

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 868**

51 Int. Cl.:

**A61P 31/18** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 16154531 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3045206**

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

30 Prioridad:

**28.04.2005 JP 2005131161**

**27.10.2005 JP 2005312076**

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

**14.05.2018**

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE COMPANY (50.0%)**

**251 Little Falls Drive**

**Wilmington, DE 19808, US y**

**SHIONOGI & CO., LTD (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JOHNS, BRIAN ALVIN;**

**KAWASUJI, TAKASHI;**

**TAISHI, TERUHIKO y**

**TAODA, YOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 667 868 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

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

**5 Campo técnico**

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

10

**Antecedentes de la técnica**

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

15

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

20

25

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

30

Otros derivados de carbamoilpiridona conocidos incluyen derivados de 5-alcoxipiridin-3-carboxamida y derivados de  $\gamma$ -pirona-3-carboxamida, que son inhibidores del crecimiento vegetal o herbicidas (Ref.: Documentos de patente 7-9).

35

Otros inhibidores de la integrasa del VIH incluyen los compuestos cíclicos condensados que contienen N (Ref.: Documento de patente 10).

[Documento de patente 1] WO03/0166275

40

[Documento de patente 2] WO2004/024693

[Documento de patente 3] WO03/035076

[Documento de patente 4] WO03/035076

[Documento de patente 5] WO2004/004657

45

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

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

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

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

[Documento de patente 10] WO2005/016927

50

La estructura de los compuestos de la invención tiene al menos las siguientes características.

(1) La estructura principal, heterociclo fusionado, está sustituida con oxo (=O), hidroxilo (OH) y oxo.

(2) Un grupo carbamoilo sustituido (-CONHCH<sub>2</sub>Ph<sub>m</sub>) está unido a la posición contigua al grupo oxo en el heterociclo fusionado.

55

Los documentos D1 (WO 2004/058757) y D2 (WO 29947024078) divulgan compuestos similares. Específicamente, D1 y D2 divulgan derivados de carbamoilpiridona sustituidos con halofenilo como inhibidores de la integrasa. No obstante, en contraste con los compuestos de la invención, los compuestos divulgados en D1 y D2 no contienen un tercer anillo heterocíclico condensado a la estructura de la carbamoilpiridona.

60

**Divulgación de la invención****Problema a resolver por la invención**

65

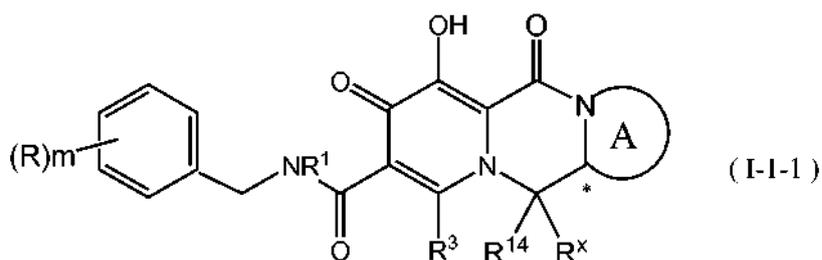
Se ha deseado el desarrollo de un nuevo inhibidor de la integrasa.

**Medios para resolver el problema**

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

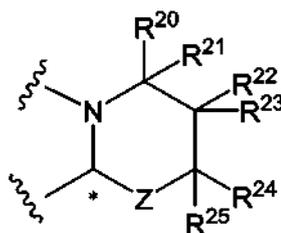
Además, los presentes inventores han descubierto que un compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica que contiene el mismo son útiles como agente antiviral, agente antirretroviral, agente contra el VIH, agente contra el HTLV-1 (virus linfotrópico T humano de tipo 1), agente contra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

(1) Un compuesto de fórmula:



donde

Un anillo es



Z = O o NR<sup>26</sup>

(A-1);

cada uno de R<sup>20</sup> a R<sup>26</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; la estequiometría de un carbono asimétrico representado por \* muestra la configuración R o S o una mezcla de ambas;  
 R<sup>14</sup> y R<sup>x</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno;  
 R es halógeno; y  
 m es un número entero de 0 a 3;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) También se proporciona en el presente documento un compuesto de acuerdo con el (1) anterior, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde uno de R<sup>20</sup> a R<sup>25</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> y el resto son hidrógenos.

