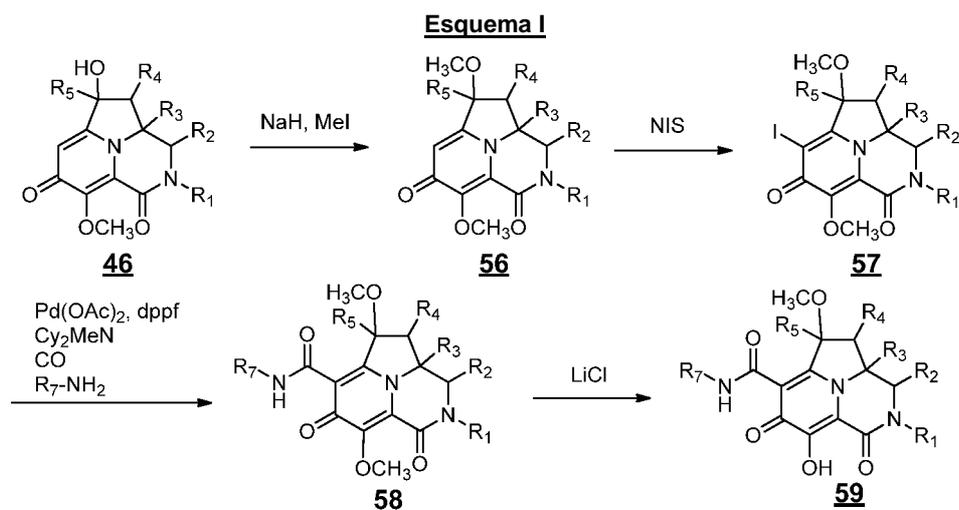
Esquema G

- 5 El esquema H muestra un método general para preparar compuestos de la presente invención en donde el intermedio bicíclico que se ha hecho progresar **40** a partir del Esquema F se oxida para dar el aldehído correspondiente, dando como resultado la ciclación *in situ* del resto amida para formar el triciclo hidroxilado **51**. Este compuesto se metila entonces para formar **52**, y entonces se hace avanzar subsiguientemente a través de una secuencia similar a la que se muestra en el Esquema F para formar compuestos metoxi de la estructura general **55**.

10

Esquema H

- 15 El esquema I muestra un método general para preparar compuestos de la presente invención en donde el intermedio tricíclico que se ha hecho progresar **46** a partir del Esquema G se metila, y entonces se hace avanzar subsiguientemente a través de una secuencia similar a la que se muestra en el Esquema F para formar compuestos metoxi de la estructura general **59**.



En los métodos para preparar compuestos de la presente invención que se exponen en los esquemas anteriores, los grupos funcionales en varios restos y sustituyentes (además de los que ya se ha hecho notar explícitamente en los esquemas anteriores) pueden ser sensibles o reactivos en las condiciones de reacción empleadas y/o en presencia de los reactivos empleados. Tal sensibilidad/reactividad puede interferir con el progreso de la reacción deseada para reducir el rendimiento del producto deseado, o posiblemente incluso impedir su formación. Por consiguiente, puede que sea necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. La protección se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 y en T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999, y 2ª edición, 1991. Los grupos protectores se pueden retirar en una fase conveniente subsiguiente usando métodos conocidos en la técnica. Como alternativa, el grupo interferente se puede introducir en la molécula posteriormente a la Etapa de reacción de interés.

Un experto en la materia de la síntesis orgánica reconocerá que la síntesis de compuestos con múltiples grupos funcionales reactivos, tales como -OH y NH₂, pueden requerir la protección de determinados grupos funcionales (es decir, una derivatización para el fin de la compatibilidad química con una condición de reacción particular). Los grupos protectores adecuados para los diversos grupos funcionales de estos compuestos y métodos para su instalación y retirada son bien conocidos en la técnica de la química orgánica. Se puede hallar un resumen de muchos de estos métodos en Greene & Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición (1999).

Un experto en la materia de la síntesis orgánica también reconocerá que una vía para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) puede ser más deseable dependiendo de la elección de los sustituyentes anexos. Además, un experto en la materia pertinente reconocerá que, en algunos casos, el orden de las reacciones puede diferir del que se presenta en el presente documento para evitar incompatibilidades de grupos funcionales y, por lo tanto, ajustar la vía de síntesis en consecuencia.

Los compuestos de fórmula **10**, **15**, **17**, **22**, **31**, **45**, **50**, **55** y **59**, y sus intermedios indicados, se pueden elaborar adicionalmente usando métodos que serían bien conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica o, por ejemplo, los métodos descritos en los Ejemplos en lo sucesivo, para realizar el pleno alcance de los compuestos de Fórmula (I).

Los materiales de partida usados y los intermedios preparados usando los métodos que se exponen en los Esquemas A-G se pueden aislar y purificar, si así se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo pero sin limitación filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

40 Ejemplos

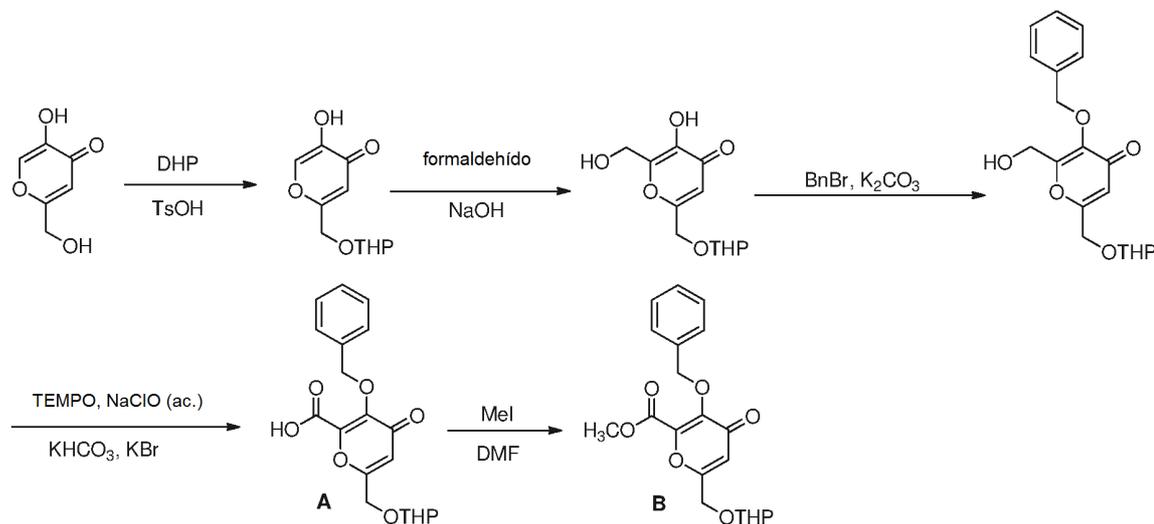
Métodos generales

Los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no se han de interpretar como limitaciones al alcance o el espíritu de la invención. En estos ejemplos, todas las temperaturas son en grados Celsius a menos que se indique otra cosa, y "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. Los espectros de masas (MS) se midieron por espectroscopía de masas de ionización por electronebulización (ESI). Los espectros de RMN ¹H se registraron en instrumentos Varian o Bruker a 400-500 MHz. Los compuestos descritos en el presente documento se sintetizaron como mezclas

racémicas a menos que se indique otra cosa en los procedimientos experimentales.

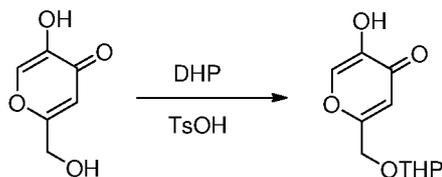
Ejemplo 1

5 Preparación de los Compuestos Intermedios A y B



Etapa 1: 5-hidroxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-4-ona

10

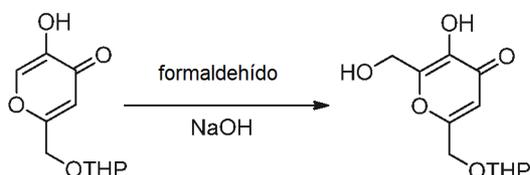


En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N₂, se puso una solución de 5-hidroxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-4-ona (225 g, 1,58 mol) en CH₂Cl₂ (2 l) y DHP (158 g, 1,88 mol). Esto fue seguido de la adición de ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (2,7 g, 15,68 mmol) a 10 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó entonces mediante la adición de NaOH acuoso 0,5 N (20 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (200 ml). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (250 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

15

20

Etapa 2: 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-4-ona

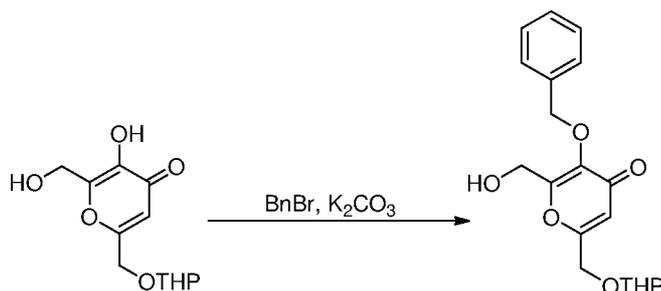


25

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N₂, se puso una solución de 5-hidroxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-4-ona (250 g, 1,11 mol) en agua (1 l), formaldehído (100 ml) y NaOH acuoso 1 N (1 l). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a pH = 5 con AcOH, entonces se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (310 g, sin purificar) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

30

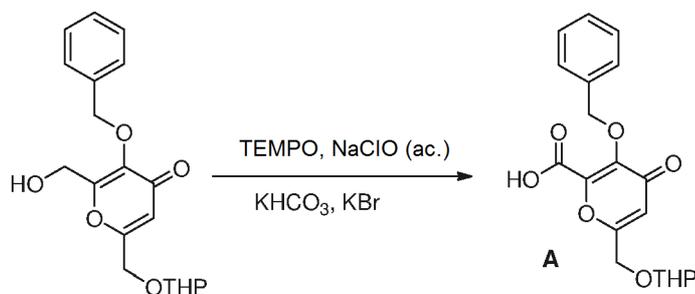
Etapa 3: 3-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-4-ona



5 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N₂, se puso una solución de 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-4-ona (310 g, 1,21 mol) en DMF (1,2 l), K₂CO₃ (334 g, 2,40 mol) y bromuro de bencilo (217 g, 1,27 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y entonces se vertió en agua (5 l). La solución resultante se extrajo con de EtOAc (3 x 1000 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (350 g, 84 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

10

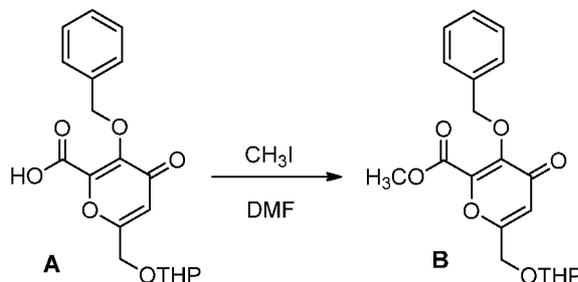
Etapa 4: ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-2-carboxílico (Intermedio A)



15 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de N₂, se puso una solución de 3-(benciloxi)-2-(hidroximetil)-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-4-ona (350 g, 1,01 mol) en CH₂Cl₂ (3,5 l), TEMPO (3,16 g, 20,22 mmol), una solución acuosa 1 N de KHCO₃ (300 ml) y una solución de bromuro de potasio (24 g, 201,68 mmol) en agua (20 ml). Esto fue seguido de la adición de NaClO acuoso (748,6 g, 30 %) añadido gota a gota con agitación a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C con un baño de sal/hielo, y el pH se ajustó a pH 3 con NaHSO₄ acuoso al 5 %. La solución resultante se extrajo con EtOAc (6 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el Compuesto Intermedio A (125 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

25 Etapa 5: 3-(benciloxi)-4-oxo-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-2-carboxilato de metilo (Intermedio B)

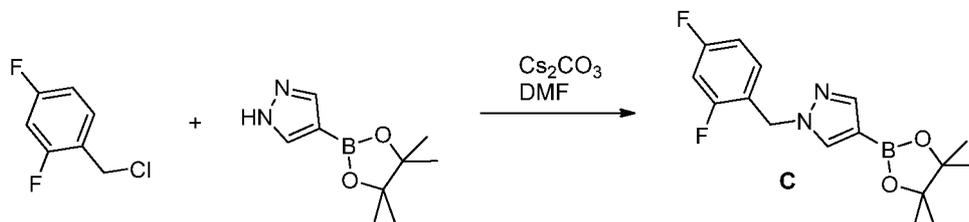


30 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-2-carboxílico (125 g, 346,9 mmol) en DMF (600 ml), Cs₂CO₃ (226 g, 695,38 mmol) y yodometano (98,6 g, 694,66 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, esta se vertió en 2 l de agua/hielo. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno a presión reducida para proporcionar el Compuesto Intermedio B (105 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. LRMS (+ESI) m/z = 375. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,44 (2H, d); 7,39-7,29 (3H, m); 6,58 (1H, s); 5,31 (2H, s); 4,74-4,72 (1H, d); 4,59-4,54 (1H, d); 4,40-4,35 (1H, d); 3,86-3,78 (4H, m); 3,58-3,54 (1H, m); 1,87-1,65 (6H, m).

35

Ejemplo 2

Preparación del Compuesto Intermedio C



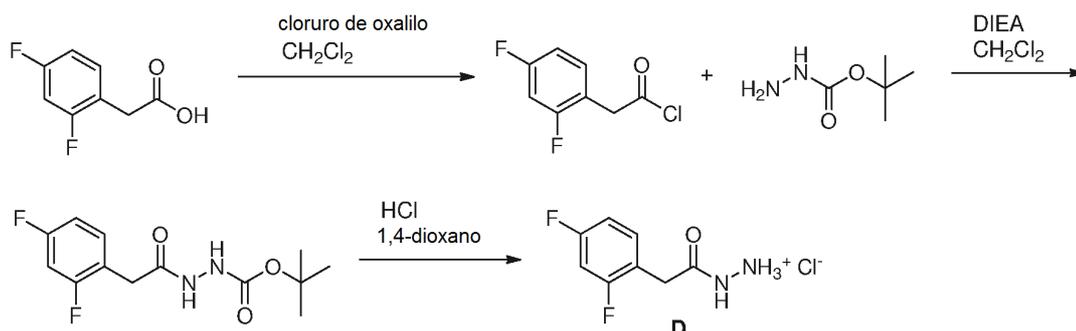
5

1-(clorometil)-2,4-difluorobenceno (948 mg, 5,8 ml) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (750 mg, 3,87 mmol) se combinaron en DMF (12 ml) a temperatura ambiente. Entonces se añadió Cs_2CO_3 sólido (2,5 g, 7,73 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio fritado, y el filtrado se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (50 x 250 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 27 a 62 % de CH_3CN /agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 30 min a 90 ml/min) para proporcionar el Compuesto Intermedio C (540 mg, 44 %) en forma de un aceite de color naranja. LRMS (+ESI) $m/z = 321,4$.

10

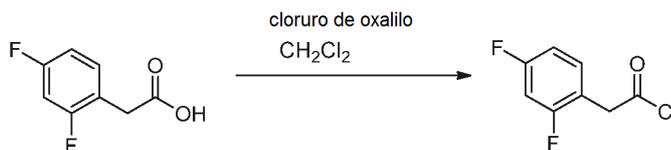
15 **Ejemplo 3**

Preparación del Compuesto Intermedio D

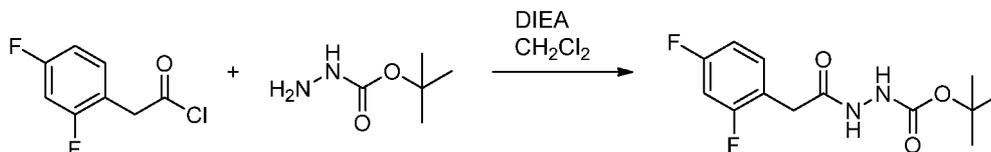


20

Etapa 1: cloruro de 2-(2,4-difluorofenil)acetilo



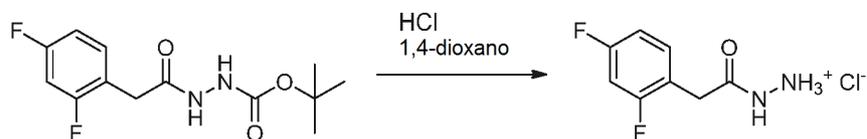
25 A una solución de ácido 2-(2,4-difluorofenil)acético (1,15 g, 6,68 mmol) en CH_2Cl_2 (66,8 ml) se añadió cloruro de oxalilo (4,01 ml, 8,02 mmol) seguido de 2 gotas de DMF. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y entonces se concentró a sequedad al vacío. El residuo sin purificar resultante (1,27 g) se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional, suponiendo una conversión cuantitativa.

30 Etapa 2: 2-(2-(2,4-difluorofenil)acetil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo

35 Una solución de cloruro de 2-(2,4-difluorofenil)acetilo sin purificar (0,406 g, 2,13 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió gota a gota a una solución en agitación de hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (0,282 g, 2,130 mmol) y DIEA (0,446 ml, 2,56 mmol) en CH_2Cl_2 (21,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, y

entonces se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 N (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, y el residuo sin purificar resultante (0,564 g) se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

5 Etapa 3: clorhidrato de 2-(2,4-difluorofenil)acetohidrazida

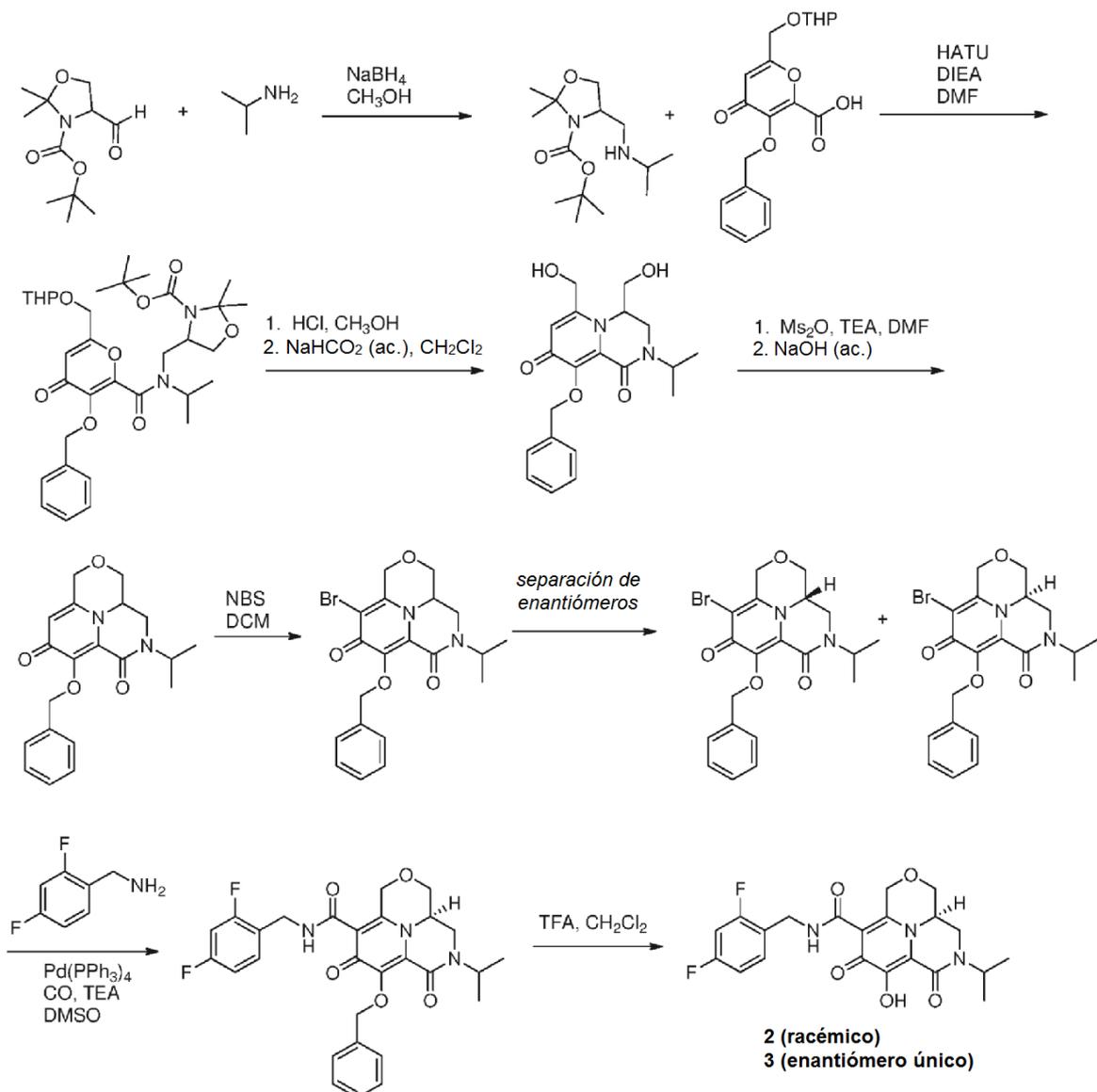


10 A 2-(2-(2,4-difluorofenil)acetil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo sin purificar (0,564 g, 1,970 mmol) en 1,4-dioxano (19,70 ml) se añadió una solución de 1,4-dioxano 4 N de HCl (1,72 ml, 6,90 mmol) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y la sal de clorhidrato resultante (0,395 g) se usó en la química subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z* = 187,1.

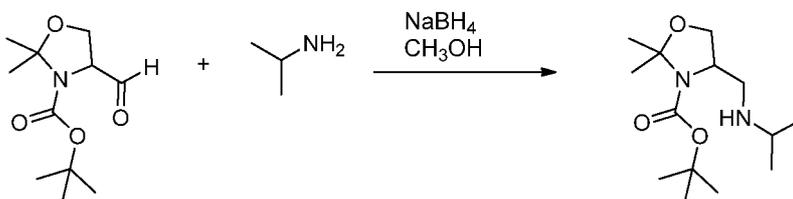
Ejemplo 4

15

Preparación de los Compuestos **2** y **3**

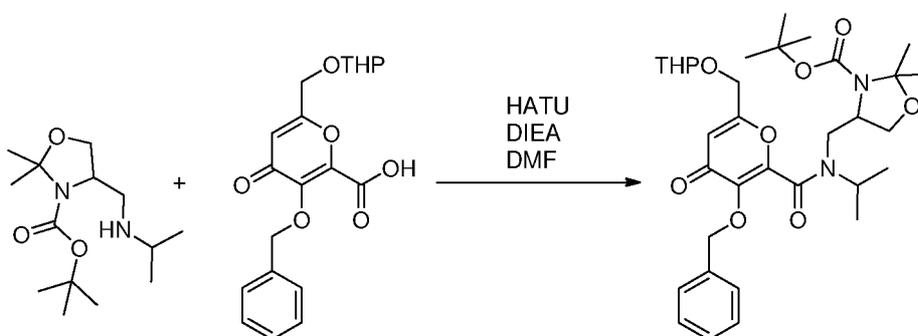


Etapa 1: 4-((isopropilamino)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo



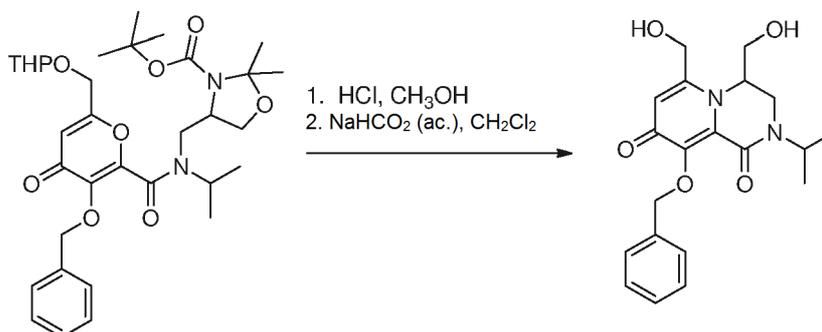
- 5 A 4-formil-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 43,6 mmol) en CH₃OH (87 ml) se añadió isopropilamina (14,86 ml, 174 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió NaBH₄ (4,95 g, 131 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y la suspensión se extrajo con ~4:1 de CH₂Cl₂/EtOH (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (11,9 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo apagado. LRMS (+ESI) *m/z* = 273,5.

Etapa 2: 4-((3-(benciloxi)-N-isopropil-4-oxo-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-2-carboxamido)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo



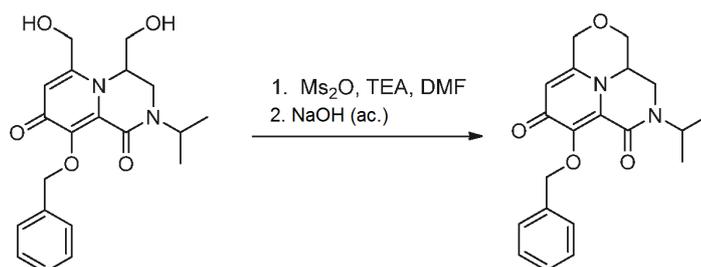
- 15 Una solución de 4-((isopropilamino)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 36,7 mmol) y Intermedio A (12,4 g, 34,4 mmol) en DMF (68,8 ml) se trató con HATU (14,39 g, 37,9 mmol) y, entonces, DIEA (18,03 ml, 103 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y entonces se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 300 ml) y salmuera (1 x 200 ml), y entonces se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, entonces se concentró al vacío. El residuo resultante (~24 g) se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z* = 615,4.

Etapa 3: 9-(benciloxi)-4,6-bis(hidroximetil)-2-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-1,8(2H)-diona



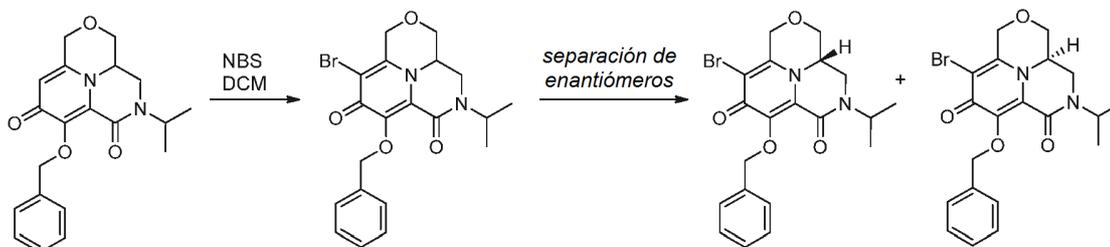
- 25 Una solución de 4-((3-(benciloxi)-N-isopropil-4-oxo-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-2-carboxamido)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (21,2 g, 34,5 mmol) en CH₃OH (86 ml) se trató con HCl concentrado (7,18 ml, 86 mmol) y se agitó a 70 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (100 ml), se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se agitó vigorosamente durante 20 min y entonces se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo de nuevo con ~4:1 de CH₂Cl₂/EtOH (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (12,8 g) como una espuma de color castaño, que se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z* = 373,3.

Etapa 4: 7-(benciloxi)-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenaleno-6,8-diona



Una solución de 9-(benciloxi)-4,6-bis(hidroxi metil)-2-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-1,8(2H)-diona (12,8 g, 34,4 mmol) en DMF (344 ml) se trató con TEA (9,58 ml, 68,7 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. La mezcla se trató con anhídrido metanosulfónico (5,99 g, 34,4 mmol) y se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla se trató con NaOH acuoso 1 N (172 ml, 172 mmol) y se agitó a 0 °C durante 20 min. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (400 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con una mezcla ~4:1 de CH₂Cl₂:EtOH (2 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el volumen total se redujo a ~250 ml (principalmente DMF), y la solución resultante se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional suponiendo una conversión cuantitativa. LRMS (+ESI) *m/z* = 355,2.

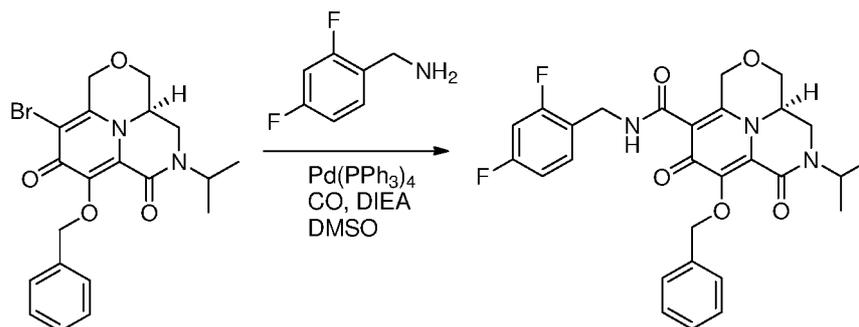
Etapas 5: (S) y (R)-7-(benciloxi)-9-bromo-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenalen-6,8-diona



Una solución de 7-(benciloxi)-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenalen-6,8-diona sin purificar en ~250 ml de DMF (12 g, 33,9 mmol) procedente de la etapa previa se diluyó con DCM (100 ml, concentración total de 0,1 M), se trató con NBS (9,04 g, 50,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró y se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (400 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (400 ml) y entonces con CH₂Cl₂ (400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por elución en gradiente sobre gel de sílice (RediSep-Rf-330 g, 0 a 100 % [10 % de MeOH en CH₂Cl₂]/CH₂Cl₂, gradiente de 35 minutos) para proporcionar el compuesto racémico del título en forma de un aceite de color naranja (6,8 g, 45,6 % a lo largo de 4 etapas, ~80 % de pureza). LRMS (+ESI) *m/z* = 433,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, J = 7,4 Hz, 2 H); 7,33-7,35 (m, 3 H); 5,34 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 5,04 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 4,94 (d, J = 16,7 Hz, 1 H); 4,80-4,82 (m, 1 H); 4,71 (d, J = 16,8 Hz, 1 H); 4,01-4,07 (m, 2 H); 3,74 (t, J = 11,3 Hz, 1 H); 3,31 (t, J = 12,8 Hz, 1 H); 2,96-2,98 (m, 1 H); 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

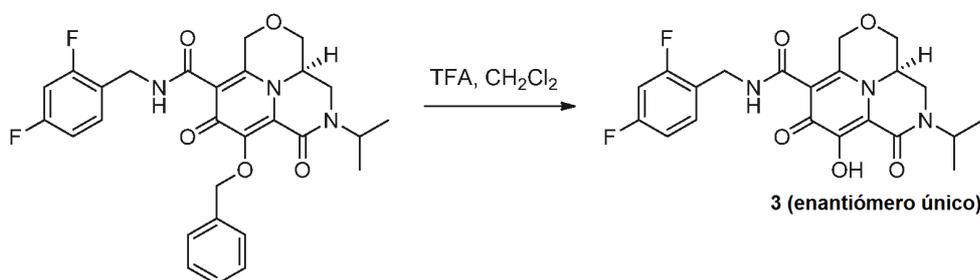
Los enantiómeros se separaron por SFC preparativa quiral (columna OD-H de 2 cm x 25 cm; *isocrática* [50% (0,1 % de DEA/CH₃OH)]/[50% de CO₂]; 50 ml/min de caudal; 220 nm) para proporcionar (S) y (R)-7-(benciloxi)-9-bromo-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenalen-6,8-dionas como sólidos de color castaño. Se determinó que el segundo enantiómero de elución era el enantiómero de interés.

Etapas 6: (R)-7-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenalen-9-carboxamida



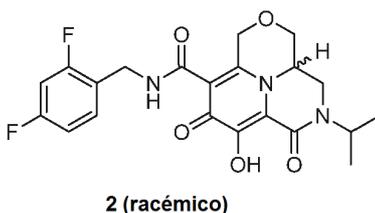
Una suspensión de (R)-7-(benciloxi)-9-bromo-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenaleno-6,8-diona (200 mg, 0,462 mmol), DIEA (0,403 ml, 2,308 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (264 mg, 1,846 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (213 mg, 0,185 mmol) en DMSO (15,4 ml) se desgasificó con una corriente de N₂, el matraz se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con CO(g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de CO(g) (globo) a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y al vacío. El residuo resultante se purificó por elución en gradiente en fase inversa (30 x 150 mm (5 um) Sunfire Prep C18; 5 a 95 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min a 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (167 mg, 69 %) como una espuma de color castaño. LRMS (+ESI) *m/z* = 524,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 11,03 (s, 1H); 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 2 H); 7,33-7,35 (m, 4 H); 6,81-6,83 (m, 2 H); 5,73 (d, J = 18,4 Hz, 1 H); 5,40 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,17-5,18 (m, 2 H); 4,88-4,89 (m, 1 H); 4,58-4,60 (m, 2 H); 4,21-4,24 (m, 2 H); 3,59 (t, J = 11,0 Hz, 1 H); 3,28-3,30 (m, 1 H); 3,12 (t, J = 12,4 Hz, 1 H); 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

Etapa 7: (R)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenaleno-9-carboxamida (Compuesto 3)



Una solución de (R)-7-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenaleno-9-carboxamida (167 mg, 0,319 mmol) en TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) se calentó a 60 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró al vacío y se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (30 x 150 mm (5 um) Sunfire Prep C18; 5 a 95 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min a 40 ml/min) para proporcionar el compuesto 2 (83,8 mg, 60,6 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. LRMS (+ESI) *m/z* = 434,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,71 (s, 1H); 7,36 (c, J = 7,8 Hz, 1 H); 6,78-6,81 (m, 2 H); 5,52 (d, J = 17,9 Hz, 1 H); 5,09 (d, J = 17,9 Hz, 1 H); 4,92-4,94 (m, 1 H); 4,56 (m a, 2 H); 4,24-4,27 (m, 2 H); 3,72 (t, J = 10,7 Hz, 1 H); 3,40-3,42 (m, 2 H); 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

7-(Benciloxi)-9-bromo-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenaleno-6,8-diona racémica también se llevó hacia delante de acuerdo con los métodos descritos en lo que antecede para proporcionar el compuesto racémico 2:

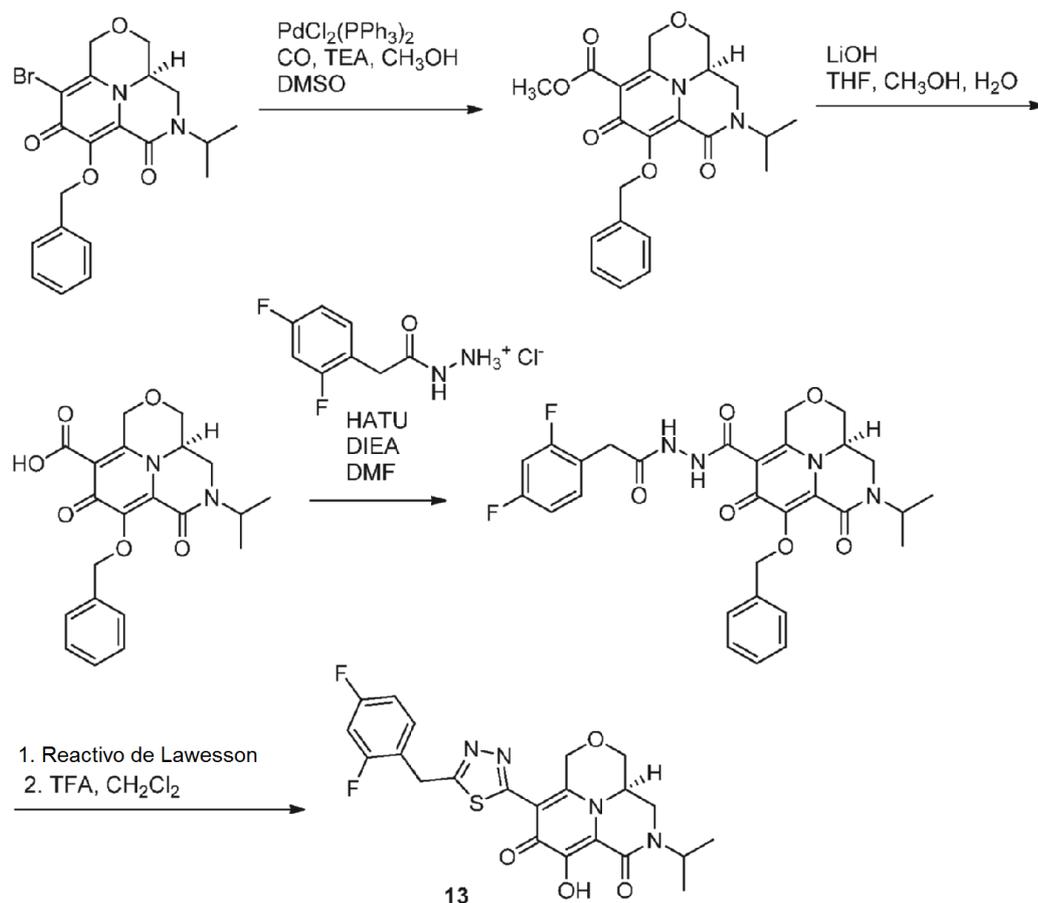


LRMS (+ESI) *m/z* = 434,2

35

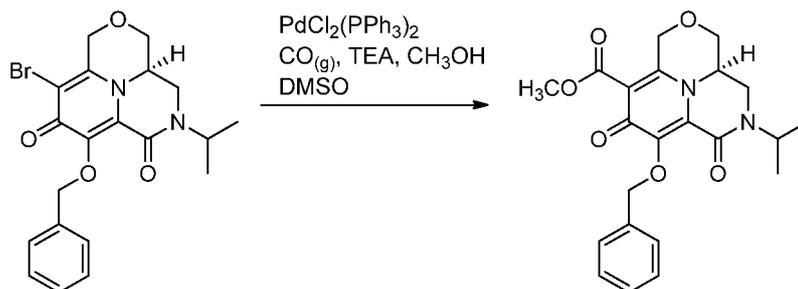
Ejemplo 5

Preparación del Compuesto 13



Etapa 1: 7-(benciloxi)-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-9-carboxilato de metilo

5

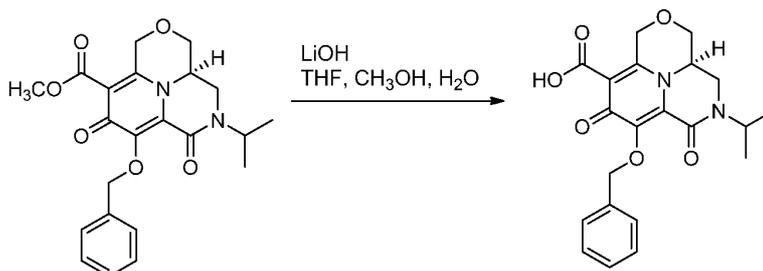


10

Una suspensión de 7-(benciloxi)-9-bromo-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-6,8-diona (Ejemplo 4, 100 mg, 0,231 mmol), DIEA (202 μ l, 1,154 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (107 mg, 0,092 mmol) en DMSO (5770 μ l) y CH₃OH (1923 μ l) se desgasificó con N₂ durante 2 min. A continuación, el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con tres veces con CO(g). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó en una atmósfera de CO(g) (globo) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y el filtrado se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (30 x 150 mm (5 μ m) Sunfire Prep C18; 5 a 95 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min a 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 14,7 %) en forma de una película de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z* = 413,2.

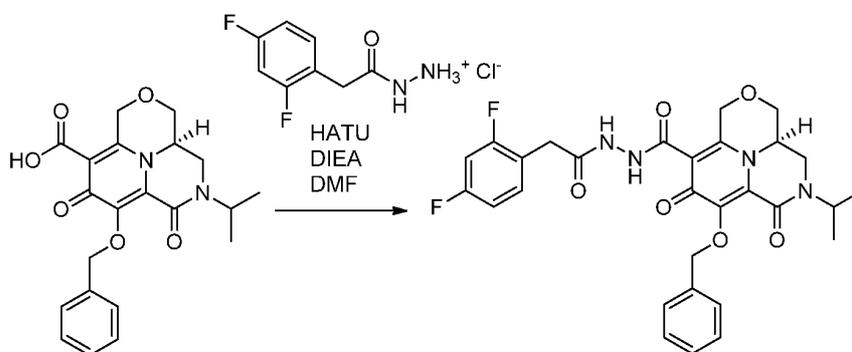
15

Etapa 2: ácido 7-(benciloxi)-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-9-carboxílico



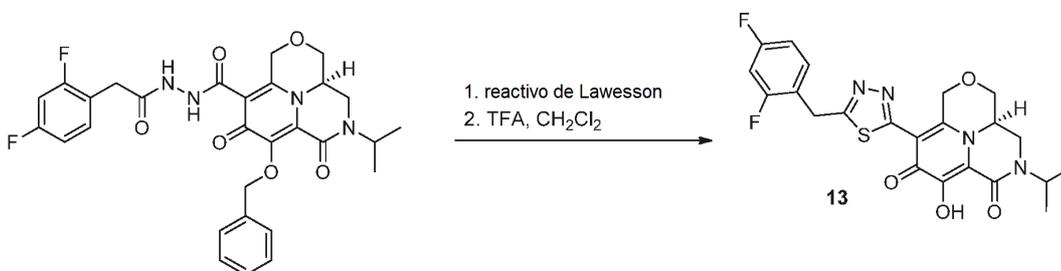
5 A una solución de 7-(benciloxi)-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-9-carboxilato de metilo (14 mg, 0,034 mmol) en THF (226 μ l), CH₃OH (56,6 μ l) y agua (56,6 μ l) se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,42 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, se concentró al vacío y se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional, suponiendo una conversión cuantitativa. LRMS (+ESI) m/z = 399,2.

10 Etapa 3: 7-(benciloxi)-N'-(2-(2,4-difluorofenil)acetil)-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-9-carbohidrazida



15 A una solución de ácido 7-(benciloxi)-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-9-carboxílico sin purificar (13,5 mg, 0,034 mmol) en DMF (339 μ l) se añadió clorhidrato de 2-(2,4-difluorofenil)acetohidrazida (9,05 mg, 0,041 mmol), DIEA (23,67 μ l, 0,136 mmol) y HATU (14,17 mg, 0,037 mmol). La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, y entonces se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (30 x 150 mm (5 μ m) Sunfire Prep C18; 5 a 95 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min a 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 44,3 %) como una película de color amarillo apagado. LRMS (+ESI) m/z = 567,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,92 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,25-7,40 (m, 4H); 6,80-6,85 (m, 2H); 5,61 (d, J = 18,0 Hz, 1H); 5,23 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 5,05-5,08 (m, 2H); 4,76-4,79 (m, 1H); 4,02-4,09 (m, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,55 (t, J = 11,1 Hz, 1H); 3,21 (t, J = 12,5 Hz, 1H); 2,94 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

25 Etapa 4: 9-(5-(2,4-difluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-7-hidroxi-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-6,8-diona

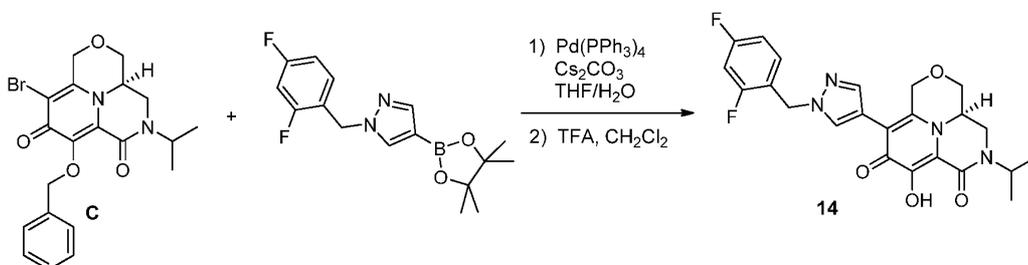


30 Una solución de 7-(benciloxi)-N'-(2-(2,4-difluorofenil)acetil)-5-isopropil-6,8-dioxo-3,3a,4,5,6,8-hexahidro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-9-carbohidrazida (8,4 mg, 0,015 mmol) en THF (148 μ l) se trató con reactivo de Lawesson (6,60 mg, 0,016 mmol) y se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trató con TFA (228 μ l, 2,97 mmol) y se agitó a 60 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró de nuevo al vacío y entonces se purificó por elución en gradiente en fase inversa (30 x 150 mm (5 μ m) Sunfire Prep C18; 5 a 95 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min a 40 ml/min) para proporcionar el compuesto 13 (5,5 mg, 75 %) en forma de un sólido de color castaño. LRMS (+ESI) m/z = 475,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,34

(d, J = 7,8 Hz, 1 H); 6,83-6,85 (m, 2 H); 5,67 (d, J = 18,2 Hz, 1 H); 5,20 (d, J = 18,2 Hz, 1 H); 4,98 (t, J = 7,0 Hz, 1 H); 4,44 (s, 2 H); 4,31 (t, J = 15,1 Hz, 2 H); 3,84 (t, J = 10,3 Hz, 1 H); 3,44-3,47 (m, 2 H); 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3 H).