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

(4) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los (1) a (3) anteriores o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) Una composición farmacéutica de acuerdo con el (4) anterior, que es un agente contra el VIH.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los compuestos mostrados anteriormente, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un agente contra el VIH.

**Efecto de la invención**

5 Los compuestos de la presente invención poseen una actividad inhibidora de la integrasa y/o una actividad inhibidora del crecimiento celular antiviral, especialmente, contra el VIH. Por consiguiente, son útiles para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por la integrasa o enfermedades de infección viral (por ejemplo, SIDA).

**Realización preferida de la invención**

10 "Alquilo C1 a C3" significa un alquilo C1 a C3 lineal o ramificado, son más preferidos metilo, etilo o n-propilo.

(Realizaciones más preferidas)

15 R preferentemente se ubica en la posición 4 y opcionalmente en otra posición del anillo de benceno.

En una realización, cada uno de R<sup>20</sup> a R<sup>25</sup> preferentemente es hidrógeno.

20 En una realización, R<sup>26</sup> preferentemente es hidrógeno o alquilo C1-3. La estructura del compuesto (I-1-1) tiene al menos las siguientes características.

(1) La estructura principal, heterociclo fusionado, está sustituida con oxo (=O), hidroxilo (OH) y oxo.

25 (2) Un grupo carbamoilo sustituido (-CONHCH<sub>2</sub>Ph<sub>m</sub>) está unido a la posición contigua al grupo oxo en el heterociclo condensado. La estructura anterior contribuye a una actividad inhibidora de la integrasa notablemente potente y/o actividad inhibidora del crecimiento celular contra virus, incluyendo el VIH. Por el contrario, las estructuras de las otras partes de los compuestos desvelados en el presente documento, tal como el anillo A pueden variar, mientras mantengan la actividad inhibidora de la integrasa.

30 La presente invención proporciona una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto (I-1-1). Están incluidos dentro del alcance de la invención todos los tautómeros, isómeros geométricos, compuestos activos ópticamente y racematos del mismo teóricamente posibles.