5 Ejemplo 6

Preparación del Compuesto 14



10

Una suspensión de 7-(benciloxi)-9-bromo-5-isopropil-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-2-oxa-3a1,5-diazafenoleno-6,8-diona (Ejemplo 4, 15 mg, 0,035 mmol), 1-(2,4-difluorobencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (22,17 mg, 0,069 mmol), Pd(PPh₃)₄ (4,00 mg, 3,46 μmol) y Cs₂CO₃ (22,56 mg, 0,069 mmol) en THF (700 μl) y agua (70 μl) se desgasificó bajo una corriente de N₂ durante 1 min, se selló en un vial a presión y se agitó a 110 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con TFA (500 μl), se calentó a 60 °C y se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró y se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (30 x 150 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 5 a 95 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min a 40 ml/min) para proporcionar el compuesto 14 (8,2 g, 52 %) como una película de color castaño. LRMS (+ESI) m/z = 457,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 7,38-7,40 (m, 1 H); 6,82-6,90 (m, 2 H); 5,35 (dd, J = 19,7, 15,5 Hz, 2 H); 4,97-4,98 (m, 1 H); 4,86 (d, J = 15,7 Hz, 1 H); 4,68 (d, J = 15,6 Hz, 1 H); 4,27 (dd, J = 11,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,19-4,21 (m, 1 H); 3,75 (t, J = 10,9 Hz, 1 H); 3,40 (d, J = 7,5 Hz, 2 H); 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

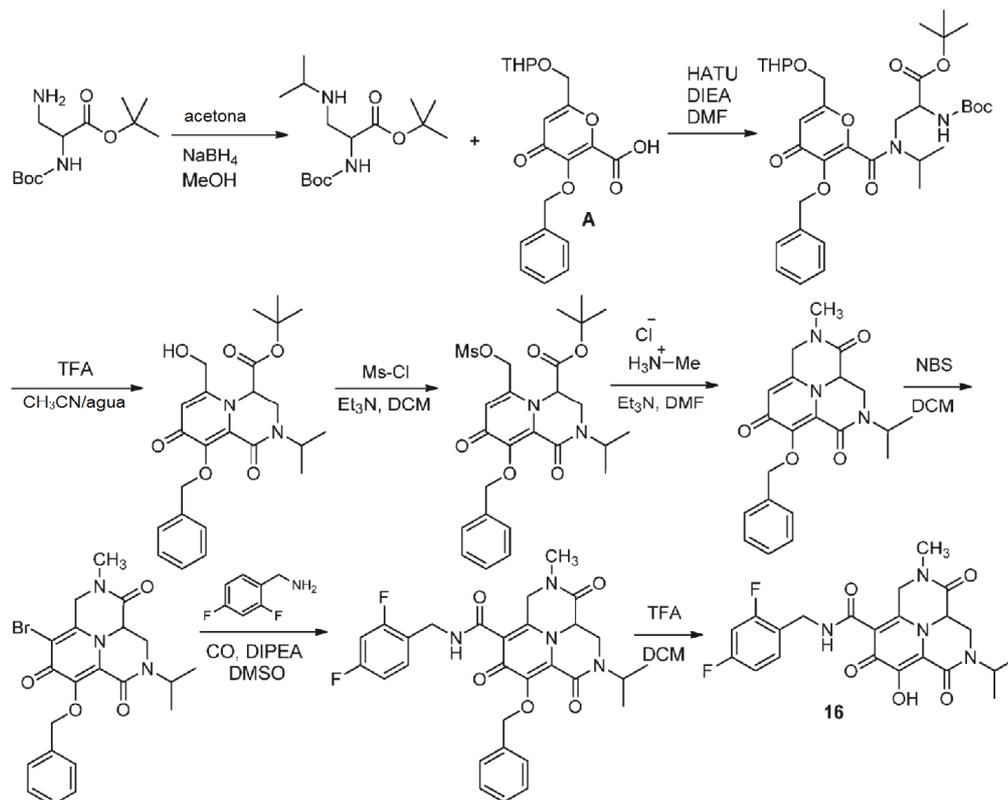
15

20

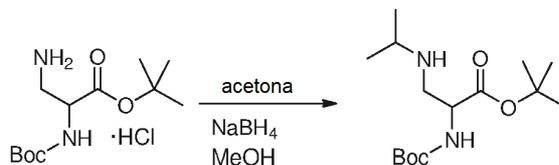
Ejemplo 7

25

Preparación del Compuesto 16

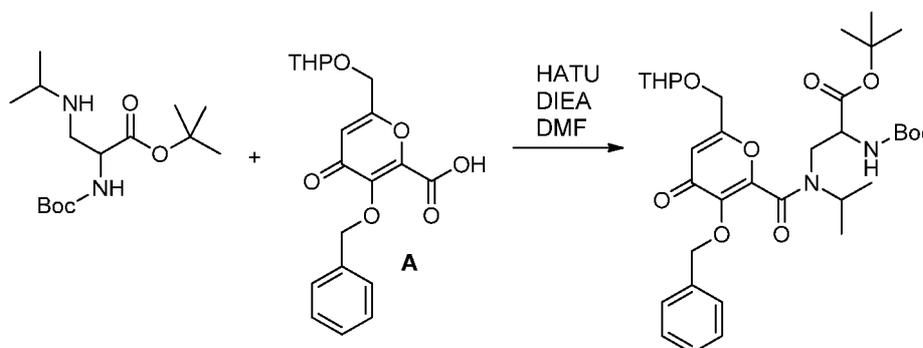


Etapa 1: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(isopropilamino)propanoato de *tert*-butilo



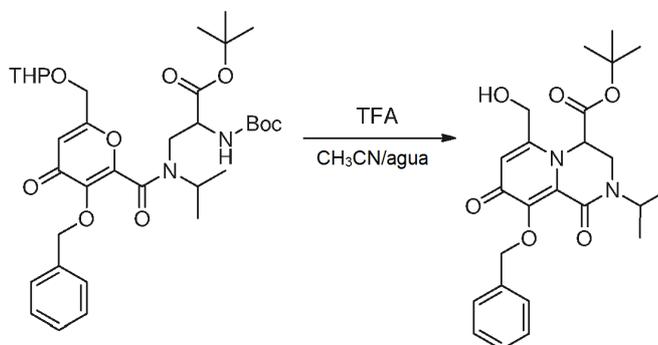
- 5 A clorhidrato de 3-amino-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de *tert*-butilo (16,9 mmol, 5 g) en CH₃OH (33,7 ml) se añadió acetona (84 mmol, 6,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió NaBH₄ (51 mmol, 1,9 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,1 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS (+ESI) *m/z* = 303,2. RMN ¹H (499 MHz, DMSO): δ 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 3,92 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 2,74 (d, J = 5,9 Hz, 2 H); 2,64 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 1,39 (s ap, 18 H); 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3 H).

15 Etapa 2: 3-(3-(benciloxi)-N-isopropil-4-oxo-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-2-carboxamido)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de *tert*-butilo



- 20 A 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(isopropilamino)propanoato de *tert*-butilo (17 mmol, 5,1 g) en DMF (43,5 ml) se añadió Intermedio A (13 mmol, 3,6 g) seguido de DIEA (39,1 mmol, 6,8 ml) y HATU (19,6 mmol, 7,4 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y agua (3 x 200 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por elución en gradiente sobre SiO₂ (330 g de SiO₂, 0 a 100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (6,5 g, 77 %) en forma de una goma de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z* = 645,4.

Etapa 3: 9-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-2-isopropil-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-4-carboxilato de *tert*-butilo

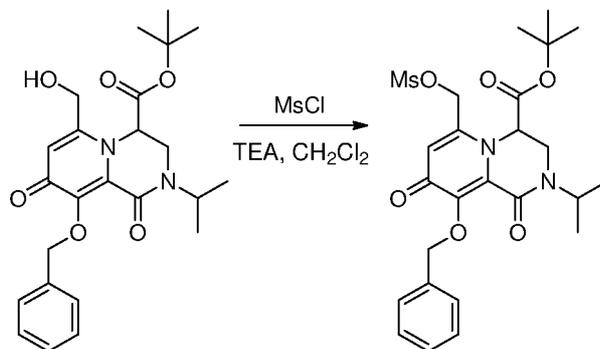


- 30 A 3-(3-(benciloxi)-N-isopropil-4-oxo-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-4H-piran-2-carboxamido)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de *tert*-butilo (4,9 mmol, 3,5 g) en una mezcla 95:5 de CH₃CN/agua (245 ml) se añadió TFA concentrado (150 mmol, 11,3 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (600 ml). La capa orgánica se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y agua (200 ml) y la

capa orgánica se separó entonces. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 73 %) en forma de una espuma de color amarillo apagado que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

5 LRMS (+ESI) $m/z = 443,3$.

Etapa 4: 9-(benciloxi)-2-isopropil-6-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-4-carboxilato de *tert*-butilo

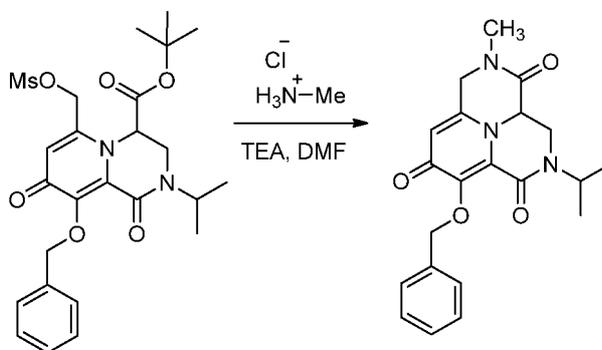


10

A 9-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-2-isopropil-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (3,4 mmol, 1,5 g) en CH_2Cl_2 (17 ml) enfriado hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió TEA (8,5 mmol, 1,2 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (4 mmol, 0,3 ml). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (150 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso saturado (35 ml) y agua (35 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 99%) en forma de una espuma de color amarillo apagado que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) $m/z = 521,3$.

15

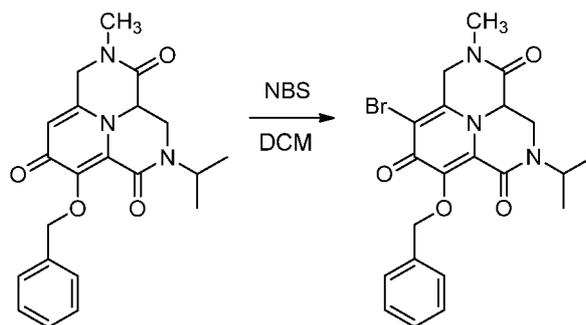
20 Etapa 5: 9-(benciloxi)-2-isopropil-5-metil-3,3a,5,6-tetrahidro-2,3a1,5-triazafenaleno-1,4,8(2H)-triona



A 9-(benciloxi)-2-isopropil-6-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-4-carboxilato de *tert*-butilo (3,3 mmol, 1,7 g) en DMF (17 ml) se añadió clorhidrato de metilamina (5 mmol, 340 mg) seguido de TEA (10 mmol, 1,4 ml). La mezcla resultante se agitó a $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. La temperatura se aumentó entonces hasta $140\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (150 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso saturado (35 ml) y agua (35 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g, 79 %) como una espuma de color pardo que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) $m/z = 382,3$.

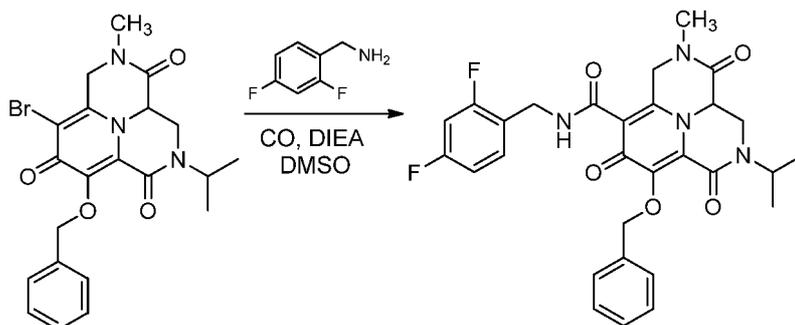
30

Etapa 6: 9-(benciloxi)-7-bromo-2-isopropil-5-metil-3,3a,5,6-tetrahidro-2,3a1,5-triazafenaleno-1,4,8(2H)-triona



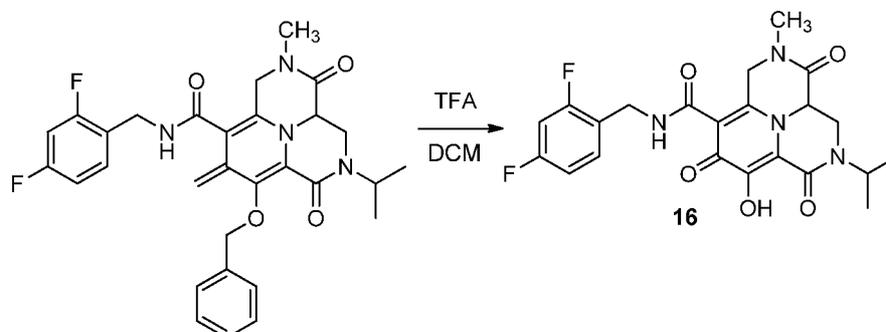
5 A 9-(benciloxi)-2-isopropil-5-metil-3,3a,5,6-tetrahidro-2,3a1,5-triazafenoleno-1,4,8(2H)-triona (0,1 mmol, 40 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió NBS (0,1 mmol, 21 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se purificó directamente por elución en gradiente sobre SiO_2 (4 g de SiO_2 , 0 a 15 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. LRMS (+ESI) $m/z = 462,1$. RMN 1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 2 H); 7,32 (dt, $J = 14,3, 7,2$ Hz, 3 H); 5,35 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H); 5,10 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H); 4,88-4,90 (m, 1 H); 4,77 (d, $J = 17,2$ Hz, 1 H); 4,54 (t, $J = 16,0$ Hz, 2 H); 4,07 (dd, $J = 14,3, 3,4$ Hz, 1 H); 3,50 (t, $J = 13,0$ Hz, 1 H); 3,08 (s, 3 H); 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H).

10 Etapa 7: 9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-isopropil-5-metil-1,4,8-trioxo-1,2,3,3a,4,5,6,8-octahidro-2,3a1,5-triazafenoleno-7-carboxamida



15 A 9-(benciloxi)-7-bromo-2-isopropil-5-metil-3,3a,5,6-tetrahidro-2,3a1,5-triazafenoleno-1,4,8(2H)-triona (0,1 mmol, 42 mg) en DMSO (3 ml) se añadió 2,4-difluorobencilamina (0,4 mmol, 52 mg), DIEA (0,5 mmol, 80 μl) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 mmol, 42 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se evacuó y se purgó tres veces con $\text{CO}(\text{g})$ y se agitó a 100°C en una atmósfera de $\text{CO}(\text{g})$ durante una noche. La mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno para retirar los volátiles y entonces se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (columna SunFire™ Prep C18 OBD™ de 5 μm 30 x 150 mm; 10 a 70 % de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{agua}$ con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (+ESI) $m/z = 551,3$.

25 Etapa 8: N-(2,4-difluorobencil)-9-hidroxi-2-isopropil-5-metil-1,4,8-trioxo-1,2,3,3a,4,5,6,8-octahidro-2,3a1,5-triazafenoleno-7-carboxamida



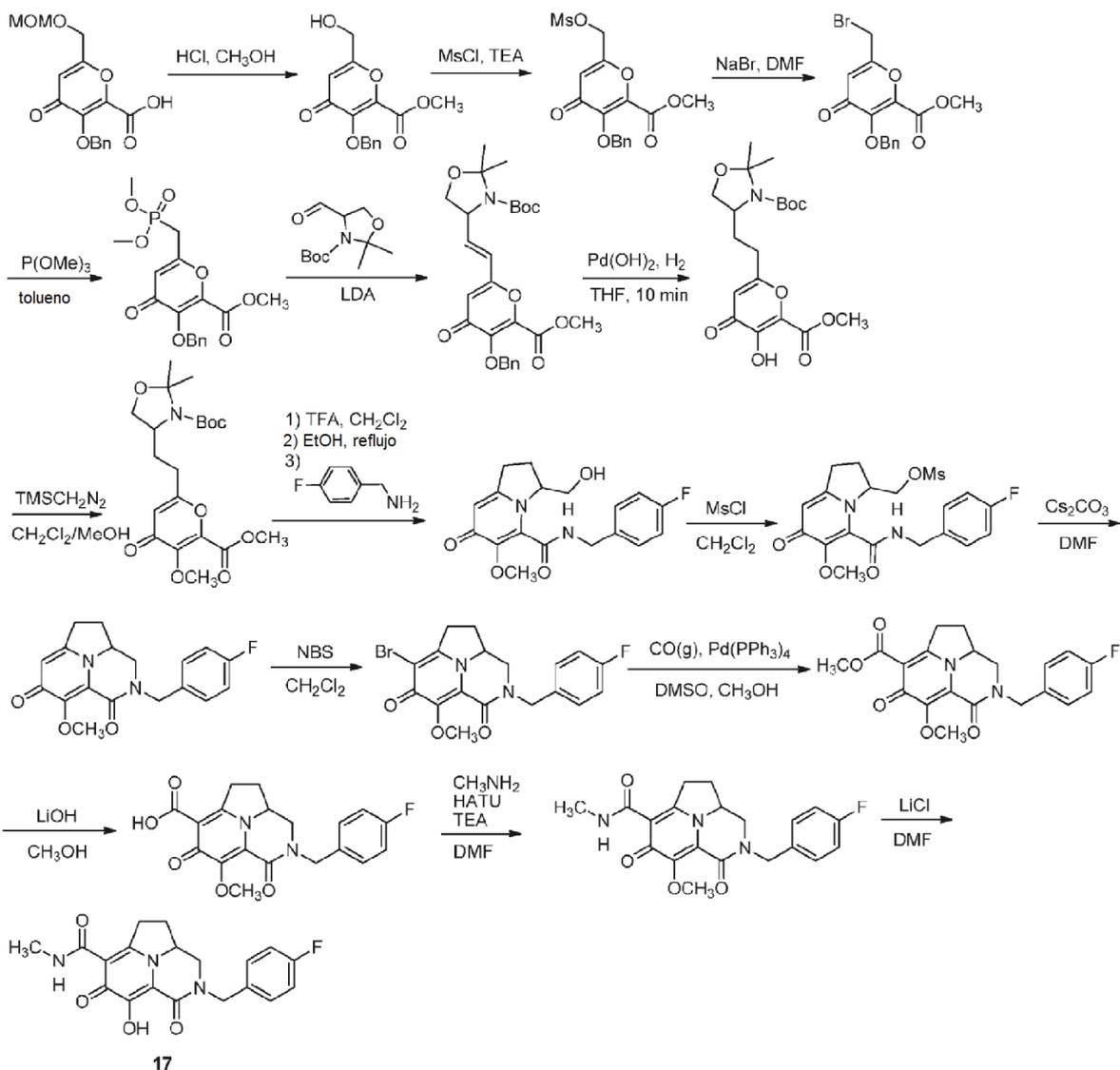
30 A 9-(benciloxi)-N-(2,4-difluorobencil)-2-isopropil-5-metil-1,4,8-trioxo-1,2,3,3a,4,5,6,8-octahidro-2,3a1,5-triazafenoleno-7-carboxamida (0,04 mmol, 22 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió TFA concentrado (6,5 mmol, 500 μl). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo una corriente de N_2 para retirar los volátiles y entonces se purificó por cromatografía de fase inversa (columna SunFire™ Prep C18

OBD™ de 5 µm 30 x 150 mm; 10 a 70 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 minutos) para proporcionar el compuesto 16 (8 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (+ESI) m/z = 461,2. RMN 1H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,79 (s, 1H); 7,36 (c, J = 7,6 Hz, 1 H); 6,81-6,84 (m, 2 H); 5,96 (d, J = 19,3 Hz, 1 H); 4,92-4,93 (m, 1 H); 4,83 (d, J = 19,3 Hz, 1 H); 4,61 (t, J = 13,6 Hz, 3 H); 4,29 (dd, J = 14,2, 4,0 Hz, 1 H); 3,57 (dd, J = 14,2, 12,0 Hz, 1 H); 3,17 (s, 3 H); 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

Ejemplo 8

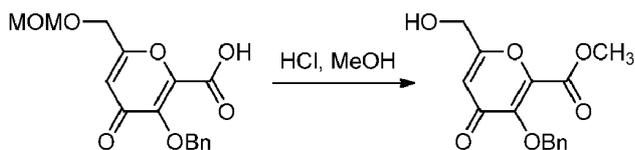
Preparación del Compuesto 17

10



Etapa 1: 3-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo

15

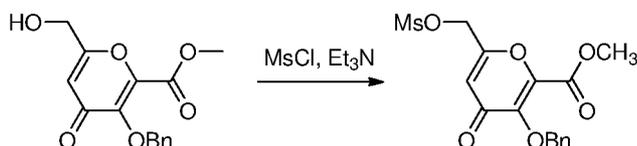


Se preparó ácido 3-(benciloxi)-6-((metoximatoxi)metil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico de acuerdo con la vía de síntesis bosquejada en la patente de los Estados Unidos US 7.211.572 (S. Miyazaki, inventor; 2007, 01 de mayo). El Compuesto Intermedio A del Ejemplo 1 se puede usar de forma intercambiable con este material de partida en la química subsiguiente.

20

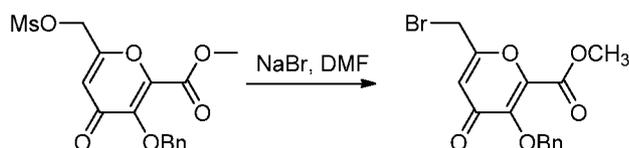
A una solución de ácido 3-(benciloxi)-6-((metoximatoxi)metil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (4,0 g, 12,5 mmol) en CH₃OH (35 ml) se añadió HCl 4 N en CH₃OH (35 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 83 %) que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z*: 291,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,43 (m, 1H); 7,38-7,34 (m, 4H); 6,61 (s, 1H); 5,28 (s, 2H); 4,53 (s, 2H); 3,86 (s, 3H).

Etapa 2: 3-(benciloxi)-6-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo



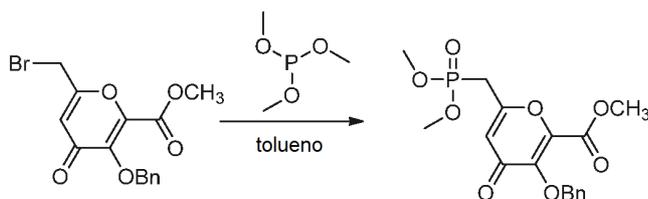
A una solución agitada de 3-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (5 g, 17,2 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió TEA (4,6 ml, 34,4 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (2,1 ml, 25,8 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,3 g, 84 %) que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z*: 369,1.

Etapa 3: 3-(benciloxi)-6-(bromometil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo



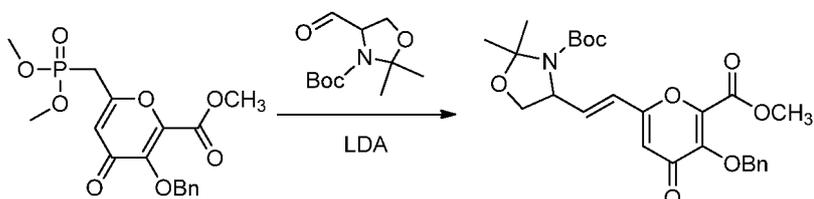
A una solución agitada de 3-(benciloxi)-6-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (5,3 g, 14,4 mmol) en DMF (35 ml) se añadió NaBr (2,9 g, 28,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar adicionalmente durante 50 min, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo mediante EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por elución en gradiente sobre SiO₂ (200 g de SiO₂, 0 a 10 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 81 %). LRMS (+ESI) *m/z*: 354,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,46 (m, 2H); 7,34-7,36 (m, 3H); 6,53 (s, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 3,80 (s, 3H).

Etapa 4: 3-(benciloxi)-6-((dimetoxifosforil)metil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo



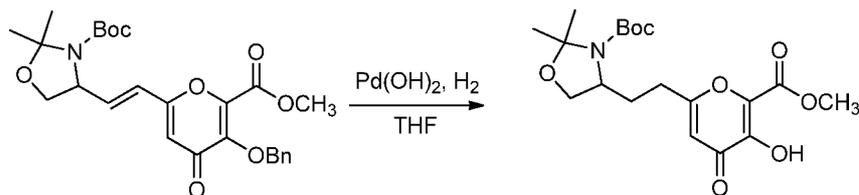
A una solución de 3-(benciloxi)-6-(bromometil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (4 g, 11,2 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió fosfito de trimetilo (10 ml, 112 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 86 h. El fosfito de trimetilo en exceso se retiró por destilación y el residuo oleoso resultante se purificó por elución en gradiente sobre SiO₂ (180 g de SiO₂, 50 % a 10 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z*: 383,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,46 (m, 2H); 7,32-7,35 (m, 3H); 6,43 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,78 (s, 6H); 3,10 (s, 2H).

Etapa 5: 4-(2-(5-(benciloxi)-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-4H-piran-2-il)vinil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo



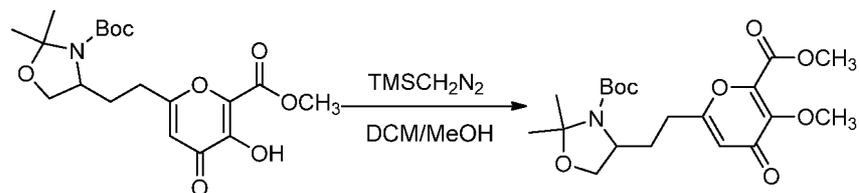
A una solución de 3-(benciloxi)-6-((dimetoxifosforil)metil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,30 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de THF 1,88 M de LDA (0,8 ml, 1,50 mmol) en atmósfera de N₂ y entonces la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Entonces, se añadió 4-formil-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 1,30 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl acuoso 1 N y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por elución en gradiente sobre SiO₂ (10 g de SiO₂, 0 % a 30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (358 mg, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z*: 486,2. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,47 (m, 2H); 7,30-7,37 (m, 3H); 6,59-6,66 (m, 1H); 6,31 (s, 1H); 6,15-6,27 (m, 2H); 5,31 (s, 2H); 4,44-4,57 (m, 3H); 4,08-4,15 (m, 1H); 3,87 (s, 1H); 1,42-1,66 (m, 15H).

Etapa 6: 4-(2-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-4H-piran-2-il)etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo



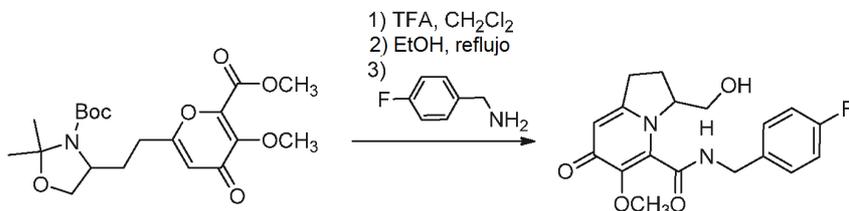
Una mezcla de 4-(2-(5-(benciloxi)-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-4H-piran-2-il)vinil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (485 mg, 1,0 mmol) y Pd al 10 % (OH)₂ sobre carbono (100 mg) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (globo) durante 20 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 95 %), que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z*: 398,2.

Etapa 7: 4-(2-(5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-4H-piran-2-il)etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 4-(2-(5-hidroxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-4H-piran-2-il)etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,60 mmol) en 1:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH (10 ml) y TMSCH₂N₂ (5 ml, 10,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se disolvió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por elución en gradiente sobre SiO₂ (10 g de SiO₂, 0 % a 20 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 81 %) en forma de un sólido. LRMS (+ESI) *m/z*: 412,2. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,29-6,33 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 3,72-3,81 (m, 3H); 2,54-2,61 (m, 2H); 1,92-2,08 (m, 2H); 1,65 (s, 9H); 1,43 (s, 6H).

Etapa 8: *N*-(4-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidro indolizina-5-carboxamida



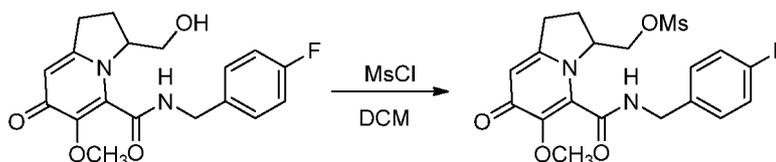
A una mezcla de 4-(2-(5-metoxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-4H-piran-2-il)etil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,21 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió TFA (6 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h, se concentró a presión reducida y se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. MS (+ESI) *m/z*: 272,1.

Una solución de 6-(3-amino-4-hidroxibutil)-3-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxilato de metilo sin purificar (320 mg, 1,21 mmol) en EtOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, se concentró a presión reducida y se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. MS (+ESI) *m/z*: 282,3.

A una solución de 7-etoxi-3-(hidroximetil)-6-metoxi-5-(metoxi carbonil)-2,3-dihidro-1H-indolizina-4-io en bruto (300 mg,

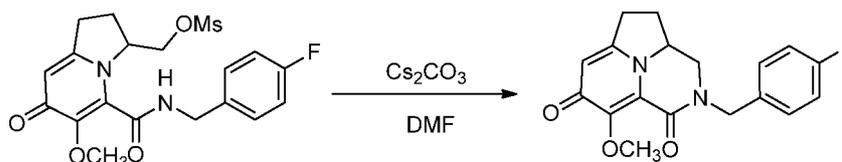
1,12 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió (4-fluorobencil)metanamina (423 mg, 3,6 mmol) y la mezcla se irradió en un reactor de microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (columna Synergi™ Max-RP C18 de 4 µm 30 x 150 mm; 1 a 25 % de CH₃CN/agua con 0,075 % de modificador de TFA a lo largo de 8 minutos) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 72 % en 3 etapas) en forma de un aceite de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z*: 347,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H); 7,44-7,48 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 2H); 6,67 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,51-4,64 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,65-3,78 (m, 2H); 2,88-3,01 (m, 2H); 2,29-2,46 (m, 2H).

Etapa 9: metanosulfonato de (5-((4-fluorobencil)carbamoil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidro indolizin-3-il)metilo



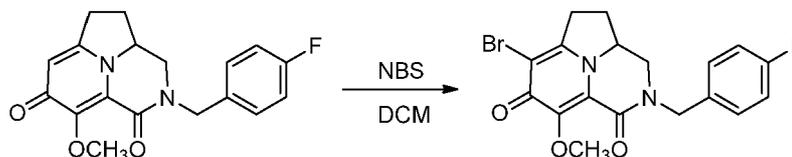
A una solución de *N*-(4-fluorobencil)-3-(hidroximetil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidroindolizina-5-carboxamida (300 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió TEA (263 mg, 2,6 mmol) y MsCl (171 mg, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió agua (10 ml), la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), y entonces se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (360 mg, 91 %), que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z*: 425,1.

Etapa 10: metanosulfonato de (5-((4-fluorobencil)carbamoil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidro indolizin-3-il)metilo



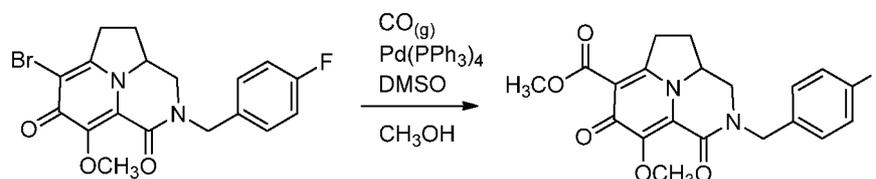
Una mezcla de Cs₂CO₃ (530 mg, 1,5 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 105 °C durante 30 min. A continuación, se añadió metanosulfonato de (5-((4-fluorobencil)carbamoil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidroindolizin-3-il)metilo (220 mg, 0,54 mmol) en DMF (3 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z*: 329,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,33 (m, 2H); 7,04-7,08 (m, 2H); 6,92 (s, 1H); 5,00 (s, 1H); 4,43-4,47 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,56-3,70 (m, 2H); 3,12-3,16 (m, 2H); 2,45-2,47 (m, 1H); 1,94-2,00 (m, 1H).

Etapa 11: 6-bromo-2-(4-fluorobencil)-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino [2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona



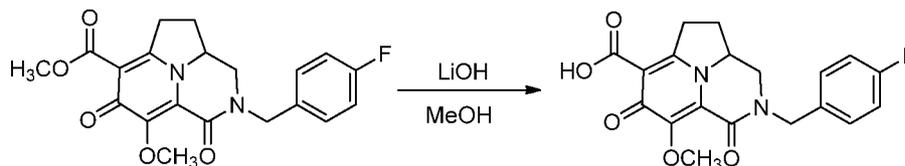
A una solución de metanosulfonato de (5-((4-fluorobencil)carbamoil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidroindolizin-3-il)metilo (100 mg, 0,303 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió NBS anhidro (179 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 80,6 %) en forma de un sólido. LRMS (+ESI) *m/z*: 409,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,33 (m, 2H); 7,02-7,06 (m, 2H); 4,93 (s, 1H); 4,00-4,47 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,50-3,70 (m, 2H); 3,00-3,24 (m, 2H); 2,37-2,39 (m, 1H); 2,05-2,10 (m, 1H).

Etapa 12: 2-(4-fluorobencil)-8-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxilato de metilo



A una solución de 6-bromo-2-(4-fluorobencil)-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (100 mg, 0,25 mmol) en ~1:4 de DMSO/CH₃OH (5 ml) se añadió DIEA (129 mg, 1,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h en un globo de CO(g). El residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (+ESI) *m/z*: 387,1.

Etapa 13: ácido 2-(4-fluorobencil)-8-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxílico



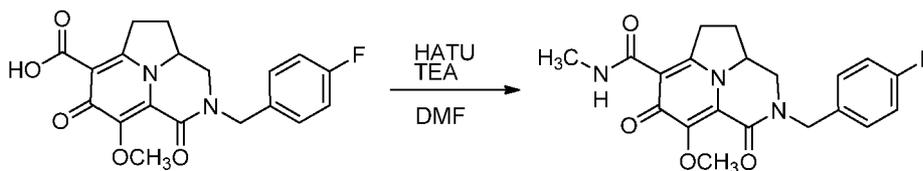
10

A una solución de 2-(4-fluorobencil)-8-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,386 mmol) en CH₃OH (10 ml) se añadió LiOH acuoso 1 N (1,2 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 ml) y esta se extrajo entonces con CH₂Cl₂ (4 x 15 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 83 %), que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z*: 373,1.

15

Etapa 14: 2-(4-fluorobencil)-8-metoxi-N-metil-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida

20

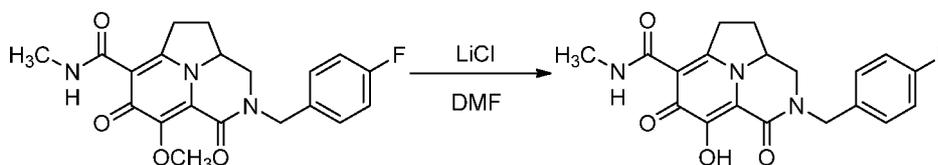


A una solución de ácido 2-(4-fluorobencil)-8-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxílico (120 mg, 0,322 mmol) en DMF (8 ml) se añadió HATU (380 mg, 1,0 mmol) y TEA (150 mg, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), se lavó con salmuera (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 80 %). LRMS (+ESI) *m/z*: 386,1.

25

Etapa 15: 2-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-N-metil-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida

30



17

35

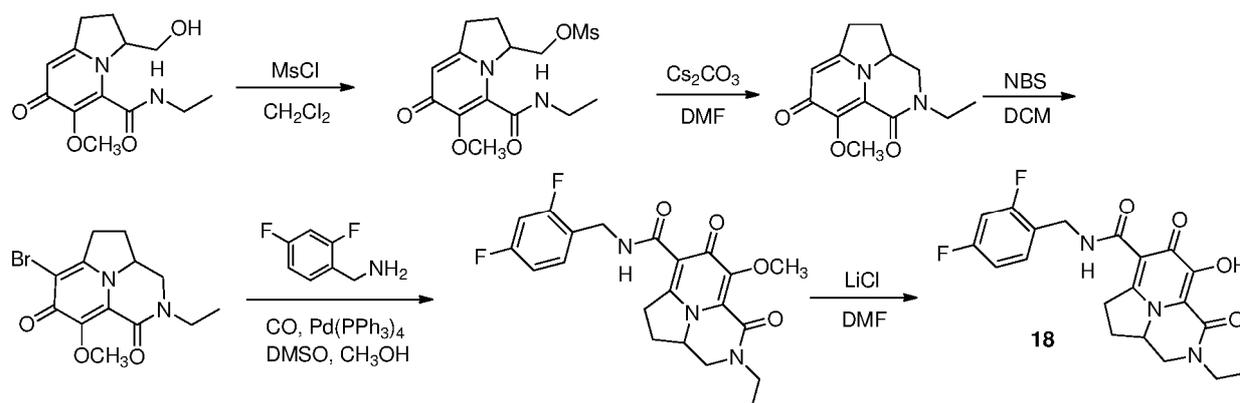
A una solución de 2-(4-fluorobencil)-8-metoxi-N-metil-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) en DMF (3 ml) se añadió LiCl anhidro (40 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se calentó a 110 °C durante 2 h en atmósfera de N₂ con agitación. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (YMC™ Actus Triart C18 150 x 30 mm; 27 a 57 % de CH₃CN/agua con 0,075 % de modificador de TFA a lo largo de 8 min) para proporcionar el compuesto 17 (33 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (+ESI) *m/z*: 372,1. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,33-7,43 (m, 2H); 7,08-7,13 (m, 2H); 4,75-4,83 (m, 3H); 3,81-3,91 (m, 2H); 3,58-3,70 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,45 (s, 1H); 1,90 (s, 1H).

40

Ejemplo 9

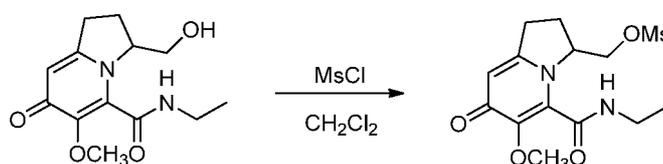
45

Preparación del Compuesto 18



Etapa 1: metanosulfonato de (5-(etilcarbamoil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidroindolizina-3-il) metilo

5

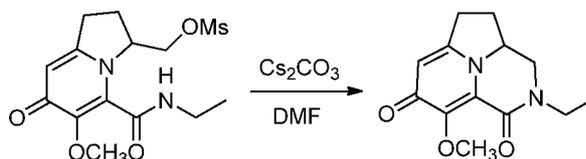


Se preparó *N*-etil-3-(hidroximetil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidroindolizina-5-carboxamida de acuerdo con la vía que se detalla en el Ejemplo 8, sustituyendo bencilamina por etilamina.

10 A una solución de *N*-etil-3-(hidroximetil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidroindolizina-5-carboxamida (330 mg, 1,23 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió TEA (400 mg, 4,0 mmol) y MsCl (285 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), y entonces se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 70 %), que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. LRMS (+ESI) *m/z*: 345,1.

15

Etapa 2: 2-etil-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona

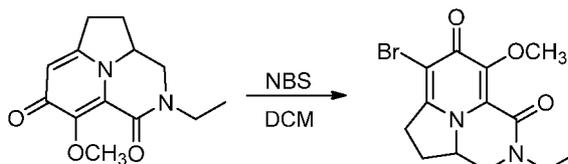


20 Una mezcla de Cs_2CO_3 (530 mg, 1,5 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 105 °C durante 30 min. A continuación, metanosulfonato de (5-(etilcarbamoil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidroindolizina-3-il)metilo (300 mg, 0,87 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml), la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml), y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z*: 249,1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (s, 1H); 4,94-4,99 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,66-3,70 (m, 2H); 3,63-3,65 (m, 2H); 3,37-3,39 (m, 2H); 2,63-2,69 (m, 1H); 2,11-2,17 (m, 1H); 1,24-1,27 (m, 3H).

25

30

Etapa 3: 6-bromo-2-etil-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd] indolizina-1,7(2H)-diona



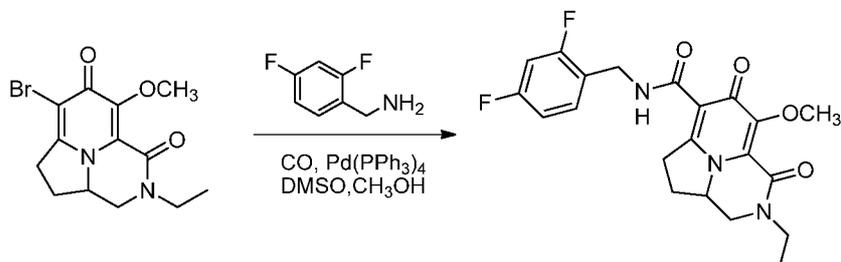
A una solución de 2-etil-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (130 mg, 0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió NBS (179 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía preparativa de capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z*: 328,0. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4,54-4,56 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60-3,73 (m, 4H), 3,26-3,33 (m, 2H), 2,47-

35

2,49 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 1,21-1,27 (m, 3H).

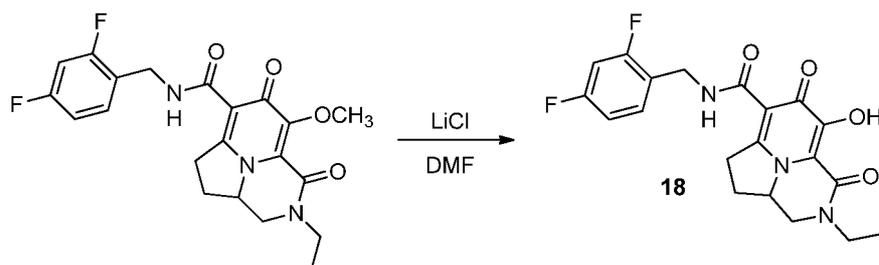
Etapa 4: *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-8-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida

5



A una solución de 6-bromo-2-etil-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (160 mg, 0,48 mmol) en DMSO/CH₃OH (1 ml/4 ml) se añadió DIEA (205 mg, 1,05 mmol), (2, 4-difluorofenil) metanamina (143 mg, 1,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de CO(g) (globo) durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía preparativa de capa fina (CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 24,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. LRMS (+ESI) *m/z*: 418,2.

15 Etapa 5: *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-8-hidroxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida

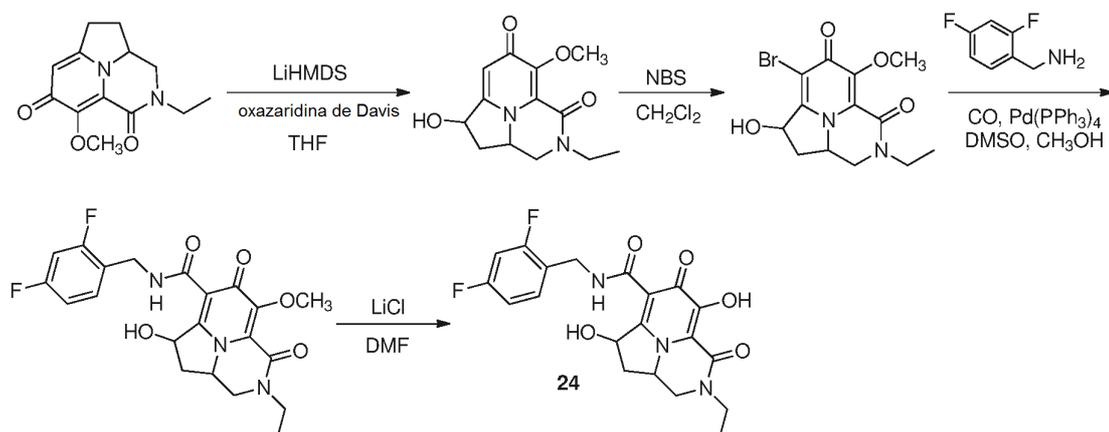


20 A una solución de *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-8-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida (50 mg, 0,117 mmol) en DMF (3 ml) se añadió LiCl anhidro (20 mg, 0,5 mmol). La solución resultante se calentó a 110 °C durante 2 h en atmósfera de N₂ con agitación. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (YMC™ Actus Triart C18 150 x 30 mm; 31 a 61 % de CH₃CN/agua con 0,075 % de modificador de TFA a lo largo de 8 min) para proporcionar el compuesto 18 (27 mg, 56,5 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (+ESI) *m/z*: 404,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H); 10,89 (s, 1H); 7,36-7,37 (m, 1H); 7,19-7,22 (m, 1H); 7,04-7,06 (m, 1H); 4,54-4,65 (m, 3H); 3,74-3,84 (m, 4H); 2,54-2,56 (m, 3H); 1,82-1,84 (m, 1H); 1,10-1,14 (m, 3H).

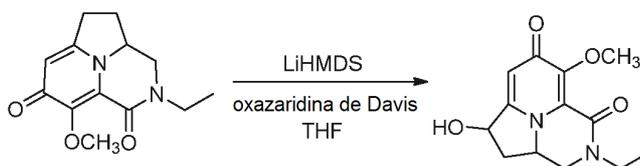
Ejemplo 10

30

Preparación del Compuesto 24

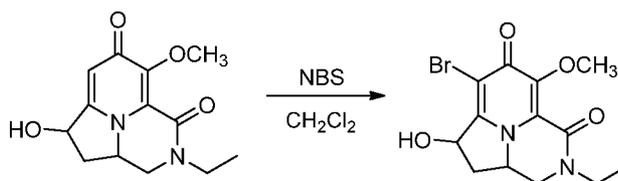


Etapla 1: 2-etil-5-hidroxi-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona



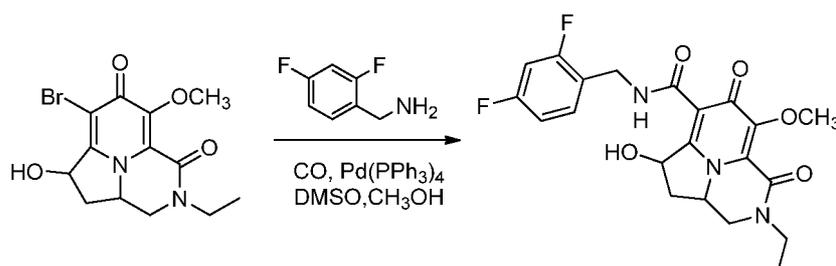
- 5 A una solución agitada de 2-etil-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (Ejemplo 9, 150 mg, 0,60 mmol) en THF seco (30 ml) enfriado hasta -78°C en atmósfera de N_2 se añadió una solución de THF 1 N de LiHMDS (1,8 ml, 1,8 mmol). Después de 1 h, se añadió lentamente oxaziridina de Davis (224 mg, 1,0 mmol) en THF (100 ml), la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, y entonces se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se concentraron al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 8:1$) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 46 %) como una mezcla de diastereómeros. MS (+ESI) m/z : 265,1. RMN ^1H : (400 MHz, CH_3OD) δ 6,64 (s, 1H); 5,17-5,18 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,82-3,85 (m, 1H); 3,65-3,70 (m, 4H); 2,41-2,45 (m, 1H); 2,20-2,21 (m, 1H); 1,25-1,27 (m, 3H).

Etapla 2: 6-bromo-2-etil-5-hidroxi-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino [2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona



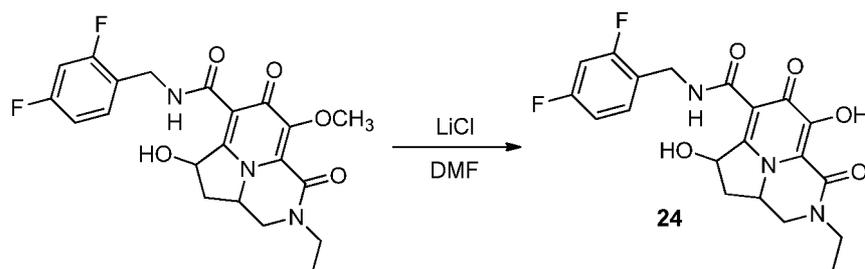
- 20 A una solución de 2-etil-5-hidroxi-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (70 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió NBS anhidro (179 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y entonces se purificó directamente por cromatografía preparativa de capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS (+ESI) m/z : 344,0. RMN ^1H (400 MHz, CH_3OD) δ 5,37-5,42 (m, 1H); 4,97-5,00 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,62-3,73 (m, 4H); 2,62-2,46 (m, 1H); 2,19-2,27 (m, 1H); 1,23-1,27 (m, 3H).

Etapla 3: *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-5-hidroxi-8-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida



- 30 A una solución de 6-bromo-2-etil-5-hidroxi-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (75 mg, 0,22 mmol) en $\text{DMSO}/\text{CH}_3\text{OH}$ (1,5/6 ml) se añadió DIEA (205 mg, 1,00 mmol), (2, 4-difluorofenil) metanamina (143 mg, 1,0 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó a 80°C en una atmósfera de $\text{CO}(\text{g})$ (globo) durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, y entonces se purificó directamente por cromatografía preparativa de capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 8:1$) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo apagado. MS (+ESI) m/z : 434,1.