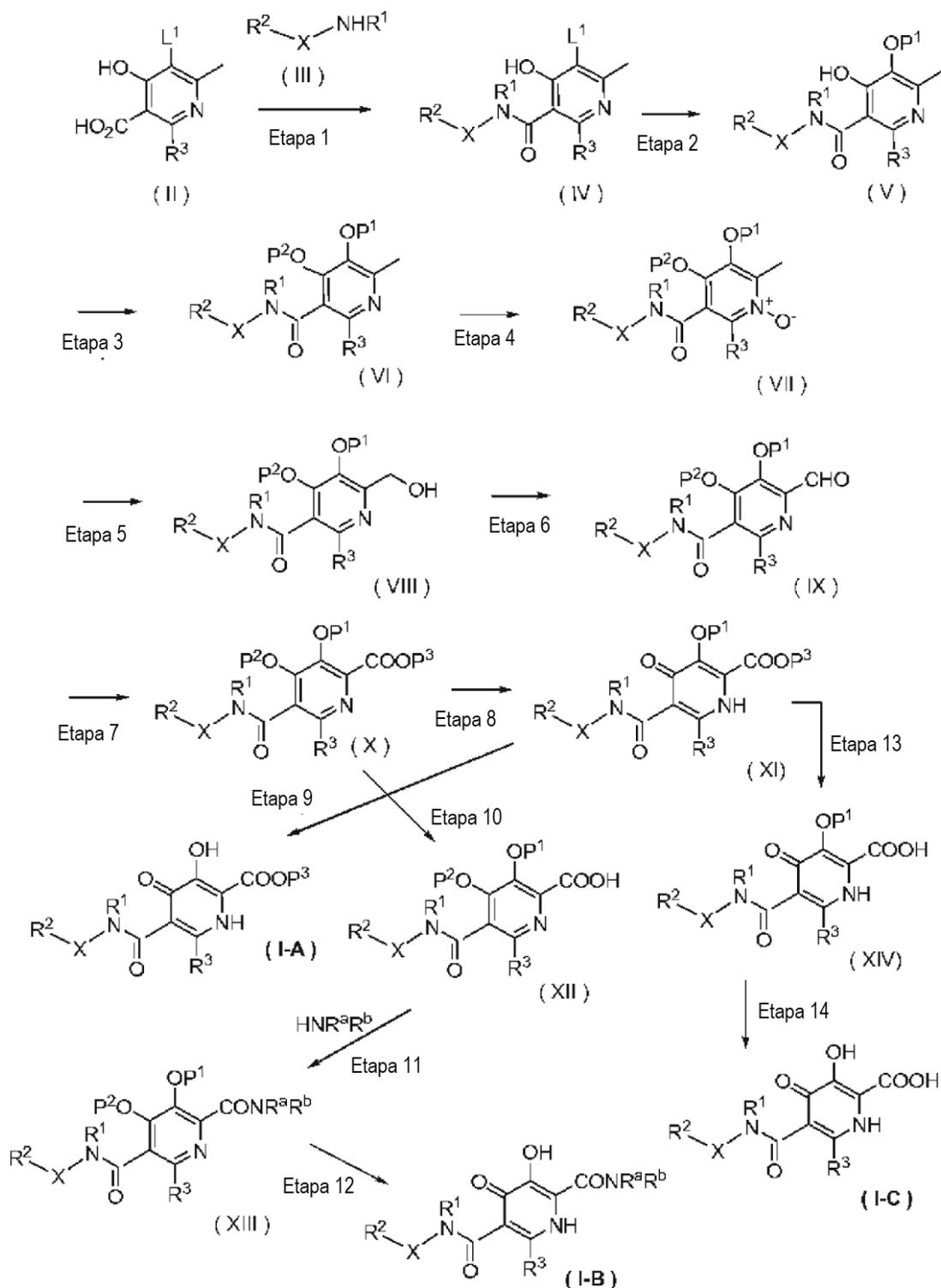
35 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención incluyen, como sales básicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio o de magnesio; sales de amonio; sales de amina alifática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

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

50 A continuación se ejemplificará un proceso general para producir compuestos tales como los que ahora se reivindican.

(Método de preparación de la materia prima)

[Fórmula química 41]



5 (donde L<sup>1</sup> es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno); P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son un grupo protector hidroxilo; P<sup>3</sup> es un grupo protector carboxilo (por ejemplo, alquilo inferior); R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o un sustituyente o un grupo amino; R<sup>2</sup>-X es CH<sub>2</sub>PhR<sub>m</sub>).

10 Los ejemplos de un grupo protector hidroxilo (P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>) incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, pivaloilo, benzoilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), alquilo inferior (por ejemplo, metilo), alcóxialquilo (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo), alquilsulfonilo inferior (por ejemplo, metanosulfonilo), arilsulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, toluenosulfonilo), alcóxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y similares.

Como un grupo protector carboxi ( $P^3$ ) se ejemplifican alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo) y aralquilo (por ejemplo, bencilo).

(Primera etapa)

5 La presente etapa es una reacción de condensación de un compuesto (II) y un compuesto (III) para sintetizar un compuesto (IV). La reacción puede realizarse de acuerdo con la condición para una reacción de amidación de ácido carboxílico que se realiza habitualmente. Puede hacerse reaccionar un compuesto (II) tal cual o puede hacerse reaccionar después de convertirse en su ácido clorhídrico o éster activo correspondiente. Preferentemente, la  
10 reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un agente de condensación.