40 Etapla 4: *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-5,8-dihidroxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida

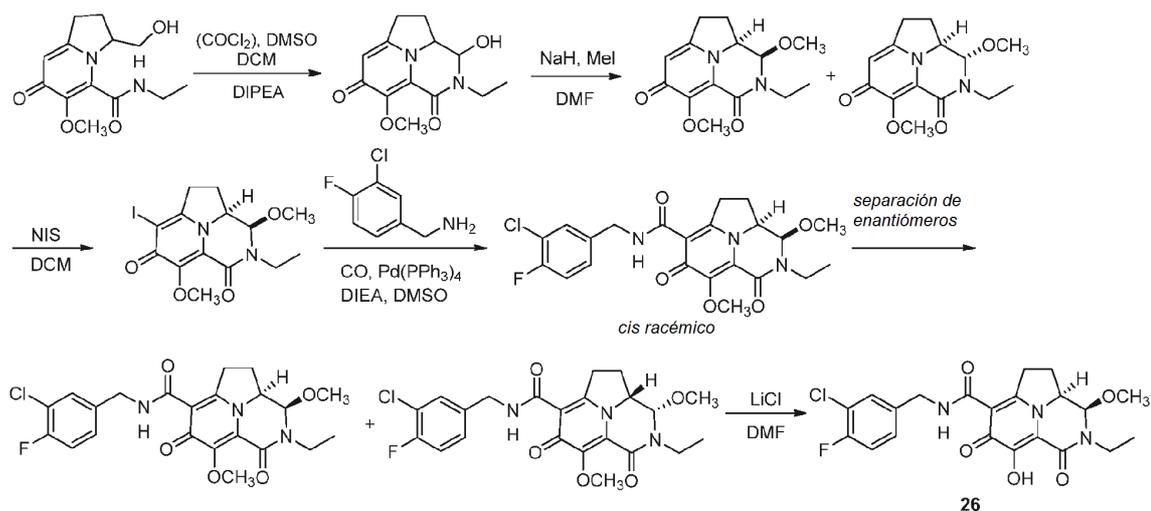


A una solución de *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-5-hidroxi-8-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida (45 mg, 0,103 mmol) en DMF (3 ml) se añadió LiCl anhidro (20 mg, 0,5 mmol). La solución resultante se calentó a 110 °C durante 2 h en atmósfera de N₂ con agitación. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía de fase inversa (columna Synergi™ Max-RP C18 de 4 μm 30 x 150 mm; 25 a 55 % de CH₃CN/agua con 0,075 % de modificador de TFA a lo largo de 8 minutos) para proporcionar el compuesto 24 (9,5 mg, 21,3 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (+ESI) *m/z*: 420,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H); 10,86 (s, 1H); 7,41-7,44 (m, 1H); 7,25-7,27 (m, 1H); 7,08-7,09 (m, 1H); 5,78-5,79 (m, 1H); 4,53-4,57 (m, 3H); 3,62-3,63 (m, 5H); 2,23-2,28 (m, 1H); 2,10-2,13 (m, 1H); 1,12-1,16 (m, 3H).

Ejemplo 11

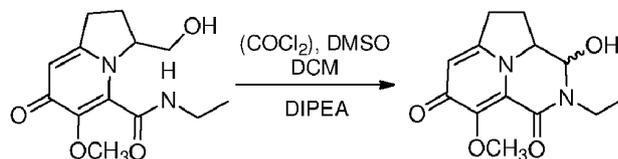
Preparación del Compuesto 26

15



Etapa 1: 2-etil-3-hidroxi-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona

20

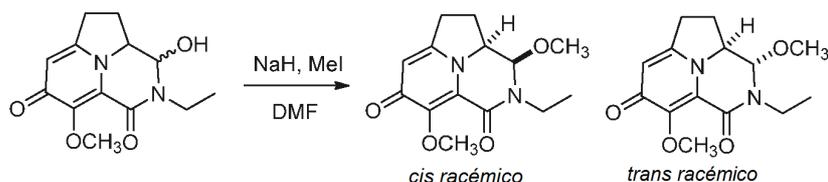


Una solución de cloruro de oxalilo (0,49 ml, 5,63 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de DMSO (0,53 ml, 7,51 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) gota a gota a la mezcla en agitación. Después de 20 minutos, se añadió una solución de *N*-etil-3-(hidroximetil)-6-metoxi-7-oxo-1,2,3,7-tetrahidroindolizina-5-carboxamida (500 mg, 1,88 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió entonces DIEA (1,64 ml, 9,39 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. Supóngase un rendimiento cuantitativo. MS (+ESI) *m/z*: 265,2.

30

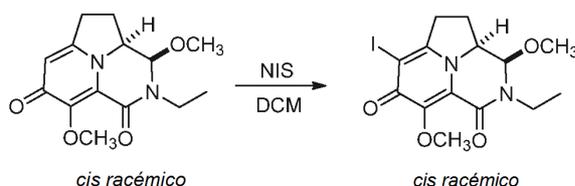
Etapa 2: (cis)-2-etil-3,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona

(trans)-2-etil-3,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona



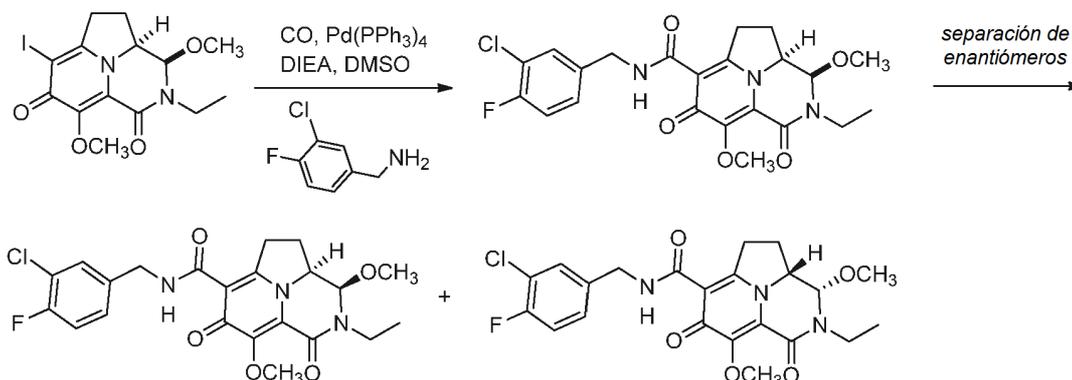
5 A la mezcla sin purificar de 2-etil-3-hidroxi-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-1,7(2H)-diona (496 mg, 1,88 mmol) en DMF (19 ml) se añadió 60 % de NaH (375 mg, 9,4 mmol) seguido de CH₃I (0,35 ml, 5,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadieron 5 equivalentes más de 60 % de NaH (375 mg, 9,4 mmol) y 4 equiv. más de CH₃I (0,47 ml, 7,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad por destilación azeotrópica con tolueno. El residuo resultante se purificó por elución en gradiente en fase inversa (50 x 250 mm (10 μm) Phenomenex Prep C18; 0 a 50 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 30 min a 90 ml/min) para separar los diastereómeros y dar (cis)-2-etil-3,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-1,7(2H)-diona (224 mg, 42 %) (primer diastereómero de elución) como una goma de color castaño y (trans)-2-etil-3,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-1,7(2H)-diona (59 mg, 11 %) como una goma de color castaño. MS (+ESI) *m/z*: 279,3.

15 Etapa 3: (cis)-2-etil-6-yodo-3,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-1,7(2H)-diona



20 A una solución de (Cis)-2-etil-3,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-1,7(2H)-diona (280 mg, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió NIS (453 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró lavando con el mínimo CH₂Cl₂ y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo oscuro, que se llevó a la etapa subsiguiente sin purificación adicional. Supóngase un rendimiento cuantitativo. MS (+ESI) *m/z*: 405,2.

25 Etapa 4: (3R,3aS)-N-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-etil-3,8-dimetoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-6-carboxamida

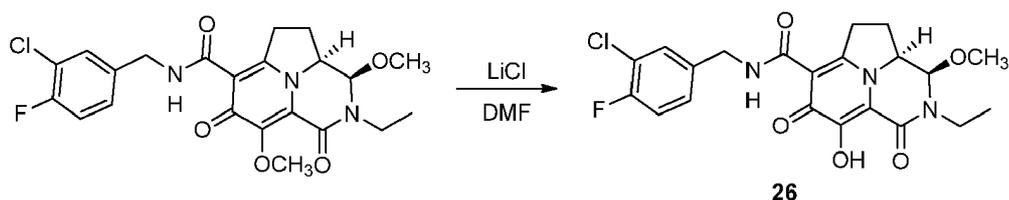


30 A una solución de (cis)-2-etil-6-yodo-3,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-1,7(2H)-diona racémica sin purificar (407 mg, 1,0 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió DIEA (0,86 ml, 5,0 mmol), (3-cloro-4-fluorofenil)metanamina (632 mg, 4,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (172 mg, 0,15 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo 3 x con CO(g). La mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de CO(g) (globo) durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (4 x 30 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por elución en gradiente en fase inversa (50 x 250 mm (10 μm) Phenomenex Prep C18; 20 a 70 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 30 min a 90 ml/min) y se volvió a purificar por elución en gradiente sobre gel de sílice (RediSep-Gold-12 g, 20 a 100 % de EtOAc en hexanos y el 100 % [10 % de MeOH en EtOAc], gradiente de 35

minutos) para separar el producto del óxido de trifenilfosfina y proporcionar el compuesto del título (190 mg, 41 %) como una espuma de color amarillo. MS (+ESI) m/z : 464,3. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 10,99 (s, 1H); 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,21 (s, 1 H); 7,07 (t, J = 8,7 Hz, 1 H); 4,73 (s, 1 H); 4,60 (dd, J = 15,2, 6,2 Hz, 1 H); 4,45-4,49 (m, 2 H); 4,27 (dc, J = 13,7, 7,2 Hz, 1 H); 4,12 (dd, J = 18,9, 8,7 Hz, 1 H); 4,05 (s, 3 H); 3,42 (s, 3 H); 3,23 (dc, J = 13,7, 7,2 Hz, 1 H); 2,30-2,37 (m, 2 H); 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

Los enantiómeros se separaron por SFC preparativa quiral (columna OJ-H de 2 cm x 25 cm; isocrática [15 % (0,1 % de DEA/CH30H)]/[85 % de CO_2]; 50 ml/min de caudal; 254 nm; se disolvieron en MeOH; 1 ml/inyección) para proporcionar (3*R*,3*aS*)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-etil-3,8-dimetoxi-1,7-dioxo-2,3,3*a*,4,5,7-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-6-carboxamida y (3*R*,3*aR*)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-etil-3,8-dimetoxi-1,7-dioxo-2,3,3*a*,4,5,7-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-6-carboxamida en forma de sólidos de color blanquecino. Se determinó que el primer enantiómero de elución era el compuesto de interés.

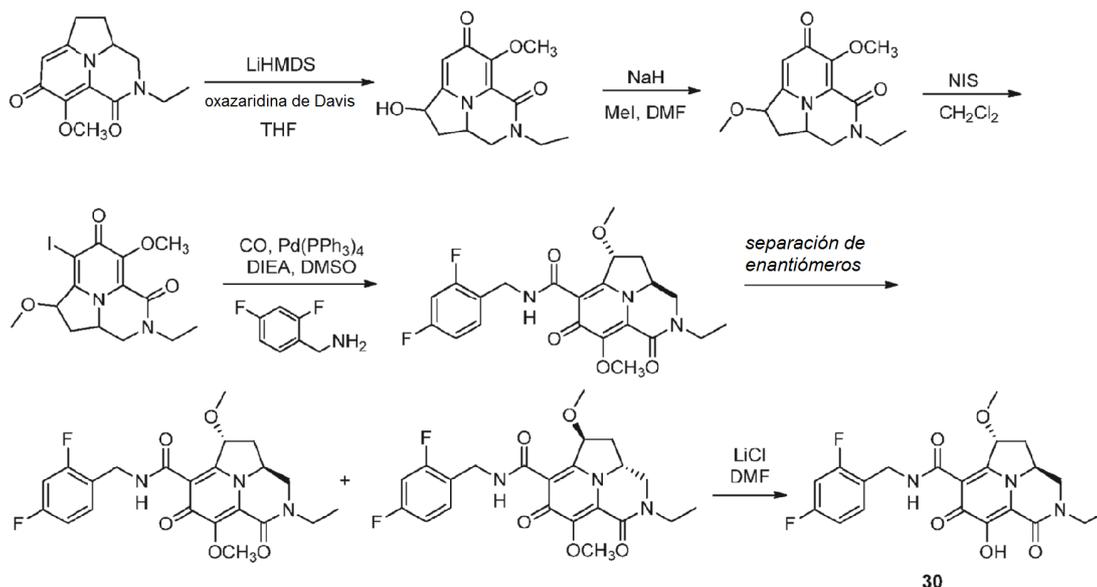
Etapa 6: (3*R*,3*aS*)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-etil-8-hidroxi-3-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3*a*,4,5,7-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-6-carboxamida



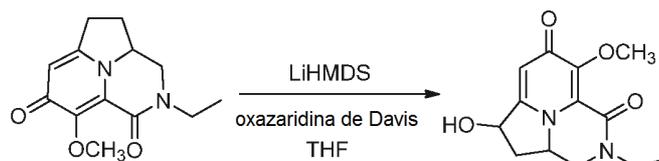
A una solución de (3*R*,3*aS*)-*N*-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-etil-3,8-dimetoxi-1,7-dioxo-2,3,3*a*,4,5,7-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-6-carboxamida (156 mg, 0,34 mmol) en DMF (6,7 ml) se añadió LiCl anhidro (428 mg, 10,1 mmol). La solución resultante se calentó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2 con agitación. La mezcla de reacción se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (30 x 150 mm (5 μm) SunFire Prep C18; 20 a 70 % de CH_3CN /agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min a 40 ml/min) para proporcionar el compuesto 26 (115 mg, 76 %) como una espuma de color melocotón. MS (+ESI) m/z : 450,3. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 10,92 (s, 1H); 7,38 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,21 (s, 1 H); 7,07 (t, J = 8,7 Hz, 1 H); 5,30 (s, 1 H); 4,83 (s, 1 H); 4,58 (dd, J = 15,5, 5,7 Hz, 1 H); 4,52 (t, J = 9,7 Hz, 1 H); 4,26 (dd, J = 13,9, 7,2 Hz, 1 H); 4,11 (dd, J = 18,9, 9,0 Hz, 1 H); 3,48 (s, 3 H); 3,35-3,43 (m, 1 H); 3,27-3,31 (m, 1 H); 2,01 (s, 2 H); 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

Ejemplo 12

Preparación del Compuesto 30

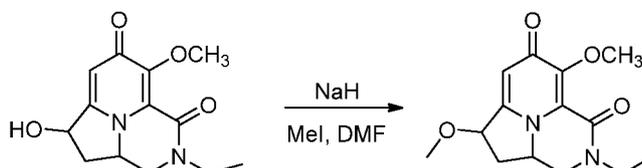


Etapa 1: 2-etil-5-hidroxi-8-metoxi-3,3*a*,4,5-tetrahydro-1*H*-pirazino[2,1,6-*cd*]indolizina-1,7(2*H*)-diona



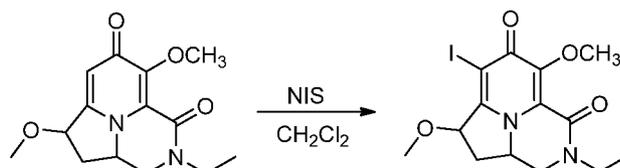
Una solución de 2-etil-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (1,2 g, 4,83 mmol) en THF (40 ml) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató gota a gota con LiHMDS (1 M en tetrahydrofurano, 9,67 ml, 9,67 mmol) y se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h (la solución de color naranja claro se vuelve de color púrpura oscuro). La mezcla se trató con una solución de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-1,2-oxaziridina (oxaziridina de Davis) (1,516 g, 5,80 mmol) en THF (8 ml) y entonces se retiró del baño de hielo seco y se agitó durante 10 min a medida que la misma se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (50 x 250 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 0 a 50 % de CH_3CN /agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 30 min a 90 ml/min, 2 inyecciones) para producir el compuesto del título (467 mg, 37 %) como una película de color castaño. LRMS (+ESI) $m/z = 265,2$.

Etapa 2: 2-etil-5,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona



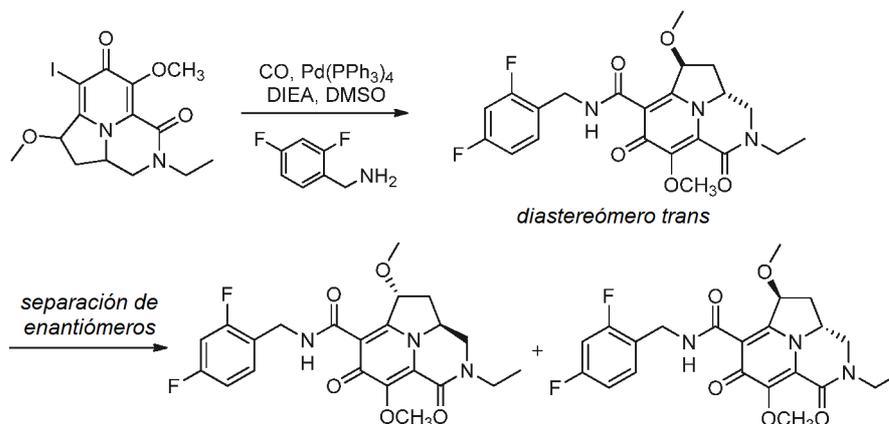
Una solución de 2-etil-5-hidroxi-8-metoxi-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (467 mg, 1,767 mmol) en DMF (8,8 ml) se trató con NaH (212 mg, 5,30 mmol) y CH_3I (221 μl , 3,53 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se inactivó con 5 gotas de agua y se concentró a sequedad, destilando azeotrópicamente con tolueno (3 x). El residuo se disolvió en agua/ CH_3OH , se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (50 x 250 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 5 a 95 % de CH_3CN /agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 30 min a 90 ml/min, 1 inyección). Las fracciones puras se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (247 mg, 50 %) como una película de color castaño. LRMS (+ESI) $m/z = 279,2$.

Etapa 3: 2-etil-6-yodo-5,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona

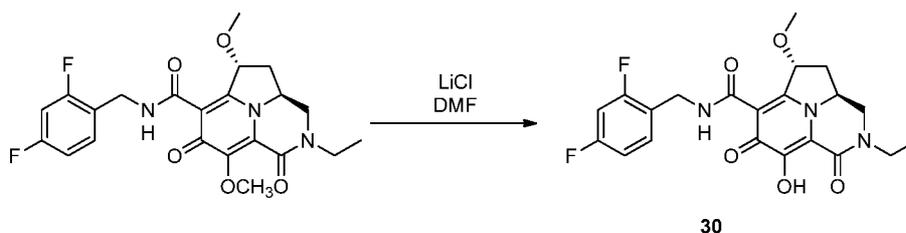


Una solución de 2-etil-5,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahydro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (247 mg, 0,888 mmol) en CH_2Cl_2 (22,8 ml) se trató con N-yodosuccinimida (399 mg, 1,775 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se trató con N-yodosuccinimida adicional (399 mg, 1,775 mmol) cuatro veces a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio fritado fino y el filtrado se concentró. El material aislado se usó en la etapa subsiguiente sin purificación adicional suponiendo una conversión cuantitativa. No se determinó el rendimiento global. LRMS (+ESI) $m/z = 405,2$.

Etapa 4: (3aS,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-2-etil-5,8-dimetoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida



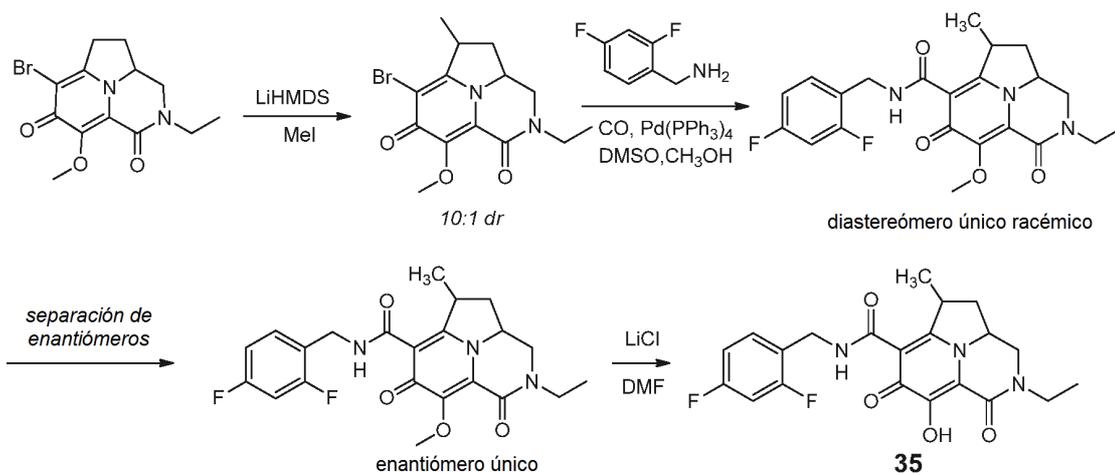
- Una suspensión de 2-etil-6-yodo-5,8-dimetoxi-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (359 mg, 0,888 mmol), Pd(PPh₃)₄ (103 mg, 0,089 mmol), 2,4-difluorofenil)metanamina (509 mg, 3,55 mmol) y DIEA (776 μl, 4,44 mmol) en DMSO (8,8 ml) se desgasificó con una corriente de N₂ (g). A continuación, el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con CO (g) y se agitó en una atmósfera de CO (g) (1 atm) a 100 °C durante 25 min. Se lavó con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en primer lugar por elución en gradiente sobre gel de sílice (RediSep-Rf-40 g, 0 a 100 % 10 % de CH₃OH en CH₂Cl₂/CH₂Cl₂, gradiente de 20 minutos) para proporcionar ~300 mg de material impuro. Este material impuro se purificó de nuevo por elución en gradiente sobre gel de sílice (RediSep-Rf-24 g, 0 a 100 % 10 % de CH₃OH en EtOAc/hexanos, gradiente de 20 minutos) para proporcionar el diastereómero *trans* puro del compuesto del título (84 mg, 21 %) como una espuma de color castaño. LRMS (+ESI) *m/z* = 448,3. El diastereómero *cis* también se aísla limpiamente en esta purificación.
- Los enantiómeros se separaron por SFC preparativa quiral (columna AD-H de 2 cm x 25 cm; *isocrática* [40 % (0,1 % de DEA/CH₃OH)]/[60 % de CO₂]; 70 ml/min de caudal; 254 nm) para proporcionar los compuestos del título enantioméricamente puros como espumas de color castaño. Se determinó que el primer enantiómero de elución era el enantiómero de interés.
- Etapa 5: (3aS,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-2-etil-8-hidroxi-5-metoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida**



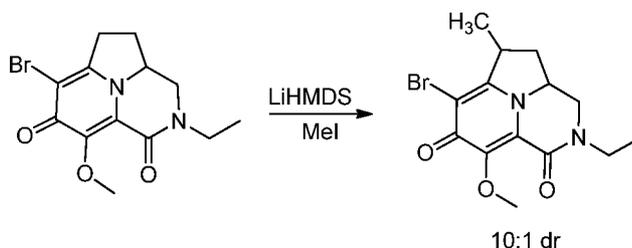
- Una solución de (3aS,5R)-N-(2,4-difluorobencil)-2-etil-5,8-dimetoxi-1,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-6-carboxamida (61 mg, 0,136 mmol) en DMF (1363 μl) se trató con LiCl (173 mg, 4,09 mmol) y se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó directamente por elución en gradiente en fase inversa (30 x 150 mm (5 μm) Sunfire Prep C18; 5 a 95 % de CH₃CN/agua con 0,1 % de modificador de TFA durante 20 min @ 40 ml/min, 1 inyección), para producir el Compuesto **30** (45 mg, 76 %) en forma de una espuma de color naranja apagado. LRMS (+ESI) *m/z* = 434,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,83 (s; 1 H); 7,38 (d; J = 8,14 Hz; 1 H); 6,80-6,83 (m; 2 H); 5,97 (d; J = 4,56 Hz; 1 H); 4,69 (d; J = 13,11 Hz; 2 H); 4,61 (d; J = 15,61 Hz; 1 H); 3,66-3,69 (m; 4 H); 3,47 (s; 3 H); 2,54 (dd; J = 12,87; 4,92 Hz; 1 H); 1,98 (m; 1 H); 1,27 (t; J = 6,99 Hz; 3 H).

35 Ejemplo 13

Preparación del Compuesto **35**



Etapa 1: 6-bromo-2-etil-8-metoxi-5-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona

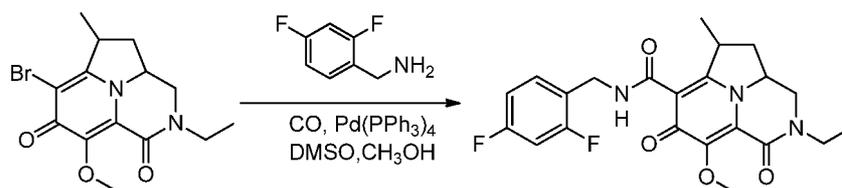


5

Una solución agitada de 6-bromo-2-etil-8-metoxi-5-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (Ejemplo 9, 50 mg, 0,153 mmol) en THF seco (30 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂. A la solución resultante se añadió una solución de LiHMDS (0,48 ml, 1N en THF, 0,48 mmol). Después de 1 h, el CH₃I (80 mg, 0,5 mmol) en THF (10 ml) se añadió a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo en una mezcla 10:1 de diastereómeros. LRMS (+ESI) *m/z* = 342. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,64 (s, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 4,04-4,05 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 6H), 2,12-2,16 (m, 2H), 1,38-1,40 (m, 3H), 1,12-1,24 (m, 3H).

15

Etapa 2: *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-9-metoxi-6-metil-1,8-dioxo-2,3,3a,5,6,8-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-7-carboxamida



20

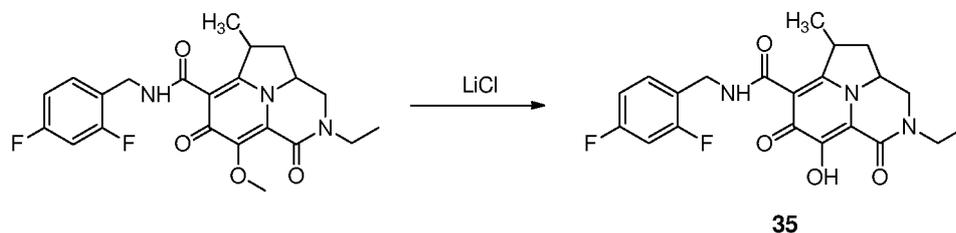
A una solución de 6-bromo-2-etil-8-metoxi-5-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-1,7(2H)-diona (30 mg, 0,085 mmol) en 1:3 de DMSO/CH₃OH (5 ml) se añadió DIEA (170 mg, 0,8 mmol), (4-fluoro-2-metoxifenil)metanamina (80 mg, 0,6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,016 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche en un globo de CO(g). La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía preparativa de capa fina (CH₂Cl₂/CH₃OH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 14,2 %) en forma de un sólido de color blanco como una mezcla diastereómeros.

25

Los enantiómeros se separaron por SFC preparativa quiral (columna Chiralpak ASH de 4,6 mm x 150 mm; *gradiente* [5 a 40 % (0,05 % de DEA/CH₃OH)]/[CO₂]; 3 ml/min de caudal; 220 nm) para proporcionar cada enantiómero del diastereómero principal. Se determinó que el primer enantiómero de elución era el enantiómero de interés. LRMS (+ESI) *m/z* = 432. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,02 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 6,69-6,76 (m, 2H), 4,54-4,56 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 4H), 2,01-2,11 (m, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

35

Etapa 3: *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-9-hidroxi-6-metil-1,8-dioxo-2,3,3a,5,6,8-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-7-carboxamida

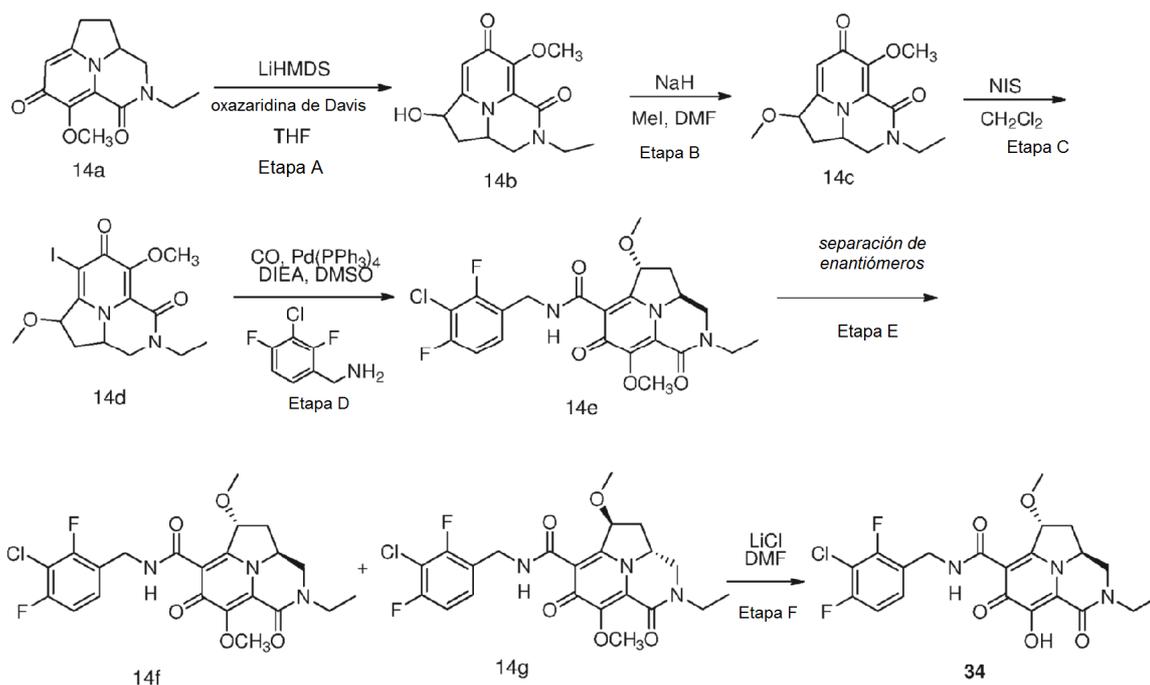


5

A una solución del compuesto *N*-(2,4-difluorobencil)-2-etil-9-metoxi-6-metil-1,8-dioxo-2,3,3a,5,6,8-hexahidro-1H-pirazino[2,1,6-cd]indolizina-7-carboxamida (15 mg, 0,033 mmol) en DMF (3 ml) se añadió LiCl anh. (20 mg, 0,5 mmol). La solución resultante se calentó a 110 °C durante 2 h en atmósfera de N₂ con agitación. El producto se purificó por HPLC prep. (Agela DuraShell C18 150*25*5 μm usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (con un contenido de 0,05 % de TFA), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 30 % a 60 % de B, 0-8,0 min. Caudal: 35 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (9,04 mg, 64,6 %) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (+ESI) *m/z* = 418. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,29 (s, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 6,70-7,78 (m, 2H), 4,53-4,58 (m, 3H), 3,51-3,63 (m, 4H), 2,09-2,13 (m, 3H), 1,33-1,35 (m, 3H), 1,17-1,30 (m, 3H).

15 Ejemplo 14

Preparación del Compuesto 34



20

Etapa A: Síntesis del compuesto intermedio 14b

La Etapa A se realizó usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 12, Etapa 1 y usando el material de partida y los reactivos indicados para proporcionar el compuesto 14b. LRMS ESI [M+1]⁺ = 265,2

25

Etapa B: Síntesis del compuesto intermedio 14c

La Etapa B se realizó usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 12, Etapa 2 y usando el material de partida y los reactivos indicados para proporcionar el compuesto 14c. LRMS ESI [M+1]⁺ = 279,2

30

Etapa C: Síntesis del compuesto intermedio 14d

La Etapa C se realizó usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 12, Etapa 3 y usando el material de partida y los reactivos indicados para proporcionar el compuesto 14d. LRMS ESI [M+1]⁺ = 405,2

35

Etapa D: Síntesis del compuesto intermedio 14e

La etapa D se realizó usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 12, Etapa 4 y usando el material de partida y los reactivos indicados para proporcionar el compuesto **14e**. LRMS ESI [M+1]⁺ = 482,2

5

Etapa E: Síntesis de los compuestos intermedios 14f y 14 g

La Etapa E (separación de los enantiómeros del compuesto **14e**) se realizó usando el método de separación quiral descrito anteriormente en el Ejemplo 12, Etapa 4 para proporcionar los compuestos 14f y 14 g. LRMS ESI [M+1]⁺ = 482,2 (tanto para **14f** como para **14 g**).

10

Etapa F: Síntesis del compuesto 34

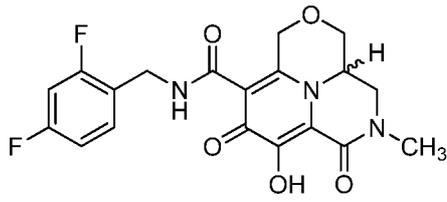
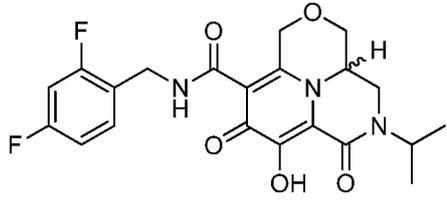
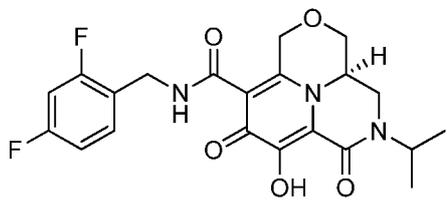
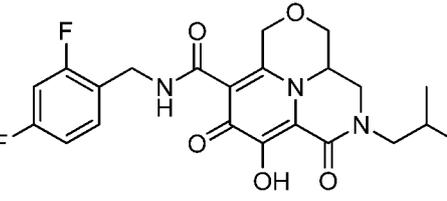
La Etapa F se realizó usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 12, Etapa 5 y usando el material de partida y los reactivos indicados para proporcionar el compuesto **34**. LRMS ESI [M+1]⁺ = 468,2. RMN ¹H (ppm)(CDCl₃): δ 10,78 (1 H, s), 7,32 (1 H, q, J = 7,37 Hz), 6,93 (1 H, t, J = 8,44 Hz), 5,85 (1 H, d, J = 5,00 Hz), 4,59-4,70 (3 H, m), 3,77 (1 H, t, J = 12,24 Hz), 3,54-3,70 (3 H, m), 3,45 (3 H, s), 2,49 (1 H, dd, J = 13,03, 5,15 Hz), 1,97-2,02 (1 H, m), 1,26 (3 H, t, J = 7,15 Hz).

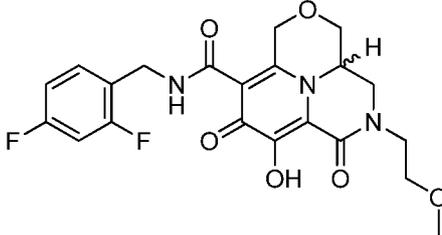
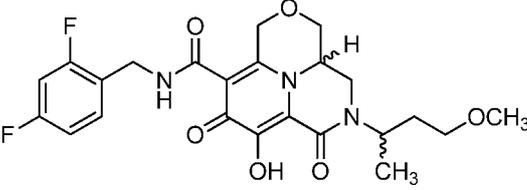
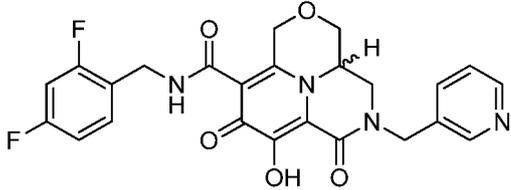
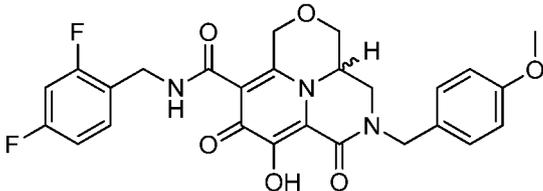
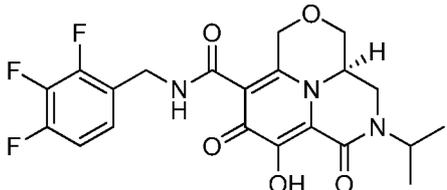
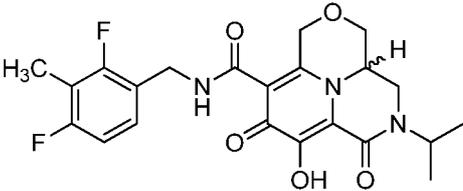
15

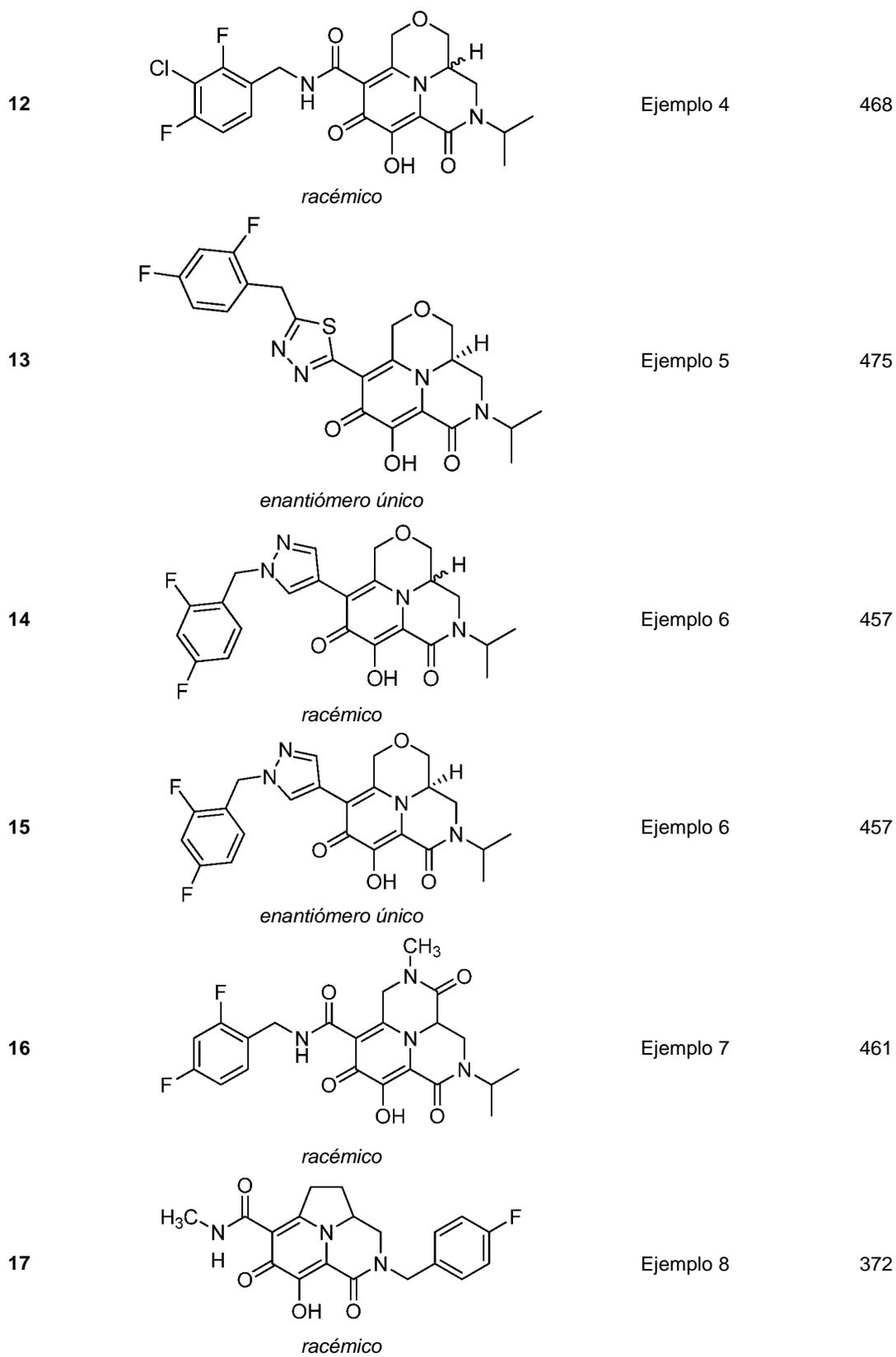
20

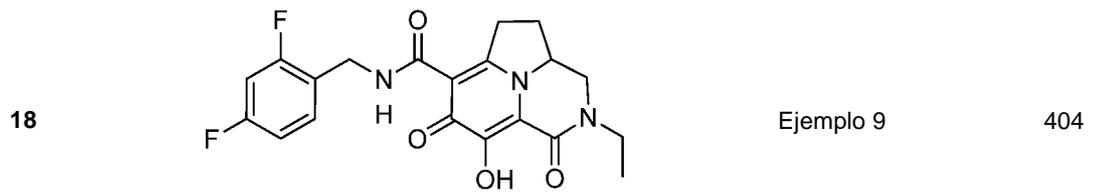
La siguiente lista exhaustiva de compuestos ilustrativos de la presente invención, enumerados en la Tabla A en lo sucesivo, se fabricaron usando los métodos descritos en los Ejemplos en lo que antecede.

Tabla A

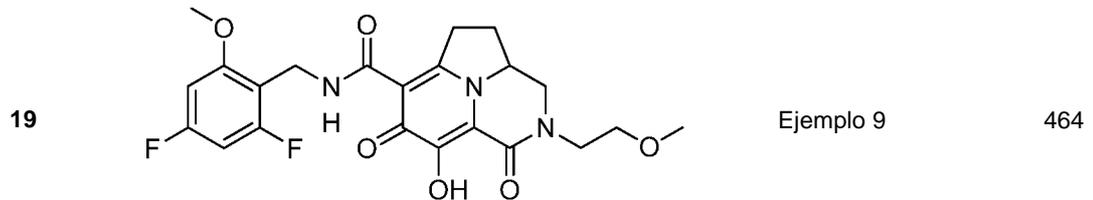
| Compuesto n.º | Estructura | Método preparativo usado | LRMS (ESI) [M+1] ⁺ |
|---------------|---|--------------------------|-------------------------------|
| 1 |  <p><i>racémico</i></p> | Ejemplo 4 | 406 |
| 2 |  <p><i>racémico</i></p> | Ejemplo 4 | 434 |
| 3 |  <p><i>enantiómero único</i></p> | Ejemplo 4 | 434 |
| 4 |  <p><i>racémico</i></p> | Ejemplo 4 | 448 |

| | | | |
|----|---|-----------|-----|
| 5 |  <p><i>racémico</i></p> | Ejemplo 4 | 450 |
| 6 |  <p><i>mezcla de estereoisómeros</i></p> | Ejemplo 4 | 478 |
| 7 |  <p><i>racémico</i></p> | Ejemplo 4 | 483 |
| 8 |  <p><i>racémico</i></p> | Ejemplo 4 | 512 |
| 9 |  <p><i>enantiómero único</i></p> | Ejemplo 4 | 452 |
| 10 |  <p><i>racémico</i></p> | Ejemplo 4 | 450 |
| 11 |  <p><i>racémico</i></p> | Ejemplo 4 | 448 |