Como agente de condensación, pueden usarse diclorohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y similares. Si fuera necesario puede añadirse un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol y N-hidroxisuccinimida o una base tal como trietilamina, N-metilmorfolina y piridina.

15 Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 70 °C.

Como disolvente de la reacción, puede usarse ampliamente un disolvente no protónico y se prefieren tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno, cloroformo y similares.

20 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 9 a 17 horas.

(Segunda etapa)

25 La presente etapa es una reacción para introducir un grupo hidroxil protegido ( $OP^1$ ) en un compuesto (IV) para producir un compuesto (V). La reacción puede realizarse de acuerdo con la condición para una reacción de alcoxilación que se realiza habitualmente.

30 Por ejemplo, puede sintetizarse un compuesto (V) donde  $P^1$  es metilo haciendo reaccionar un compuesto (IV) con alcóxido metálico (por ejemplo, metóxido de sodio).

Una temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, preferentemente de 80 a 120 °C.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican alcohol, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

35 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 5 a 10 horas.

(Tercera etapa)

40 La presente etapa es una reacción para proteger un grupo hidroxil de un compuesto (V) para producir un compuesto (VI). La reacción puede realizarse de acuerdo con la condición para una reacción de protección de un grupo hidroxil que se realiza habitualmente. Por ejemplo, usando azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de dietilo junto con un alcohol y distintas fosfinas, puede sintetizarse un compuesto (VI) donde  $P^2$  es alquilo.

45 Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

Como disolvente de la reacción se ejemplifican THF, tolueno, diclorometano y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 3 horas.

50

(Cuarta etapa)

La presente etapa es una reacción de oxidación de un átomo de nitrógeno de un compuesto (VI) para producir un compuesto (VII). La reacción puede realizarse de acuerdo con la condición para una reacción de oxidación usando  
55 un agente oxidante que se realiza habitualmente.

Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de enfriamiento con hielo a temperatura ambiente.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican cloroformo, cloruro de metileno, ácido acético y similares.

60

Los ejemplos de agente oxidante incluyen ácido metacloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 5 horas.

65

(Quinta etapa)

5 La presente etapa es una reacción de hidroxilación de un grupo metilo de un compuesto (VII). Preferentemente, después de la acetoxilación por una reacción con anhídrido acético (temperatura de reacción: de 0 a 150 °C, preferentemente de 120 a 140 °C), este puede hidrolizarse (por ejemplo, tratamiento con una base (por ejemplo, hidróxido de metal alcalino)).

10 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 0,5 a 2 horas para la acetoxilación y de 0,5 a 1 horas para la hidrólisis.

(Sexta etapa)

15 La presente etapa es una reacción para la oxidación de un grupo hidroxilo de un compuesto (VIII) para sintetizar un compuesto (IX).

Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 70 °C.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican cloroformo y similares.

20 Como agente de oxidación, se ejemplifican sulfóxido de dimetilo y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 0,1 a 1 hora.

(Séptima etapa)

25 La presente etapa es una reacción de oxidación de un grupo formilo de un compuesto (IX) para sintetizar un compuesto (X).

30 Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de enfriamiento con hielo a temperatura ambiente.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican un alcohol y similares.

Como agente de oxidación, se ejemplifican hidróxido de potasio y de yodo.

35 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 0,5 a 3 horas.

(Octava etapa)

40 La presente etapa es una reacción de desprotección de una parte OP<sup>2</sup> de un compuesto (X) para sintetizar un compuesto (XI). La reacción se llevó a cabo de acuerdo con la condición para una reacción de desprotección de un grupo protector hidroxilo que se realiza habitualmente.

45 Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de enfriamiento con hielo a temperatura ambiente.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican acetonitrilo, cloruro de metileno, THF y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 3 horas.

50 (Novena etapa)

La presente etapa es una reacción de desprotección de una parte OP<sup>1</sup> de un compuesto (XI) para sintetizar un compuesto (I-A). Preferentemente, la reacción puede tratarse con un ácido Lewis (cloruro de aluminio).

55 Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de 10 a 50 °C.

Como disolvente de la reacción se ejemplifican cloruro de metileno, THF y similares.

60 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 3 horas.

(Décima etapa)

65 La presente etapa es una reacción de desprotección en una parte éster (COOP<sup>3</sup>) de un compuesto (X) para sintetizar ácido carboxílico (XII). Preferentemente, puede llevarse a cabo hidrólisis con un álcali (por ejemplo, NaOH).

## ES 2 667 868 T3

Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de 10 a 50 °C.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican metanol, agua y similares.

- 5 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de unos pocos minutos a 2 horas.

El ácido carboxílico (XII) puede convertirse en distintos derivados (por ejemplo, amidas).

- 10 (Decimoprimer etapa)

La presente etapa es una reacción para hacer reaccionar un compuesto (XII) con distintas aminas para sintetizar un compuesto (XII). La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición para una reacción de amidación de ácido carboxílico que se realiza habitualmente y, por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo como en la primera etapa.

15

Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 70 °C.

- 20 Como disolvente de la reacción, puede usarse ampliamente un disolvente no protónico, y se prefieren tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF) cloruro de metileno, cloroformo y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de unos pocos minutos a 3 horas.

- 25 Una parte amida del compuesto resultante (XIII) además puede modificarse químicamente (por ejemplo, N-alquilación).

(Decimosegunda etapa)

- 30 La presente etapa es una reacción de desprotección de partes OP<sup>1</sup> y OP<sup>2</sup> de un compuesto (XIII) para sintetizar un compuesto (I-B). La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición para una reacción de desprotección de un grupo protector hidroxilo que se realiza habitualmente.

- 35 Por ejemplo, cuando se usa clorhidrato de piridina, una temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, preferentemente de 150 a 180 grados.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 5 minutos.

- 40 (Decimotercera etapa)

La presente etapa es una reacción de desprotección de una parte éster (COOP<sup>3</sup>) de un compuesto (XI) para sintetizar ácido carboxílico (XIV). Preferentemente, puede llevarse a cabo hidrólisis con un álcali (por ejemplo, hidróxido de litio).

45

Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de 10 a 50 °C.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican metanol, agua y similares.

- 50 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de unos pocos minutos a 3 horas.

(Decimocuarta etapa)

- 55 La presente etapa es una reacción de desprotección de una parte OP<sup>1</sup> de un compuesto (XIV) para sintetizar un compuesto (I-C). Preferentemente, la reacción puede tratarse con un ácido Lewis (por ejemplo, tribromuro de boro).

Una temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, preferentemente de enfriamiento con hielo a temperatura ambiente.

- 60 Como disolvente de la reacción, se ejemplifican diclorometano y similares.