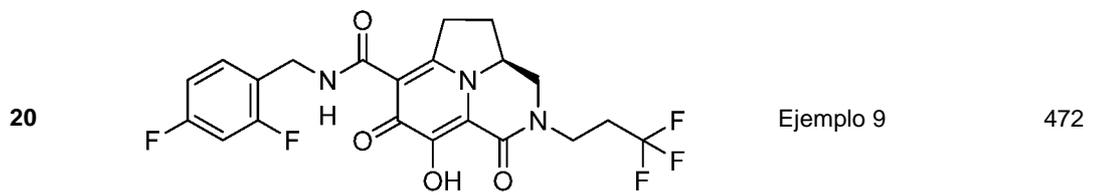




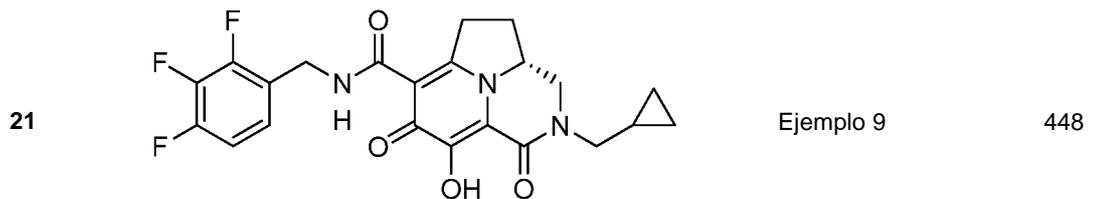
racémico



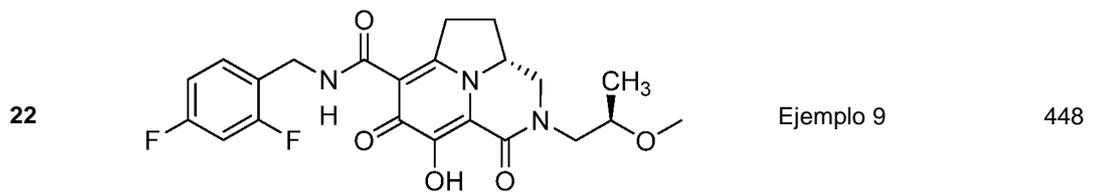
racémico



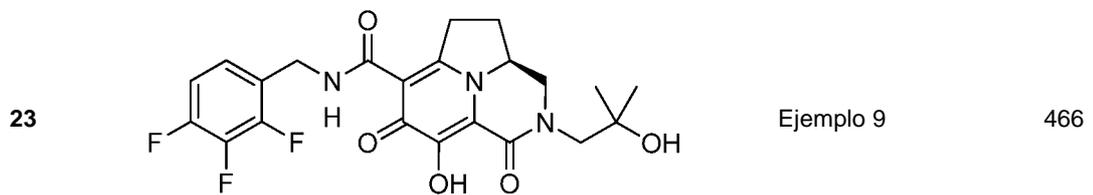
enantiómero único



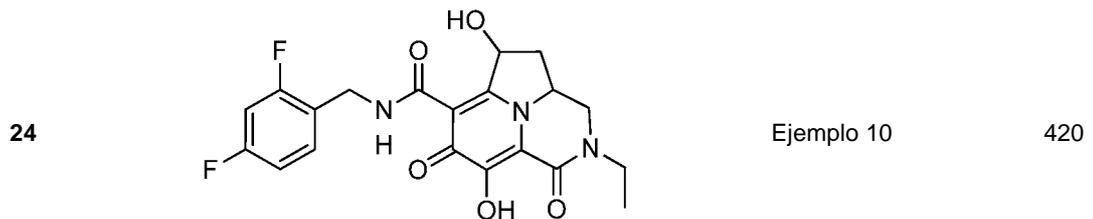
enantiómero único



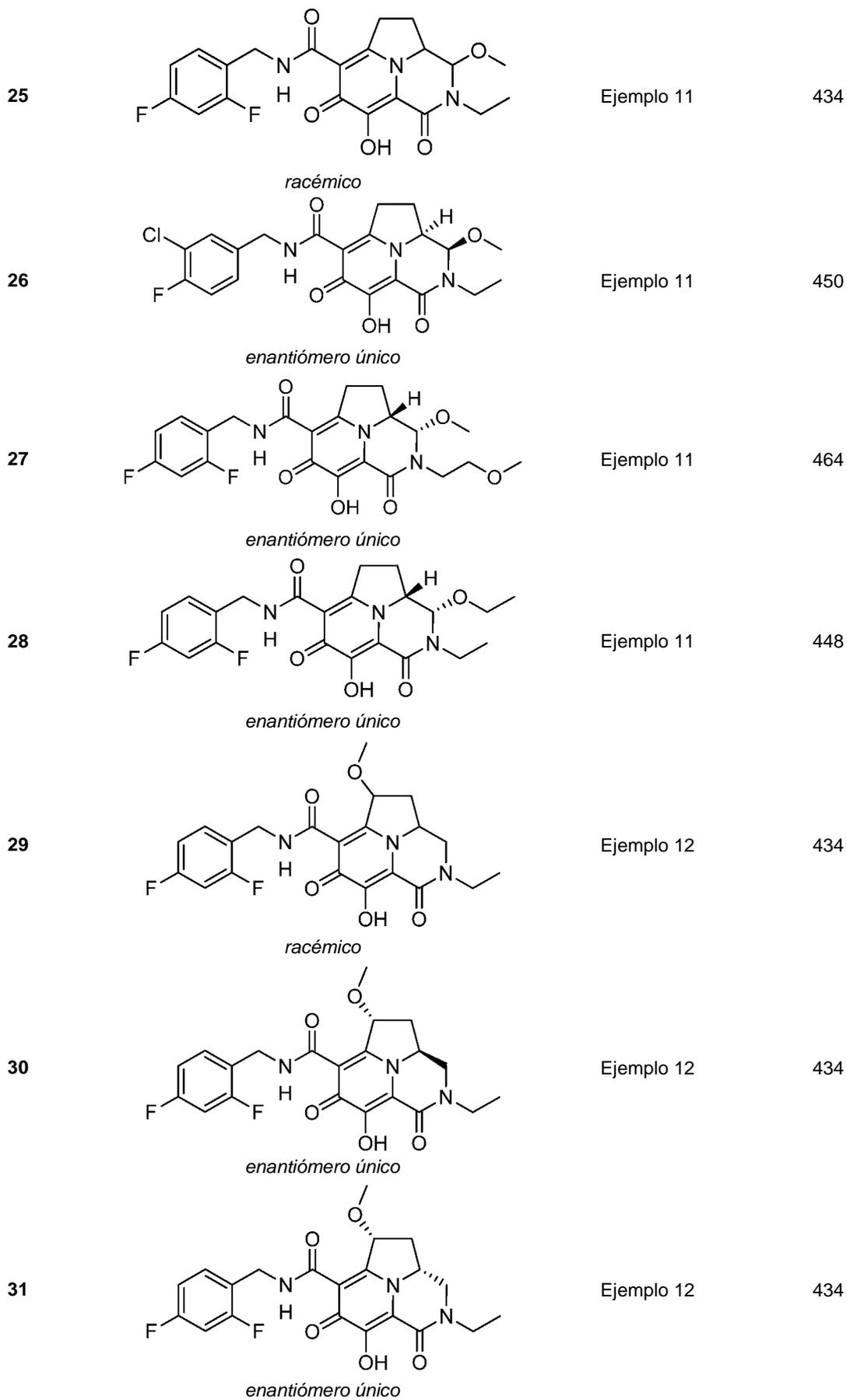
enantiómero único

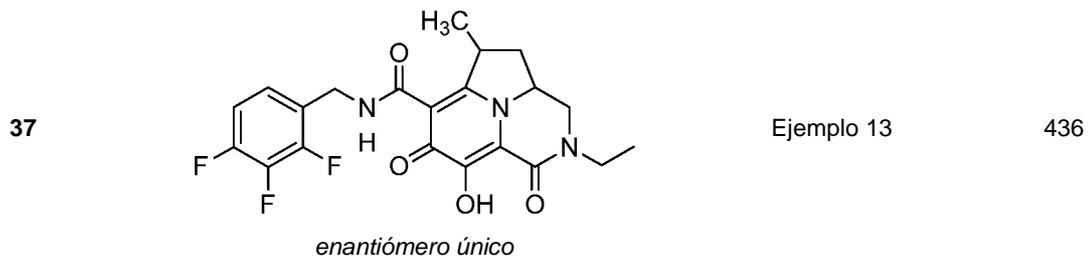
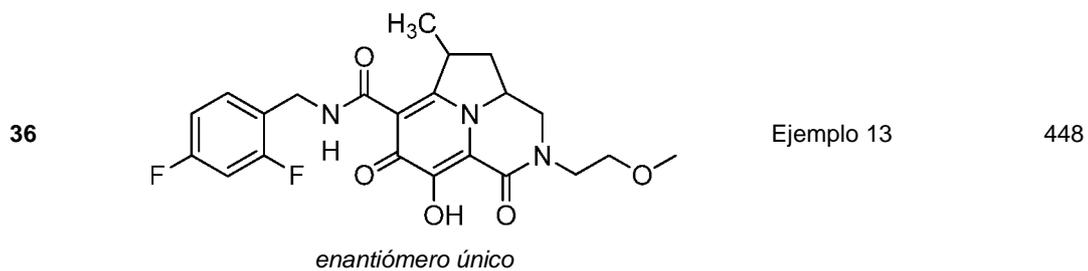
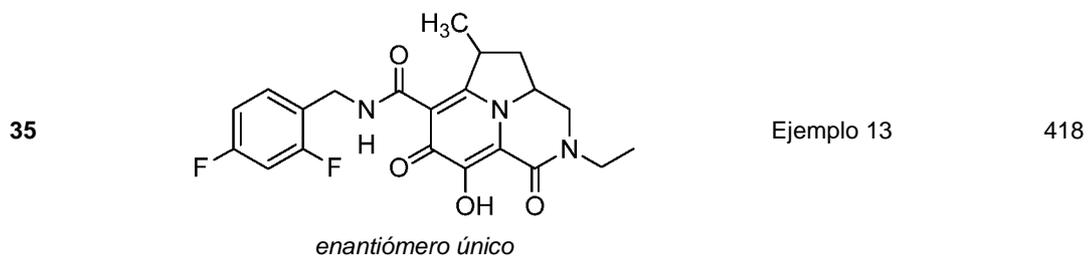
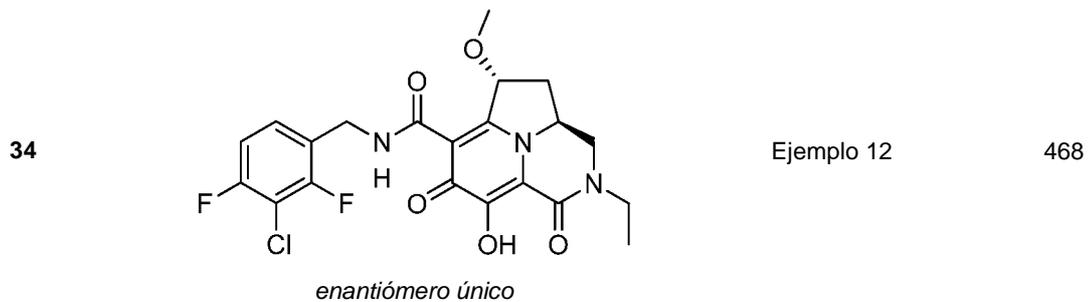
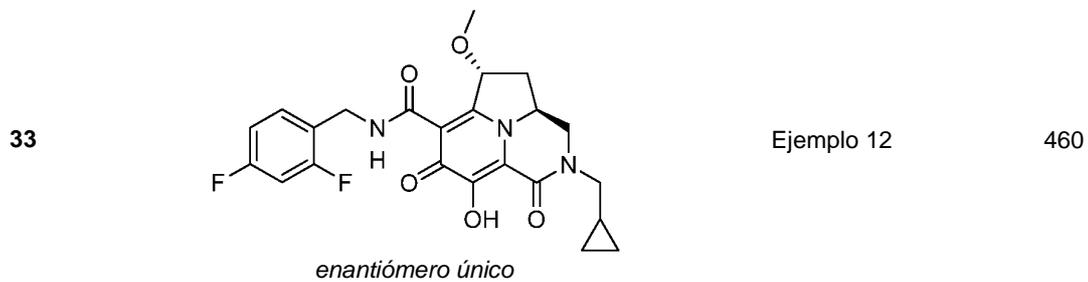
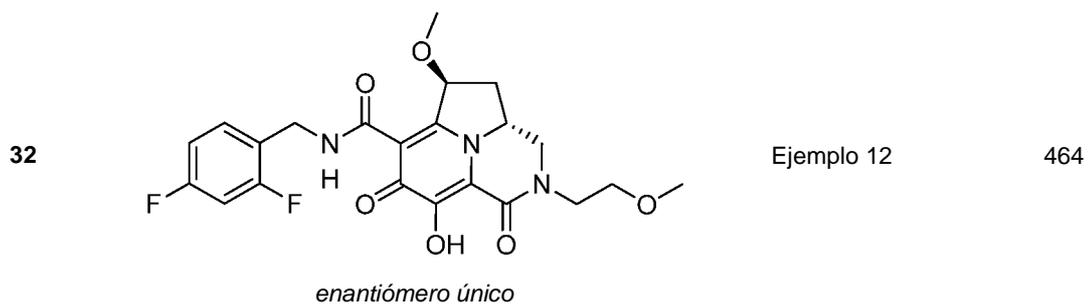


enantiómero único

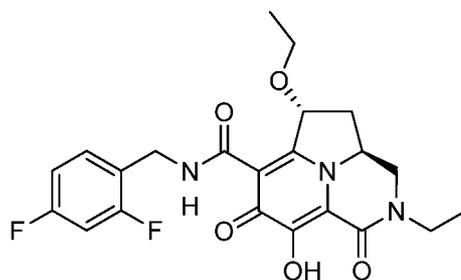


racémico





38

*enantiómero único*

Ejemplo 12

448

Ejemplo 15**Evaluación de la potencia antivírica en un ensayo de infección por VIH-1 de múltiples rondas**

5

La replicación de VIH-1 se supervisó usando el clon D3 de MT4-gag-GFP (designado en lo sucesivo en el presente documento como MT4-GFP), que son células MT-4 modificadas para albergar un gen indicador de GFP, la expresión del cual depende de las proteínas expresadas por el VIH-1 tat y rev. La infección productiva de una célula MT4-GFP con el VIH-1 da como resultado la expresión de GFP aproximadamente 24 h tras la infección.

10

Las células MT4-GFP se mantuvieron a 37°C/5 % de CO₂/90 % de humedad relativa en RPMI 1640 complementado con 10 % de suero fetal bovino, 100 U/ ml de penicilina/estreptomicina y 400 µg/ ml de G418 para mantener el gen indicador. Para las infecciones, las células MT4-GFP se colocaron en el mismo medio carente de G418 y se infectaron durante una noche con el virus VIH-1 (la cepa NL4-3) con una multiplicidad aproximada de la infección de 0,01 en las mismas condiciones de incubación.

15

las células se lavaron entonces y se volvieron a suspender o bien en RPMI 1640 complementado con 10 % de suero humano normal (NHS) o bien sin NHS en 1,6 x 10⁵ células/ ml (condiciones de 10 % de NHS o sin suero) o en 100 % de suero humano normal en 2 x 10⁵ células/ ml (condiciones de 100 % de NHS). Se prepararon placas con compuesto mediante la dispensación de compuestos disueltos en DMSO en pocillos de placas recubiertas con poli D lisina de 384 pocillos (0,2 µl/pocillo) usando un dispensador acústico ECHO. Cada compuesto se sometió a ensayo en una dilución en serie por 3 de 10 puntos (concentraciones finales típicas: 8,4 µM - 0,42 nM). Los controles no incluían inhibidor alguno (solo DMSO) y una combinación de tres agentes antivíricos (efavirenz, indinavir y el inhibidor de transferencia de hebra de integrasa L-002254051 a unas concentraciones finales de 4 µM cada uno). las células se añadieron (50 µl/pocillo) a las placas con compuesto y las células infectadas se mantuvieron a 37°C/5 % de CO₂/90 % de humedad relativa. En lo sucesivo se muestran, en la Tabla B, los resultados para los compuestos seleccionados de la presente invención.

20

25

Tabla B

| Compuesto n.º | IP de ensayo en células de tipo silvestre | % de NHS |
|---------------|---|----------|
| 1 | 9,2 nM | 0 |
| 2 | 33 nM | 10 |
| 3 | 13 nM | 0 |
| 4 | 21 nM | 10 |
| 5 | 9,2 nM | 0 |
| 6 | 24 nM | 0 |
| 7 | 9,6 nM | 0 |
| 8 | 23 nM | 0 |
| 9 | 20 nM | 10 |
| 10 | 100 nM | 10 |
| 11 | 116 nM | 10 |
| 12 | 50 nM | 10 |
| 13 | 5 nM | 0 |
| 14 | 323 nM | 0 |
| 15 | 234 nM | 0 |
| 16 | 17 nM | 0 |
| 17 | 35 nM | 0 |

| | | |
|----|--------|---|
| 18 | 2,6 nM | 0 |
| 19 | 4,4 nM | 0 |
| 20 | 3,8 nM | 0 |
| 21 | 3,1 nM | 0 |
| 22 | 2,8 nM | 0 |
| 23 | 3,8 nM | 0 |
| 24 | 2,2 nM | 0 |
| 25 | 1,9 nM | 0 |
| 26 | 3,2 nM | 0 |
| 27 | 2,3 nM | 0 |
| 28 | 2,1 nM | 0 |
| 29 | 1,2 nM | 0 |
| 30 | 1,0 nM | 0 |
| 31 | 3,8 nM | 0 |
| 32 | 2,3 nM | 0 |
| 33 | 2,3 nM | 0 |
| 34 | 2,9 nM | 0 |
| 35 | 1,2 nM | 0 |
| 36 | 3,9 nM | 0 |
| 37 | 1,1 nM | 0 |
| 38 | 1,9 nM | 0 |

Usos de los derivados de heterociclo tricíclico condensado

5 Los derivados de heterociclo tricíclico condensado son útiles en la medicina humana y veterinaria para tratar o prevenir la infección por VIH en un sujeto. En una realización, los derivados de heterociclo tricíclico condensado pueden ser inhibidores de la replicación vírica de VIH. En una realización específica, los derivados de heterociclo tricíclico condensado son inhibidores del VIH-1. Por consiguiente, los derivados de heterociclo tricíclico condensado son útiles para tratar las infecciones por VIH y el SIDA. De acuerdo con la invención, los derivados de heterociclo tricíclico condensado se pueden administrar a un sujeto que necesita el tratamiento o la prevención de la infección por VIH.

10 Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar la infección por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización específica, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar el SIDA en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tratamiento o prevención de la infección por VIH

20 Los derivados de heterociclo tricíclico condensado son útiles en la inhibición del VIH, el tratamiento de la infección por VIH y/o reducción de la probabilidad o la gravedad de los síntomas de la infección por VIH y la inhibición de la replicación vírica del VIH y/o la producción vírica de VIH en un sistema basado en células. Por ejemplo, los derivados de heterociclo tricíclico condensado son útiles en el tratamiento de la infección por VIH después de sospechar una exposición pasada al VIH por medios tales como transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordiscos, punciones accidentales con agujas o exposición a la sangre del sujeto durante cirugía u otros procedimientos médicos.

30 En una realización, la infección por VIH ha evolucionado a SIDA.

35 Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar la infección por VIH en un sujeto, comprendiendo los métodos administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización específica, la cantidad administrada es eficaz para tratar o prevenir la infección por VIH en el sujeto. En otra realización específica, la cantidad administrada es eficaz para inhibir la replicación vírica y/o la producción vírica de VIH en el sujeto.

Los derivados de heterociclo tricíclico condensado también son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de exploración para compuestos antivíricos. Por ejemplo, los derivados de heterociclo tricíclico condensado son útiles para identificar líneas celulares de VIH resistentes que albergan mutaciones, que son excelentes herramientas de exploración de compuestos antivíricos más potentes. Además, los derivados de heterociclo tricíclico condensado son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros antivíricos a la integrasa del VIH.

Las composiciones y combinaciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar un sujeto que padece una infección en relación con cualquier genotipo de VIH.

10 **Terapia de combinación**

En otra realización, los presentes métodos para tratar o prevenir la infección por VIH pueden comprender adicionalmente la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son derivados de heterociclo tricíclico condensado.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente antivírico.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador, tal como un agente inmunosupresor.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una infección vírica en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto: (i) al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado (que puede incluir dos o más derivados de heterociclo tricíclico condensado diferentes), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) al menos un agente terapéutico adicional que es diferente de un derivado de heterociclo tricíclico condensado, en donde las cantidades administradas son conjuntamente eficaces para tratar o prevenir una infección vírica.

Cuando se administra una terapia de combinación de la invención a un sujeto, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden agentes terapéuticos, se pueden administrar en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, concurrentemente, conjuntamente, simultáneamente y similares. Las cantidades de los varios principios activos en tal terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (cantidades de dosificación diferentes) o las mismas cantidades (las mismas cantidades de dosificación). Por lo tanto, para fines de ilustración no limitantes, un derivado de heterociclo tricíclico condensado y un agente terapéutico adicional pueden encontrarse presentes en cantidades (cantidades de dosificación) fijas en una única unidad de dosificación (por ejemplo, una cápsula, un comprimido y similares).

En una realización, el al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado se administra durante un tiempo en el que el agente o agentes terapéuticos adicionales ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

En otra realización, el al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado y el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran en las dosis que se emplean habitualmente cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección vírica.

En otra realización, el al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado y el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran en unas dosis más bajas que las dosis que se emplean habitualmente cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección vírica.

En aún otra realización, el al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado y el agente o agentes terapéuticos adicionales actúan de forma sinérgica y se administran en unas dosis más bajas que las dosis que se emplean habitualmente cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar una infección vírica.

En una realización, el al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado y el agente o agentes terapéuticos adicionales se encuentran presentes en la misma composición. En una realización, esta composición es adecuada para su administración oral. En otra realización, esta composición es adecuada para su administración intravenosa. En otra realización, esta composición es adecuada para su administración subcutánea. En aún otra realización, esta composición es adecuada para su administración parenteral.

Las infecciones víricas y los trastornos relacionados con virus que se pueden tratar o prevenir usando los métodos de terapia de combinación de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los enumerados anteriormente.

En una realización, la infección vírica es la infección por VIH.

En otra realización, la infección vírica es el SIDA.

El al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de unas dosificaciones más

bajas de uno o más agentes y/o una administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosificación más baja o una administración menos frecuente de uno o más agentes pueden bajar la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

- 5 En una realización, la administración de al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden inhibir la resistencia de una infección vírica a estos agentes.

Tal como se ha hecho notar en lo que antecede, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I con uno o más agentes anti-VIH. Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que sea directa o indirectamente eficaz para la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH o otra enzima requerida para la replicación de o la infección por VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, y/o el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA. Se entiende que un agente anti-VIH es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio o la progresión de la infección por VIH o el SIDA y/o enfermedades o afecciones que surgen de los mismos o que están asociadas con los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma eficaz, ya sea en periodos de preexposición y/o de posexposición, en combinación con cantidades eficaces de uno o más agentes anti-VIH seleccionados de entre agentes antivíricos frente al VIH, inmunomoduladores, agentes anti-infecciosos o vacunas útiles para tratar la infección por VIH o el SIDA. Los antivíricos frente al VIH adecuados para su uso junto con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los enumerados en la Tabla A como sigue:

Tabla A

| Nombre | Tipo |
|--|--------------|
| abacavir, ABC, Ziagen® | nRTI |
| abacavir + lamivudina, Epzicom® | nRTI |
| abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir® | nRTI |
| amprenavir, Agenerase® | PI |
| atazanavir, Reyataz® | PI |
| AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir® | nRTI |
| CMX-157 | nRTI |
| darunavir, Prezista® | PI |
| ddC, zalcitabina, dideoxicitidina, Hivid® | nRTI |
| ddl, didanosina, dideoxiinosina, Videx® | nRTI |
| ddl (con recubrimiento entérico), Videx EC® | nRTI |
| delavirdina, DLV, Rescriptor® | nnRTI |
| Dolutegravir | PI |
| efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin® | nnRTI |
| efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla® | nnRTI + nRTI |
| Elvitegravir | InI |
| emtricitabina, FTC, Emtriva® | nRTI |
| emtricitabina + tenofovir DF, Truvada® | nRTI |
| emvirina, Coactinon® | nnRTI |
| enfuvirtida, Fuzeon® | FI |
| didanosina con recubrimiento entérico Videx EC® | nRTI |
| etravirina, TMC-125 | nnRTI |
| fosamprenavir calcio, Lexiva® | PI |
| indinavir, Crixivan® | PI |
| lamivudina, 3TC, Epivir® | nRTI |
| lamivudina + zidovudina, Combivir® | nRTI |
| lopinavir | PI |
| lopinavir + ritonavir, Kaletra® | PI |
| maraviroc, Selzentry® | EI |
| nelfinavir, Viracept® | PI |

| | |
|---|--------------|
| nevirapina, NVP, Viramune® | nnRTI |
| raltegravir, MK-0518, Isentress® | InI |
| rilpivirina, TMC-278 | nnRTI |
| Rilpivirina + emtricitabina + tenofovir, Complera | nnRTI + nRTI |
| ritonavir, Norvir® | PI |
| saquinavir, Invirase®, Fortovase® | PI |
| estavudina, d4T, didehidrodeoxitimidina, Zerit® | nRTI |
| tenofovir DF (DF = fumarato de disoproxilo), TDF, Viread® | nRTI |
| tipranavir, Aptivus® | PI |
| IE = inhibidor de la entrada; IF = inhibidor de la fusión; In = inhibidor de la integrasa; IP = inhibidor de la proteasa; INTI = inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; INNTI = inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. Algunos de los fármacos enumerados en la tabla se usan en forma de sal; por ejemplo, abacavir sulfato, indinavir sulfato, atazanavir sulfato, mesilato de nelfinavir. | |

En una realización, los uno o más fármacos anti-VIH se seleccionan de entre raltegravir, lamivudina, abacavir, ritonavir, dolutegravir, darunavir, atazanavir, emtricitabina, tenofovir, elvitegravir, rilpivirina y lopinavir.

5 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con un único fármaco anti-VIH que es raltegravir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con un único fármaco anti-VIH que es lamivudina.

10 En aún otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con un único fármaco anti-VIH que es atazanavir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con un único fármaco anti-VIH que es darunavir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con un único fármaco anti-VIH que es rilpivirina.

15 En otra realización más, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con un único fármaco anti-VIH que es dolutegravir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con un único fármaco anti-VIH que es elvitegravir.

20 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con dos fármacos anti-VIH que son lamivudina y abacavir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con dos fármacos anti-VIH que son darunavir y raltegravir.

25 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con dos fármacos anti-VIH que son emtricitabina y tenofovir.

En aún otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con dos fármacos anti-VIH que son atazanavir y raltegravir.

30 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con dos fármacos anti-VIH que son ritonavir y lopinavir.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con dos fármacos anti-VIH que son lamivudina y raltegravir.

35 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con tres fármacos anti-VIH que son abacavir, lamivudina y raltegravir.

40 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se usa junto con tres fármacos anti-VIH que son lopinavir, ritonavir y raltegravir.

45 En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (iii) uno o más agentes anti-VIH adicionales seleccionados de entre lamivudina, abacavir, ritonavir y lopinavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las cantidades presentes de los componentes (i) y (iii) son conjuntamente eficaces para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en el sujeto que lo necesite.

En otra realización, la presente invención proporciona a compuestos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) uno o más agentes anti-VIH adicionales seleccionados de entre lamivudina, abacavir, 5 ritonavir y lopinavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las cantidades administradas de los componentes (i) y (ii) son conjuntamente eficaces para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en el sujeto que lo necesite.

Se entiende que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-VIH 10 no se limita a los antiviricos frente al VIH enumerados en la Tabla A, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis del SIDA. Los agentes antiviricos frente al VIH y otros agentes se emplearán normalmente en estas combinaciones en sus intervalos y regímenes de dosificación convencionales según se notifica en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosificaciones descritas en el documento *Physicians' Desk Reference*, Thomson PDR, Thomson PDR, 57ª edición (2003), la 58ª 15 edición (2004), la 59ª edición (2005), y similares. Los intervalos de dosificación para un compuesto de la invención en estas combinaciones son los mismos que los que se han expuesto en lo que antecede.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de 20 exploración para compuestos antiviricos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para aislar mutantes de enzimas, que son excelentes herramientas de exploración de compuestos antiviricos más potentes. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros antiviricos a la integrasa del VIH, por ejemplo, mediante inhibición competitiva. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son productos comerciales que van a ser vendidos para estos fines.

Las dosis y el régimen de dosificación de los otros agentes usados en las terapias de combinación de la presente 25 invención para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH pueden ser determinados por el médico encargado, teniendo en cuenta las dosis y el régimen de dosificación aprobados en el prospecto; la edad, el sexo y el estado de salud general del sujeto; y el tipo y la gravedad de la infección vírica o la enfermedad o trastorno relacionado. Cuando se administran en combinación, el derivado o derivados de heterociclo tricíclico condensado y 30 el otro agente o agentes se pueden administrar simultáneamente (es decir, en la misma composición o en composiciones separadas una tras otra) o secuencialmente. Esto es particularmente útil cuando los componentes de la combinación se dan con diferentes programas de dosificación, por ejemplo, un componente se administra una vez al día y otro componente se administra cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas son diferentes, por ejemplo, una es un comprimido y una es una cápsula. Un kit que comprende las formas de dosificación 35 separadas es, por lo tanto, ventajoso.

Composiciones y administración

Cuando se administran a un sujeto, los derivados de heterociclo tricíclico condensado se pueden administrar como 40 un componente de una composición que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En las composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en métodos de la presente invención, los principios activos se administrarán normalmente en premezcla con materiales de vehículo adecuados adecuadamente seleccionados con 45 respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos orales, cápsulas (o bien cargadas con sólido, cargadas con semi-sólido o cargadas con líquido), polvos para su constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, y similares, y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente farmacológico activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, 50 gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos por de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95 por ciento de composición de la invención. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para su administración oral.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla agentes aglutinantes, 55 lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes, se pueden mencionar para su uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar, y similares. También se pueden incluir agentes edulcorantes y aromatizantes y conservantes cuando sea apropiado. 60

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden incluir soluciones en 65 agua o en agua-propilenglicol para su inyección parenteral.

Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para su administración intranasal.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que está previsto que se conviertan, poco tiempo antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración o bien oral o bien parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde en primer lugar, y el principio activo se dispersa de forma homogénea en la misma como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, de ese modo, solidificar.

Además, las composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de cualesquiera uno o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad antivírica y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos en capas que contienen capas de tasas de disgregación variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimido o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

En una realización, los uno o más derivados de heterociclo tricíclico condensado se administran por vía oral.

En otra realización, los uno o más derivados de heterociclo tricíclico condensado se administran por vía intravenosa.

En una realización, una preparación farmacéutica que comprende al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado se encuentra en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades eficaces de los componentes activos.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 % del derivado o derivados de heterociclo tricíclico condensado en peso o volumen. En diversas realizaciones, las presentes composiciones pueden contener, en una realización, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % del derivado o derivados de heterociclo tricíclico condensado en peso o volumen.

Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse por vía oral, en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) por día, en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una única dosis o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una única dosis o en dosis divididas. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 miligramos del principio activo, particularmente 1,5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el sujeto que se va a tratar. El nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a terapia.

Por comodidad, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. En una realización, la dosificación diaria se administra en una porción. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en dos dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas. En otra realización, la dosificación diaria total se administra en tres dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas. En aún otra realización, la dosificación diaria total se administra en cuatro dosis divididas a lo largo de un periodo de 24 horas.

La cantidad y la frecuencia de administración de los derivados de heterociclo tricíclico condensado se regulará de acuerdo con el criterio del médico encargado considerando factores tales como la edad, el estado y el tamaño del sujeto así como la gravedad de los síntomas que se están tratando. Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, seleccionados de entre los enumerados anteriormente en el presente documento. Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: (i) al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales que no son un derivado de heterociclo tricíclico condensado; y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las cantidades en la composición son conjuntamente eficaces para tratar la infección por VIH.

Kits

En un aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al

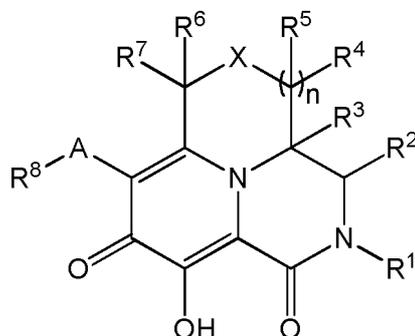
menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de al menos un derivado de heterociclo tricíclico condensado, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de al menos un agente terapéutico adicional enumerado en lo que antecede, en donde las cantidades de los dos o más principios activos dan como resultado un efecto terapéutico deseado. En una realización, los uno o más derivados de heterociclo tricíclico condensado y los uno o más agentes terapéuticos adicionales se proporcionan en el mismo recipiente. En una realización, los uno o más derivados de heterociclo tricíclico condensado y los uno o más agentes terapéuticos adicionales se proporcionan en recipientes separados.

10 La presente invención no ha de quedar limitada por las realizaciones específicas que se divulgan en los ejemplos que se prevén como ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención y cualesquiera realizaciones que sean funcionalmente equivalentes se encuentran dentro del alcance de la presente invención. De hecho, varias modificaciones de la invención además de las que se muestran y se describen en el presente documento serán evidentes a los expertos en la materia y se tiene por objeto que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(I)

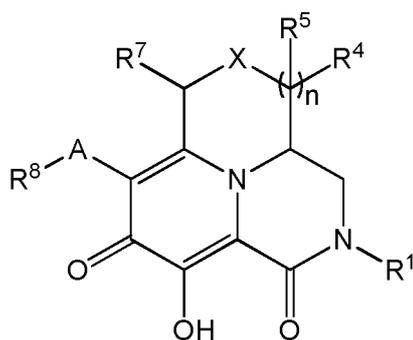
5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- 10 A es alquileo C₁-C₄, alquilenilo C₂-C₄, arileno, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, -O-, -NH-C(O)-, -C(O)NH- o -C(O)-;
- X es O, -N(alquilo C₁-C₆)- o -C(R¹⁰)(R¹¹), de tal modo que, cuando X = O o -N(alquilo C₁-C₆)-, entonces R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno diferentes de -OR⁹, -N(R⁹)₂ o halo;
- 15 cada aparición de m es independientemente 0 o 1;
- n es 0 o 1, de tal modo que, cuando n es 0, entonces R⁴ y R⁵ no se encuentran presentes;
- R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹, en donde dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇, dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y dicho grupo arilo C₆-C₁₀ pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹;
- 20 R², R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂ y -NHC(O)R⁹, en donde dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre halo, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SH o -S(alquilo C₁-C₆);
- 25 R³ es H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂ y -NHC(O)R⁹, en donde dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre halo, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SH o -S(alquilo C₁-C₆);
- 30 R⁴ es H, o R⁴ y R⁵ y el átomo de carbono común al que están unidos, se unen para formar un grupo -C(O)-endocíclico;
- 35 R⁸ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆, -(alquileo C₁-C₃)_m-(cicloalquilo C₃-C₇), -(alquileo C₁-C₃)_m-(heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros), -(alquileo C₁-C₃)_m-(heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros) y -(alquileo C₁-C₃)_m-(arilo C₆-C₁₀), en donde dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇, dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, dicho grupo heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y dicho grupo arilo C₆-C₁₀ pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta 5 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹; y
- 40 cada aparición de R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y bencilo.

45

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



(Ia)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en donde:

5

A es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o NH-C(O)-;

X es O, -N(alquilo C₁-C₆)- o -C(R¹⁰)(R¹¹), de tal modo que, cuando X = O o -N(alquilo C₁-C₆)-, entonces R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno diferentes de -OR⁹, -N(R⁹)₂ o halo;

n es 0 o 1, de tal modo que, cuando n es 0, entonces R⁴ y R⁵ no se encuentran presentes;

10

R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre fenilo, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y -OR⁹, en donde dicho grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹;

15

R⁴ es H, o R⁴ y R⁵ y el átomo de carbono común al están unidos, se unen para formar un grupo -C(O)-endocíclico;

R⁵, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆ y -OR⁹;

R⁷ se selecciona de entre H, alquilo -C₁-C₆, -OR⁹ y -OH;

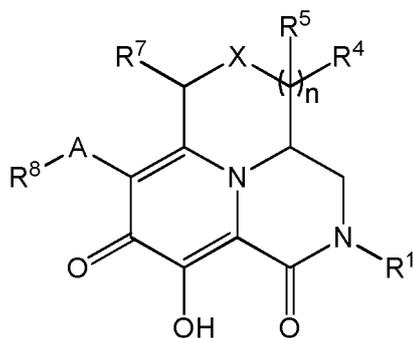
20

R⁸ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ o bencilo, en donde el resto fenilo de dicho grupo bencilo puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, arilo C₆-C₁₀, halo, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ y -SR⁹;

25

y cada aparición de R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y bencilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib):



(Ib)

30

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
en donde:

35

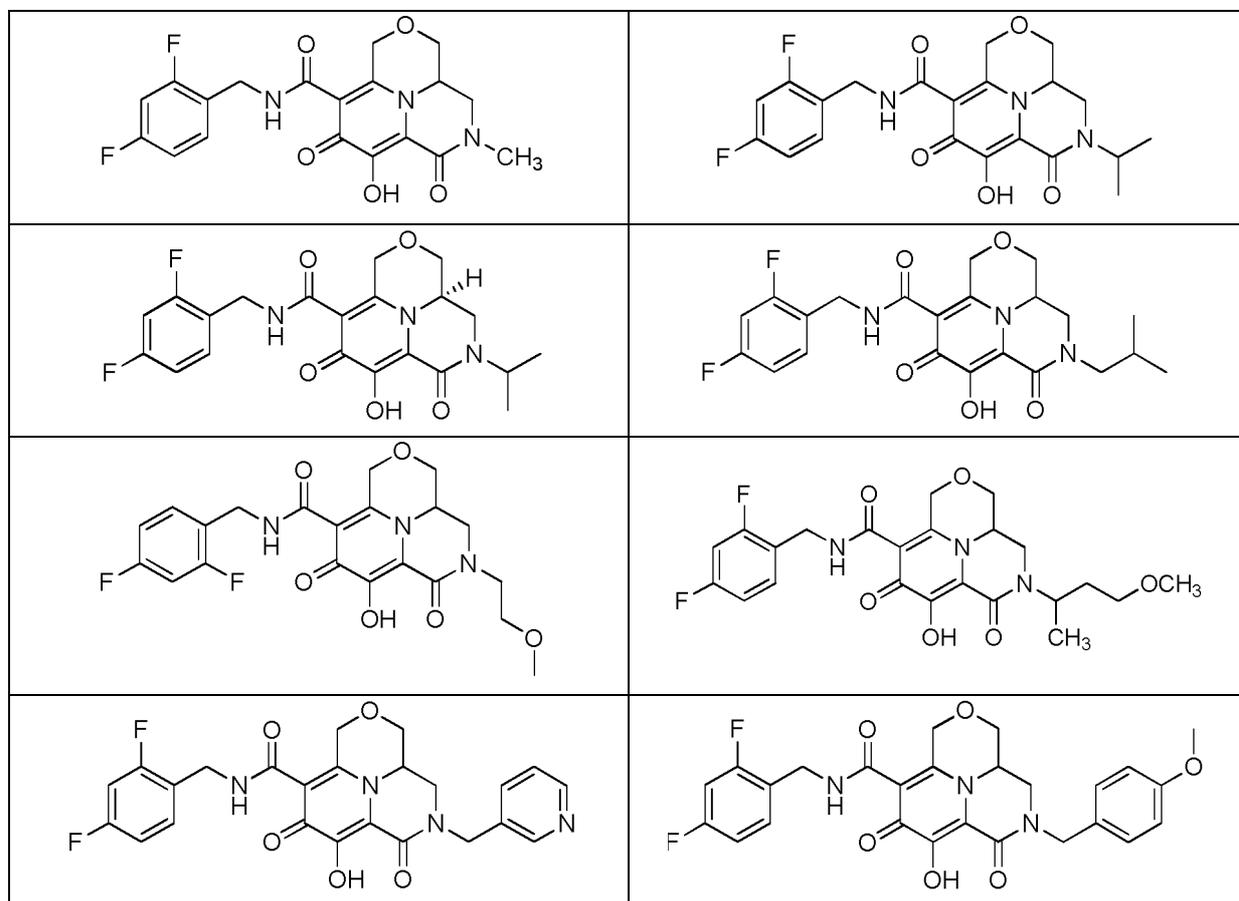
A es pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o -NHC(O)-;

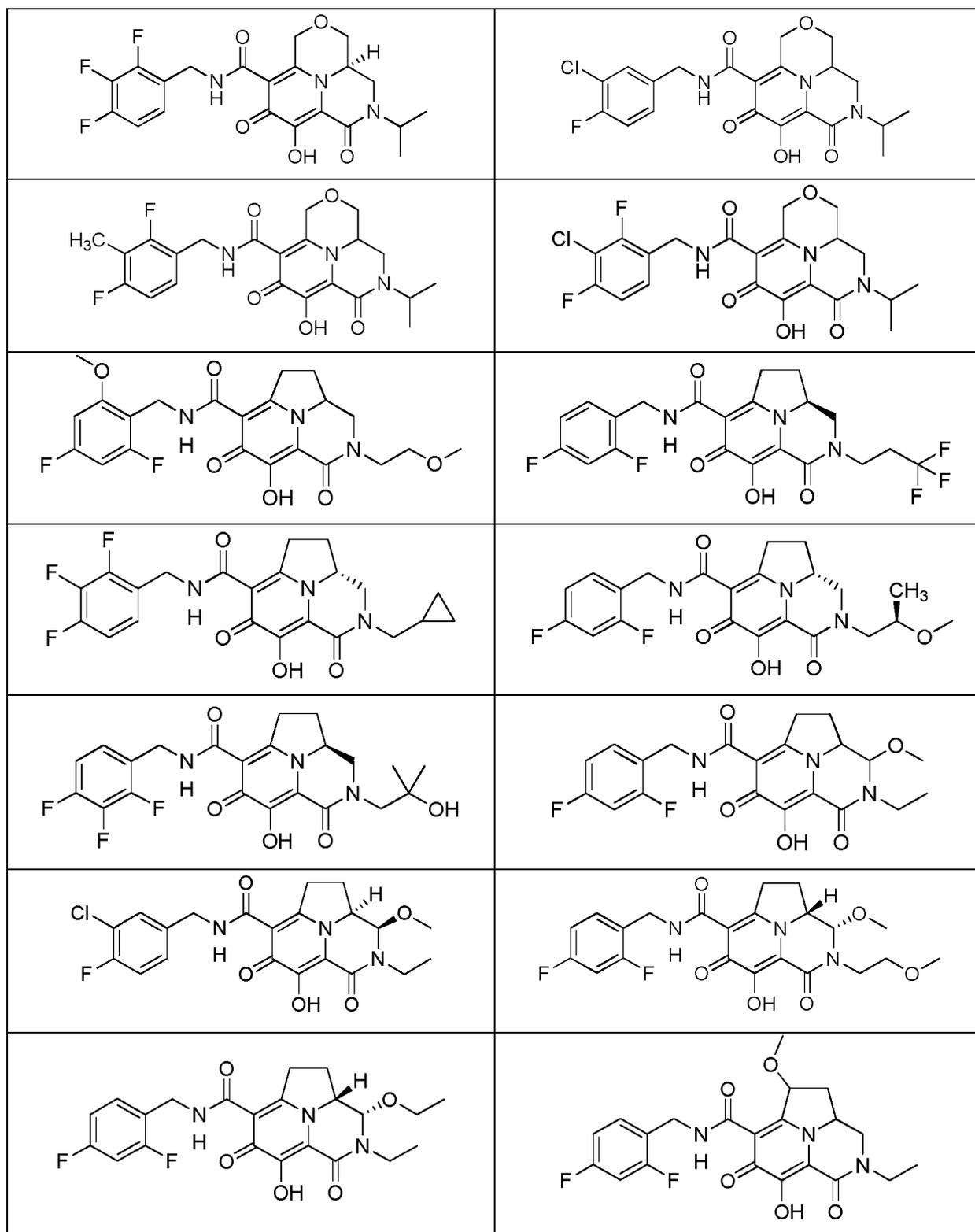
X es O, -N(alquilo C₁-C₆)- o -C(R¹⁰)(R¹¹), de tal modo que, cuando X = O o -N(alquilo C₁-C₆)-, entonces R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno diferentes de -OR⁹, -N(R⁹)₂ o halo;

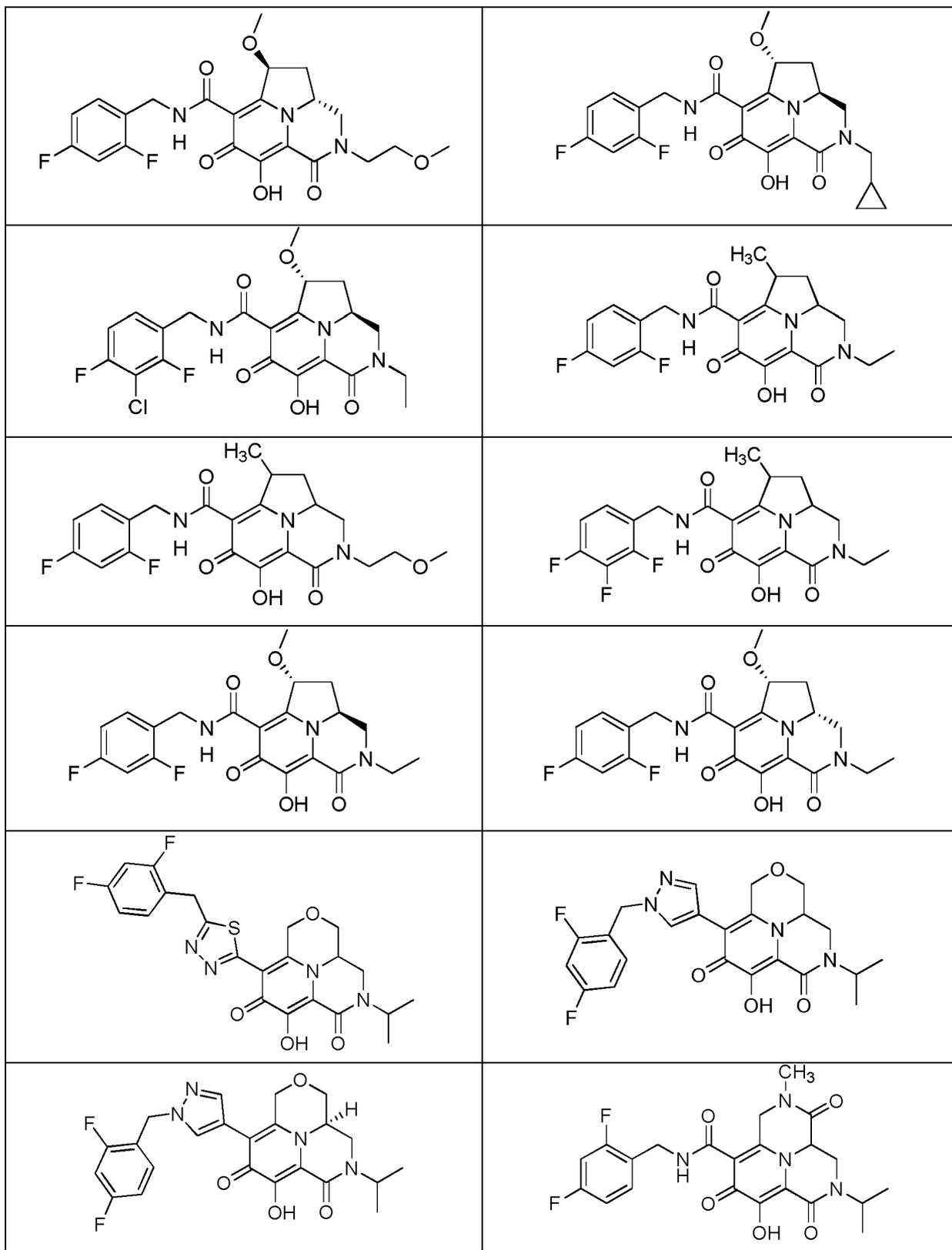
n es 0 o 1, de tal modo que, cuando n es 0, entonces R⁴ y R⁵ no se encuentran presentes;

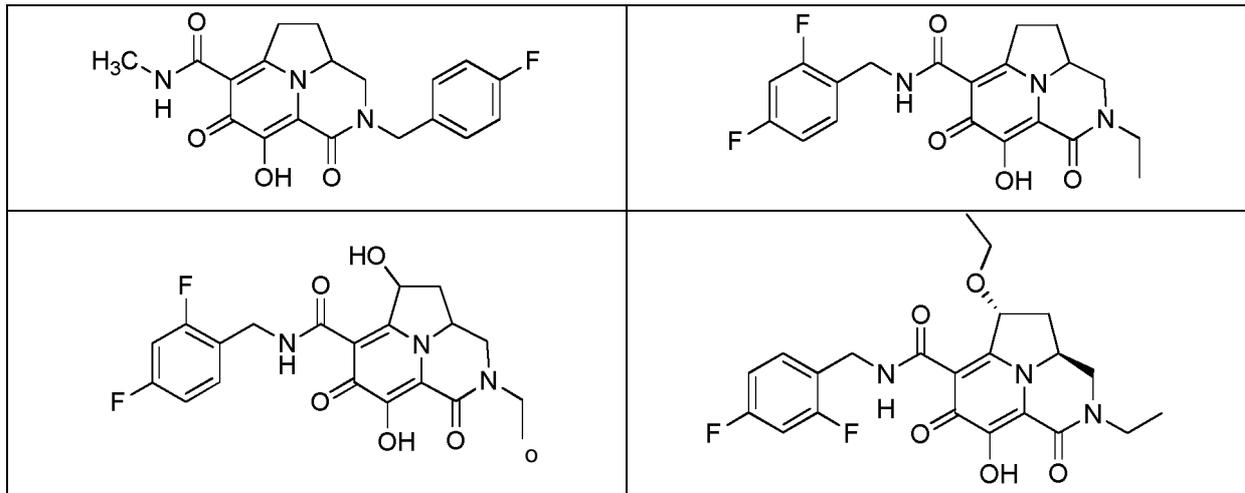
R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre fenilo, cicloalquilo C₃-

- C₇, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y -O-(alquilo C₁-C₆), en donde dicho grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, halo y -O-(alquilo C₁-C₆);
- 5 R⁴ es H, o R⁴ y R⁵ y el átomo de carbono común al que están unidos, se unen para formar un grupo -C(O)-endocíclico;
- R⁵, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆ y -O-(alquilo C₁-C₆);
- R⁷ se selecciona de entre H, alquilo -C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) y -OH;
- 10 R⁸ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ o bencilo, en donde el resto fenilo de dicho grupo bencilo puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) y halo; y cada aparición de R⁹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo -C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀ y bencilo.
- 15 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde A es -NHC(O)-.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X es -O-; n es 1; y R⁴, R⁵ y R⁷ son cada uno H.
- 20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X es -CH₂-; n es 0; y R⁷ es H o -OH.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R⁸ es bencilo, en donde el resto fenilo de dicho grupo bencilo puede estar opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre F, Cl y metilo.
- 25 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R¹ es alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C₃-C₇ y metoxi, en donde dicho grupo fenilo y dicho grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros pueden estar, cada uno, opcional e independientemente sustituidos con hasta dos grupos, cada uno seleccionado independientemente de entre metoxi, alquilo C₁-C₆ y flúor.
- 30 9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura:









o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la integrasa del VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o para el tratamiento, la profilaxis o el retraso en el inicio o la progresión del SIDA en un sujeto que lo necesite.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de entre raltegravir, lamivudina, abacavir, ritonavir, dolutegravir, arunavir, atazanavir, emtricitabina, tenofovir, elvitegravir, rilpivirina y lopinavir.