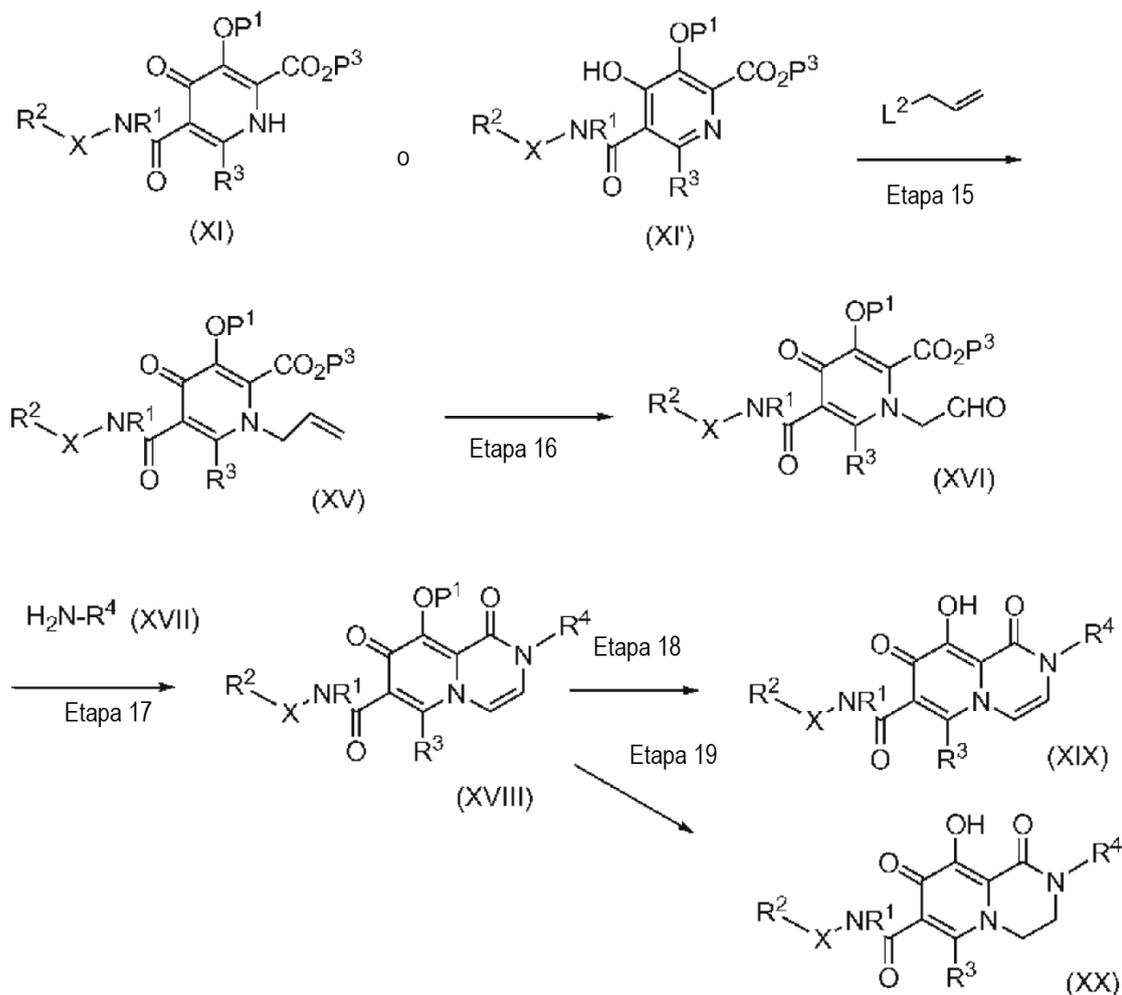
Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de unos pocos minutos a 5 horas.

- 65 El derivado de carbamoilpiridona monocíclico obtenido anteriormente se transforma en un compuesto bicíclico por el siguiente método.

(Proceso 1)

5

[Fórmula química 42]



(donde R<sup>1</sup>, X, R<sup>2</sup>, P<sup>1</sup> y P<sup>3</sup> son como se define anteriormente, R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril alquilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclo alquilo inferior opcionalmente sustituido, heterocicloxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, arilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, aralquilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, hidroxilo sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido, amino sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido o alquilo inferior sustituido con residuo de ácido fosfórico opcionalmente sustituido (el alquilo inferior puede ser intervenido mediante un grupo heteroátomo seleccionado entre CO, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo inferior), -N= y =N-), O o CH<sub>2</sub> y L<sup>2</sup> es un grupo saliente tal como halógeno, etc.).

20 (Decimoquinta etapa)

La presente etapa es una reacción para hacer reaccionar el compuesto (XI) o un compuesto (XI') que es un tautómero del mismo con un compuesto alilo para sintetizar un compuesto (XV). Puede sintetizarse un compuesto (XI'), por ejemplo, de acuerdo con el método del ejemplo A-1.

25

La reacción se llevó a cabo preferentemente en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio).

Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de 10 a 40 °C.

30

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican dimetilformamida y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 10 horas.

(Decimosexta etapa)

- 5 La presente etapa es una reacción de oxidación de un compuesto (XV) para sintetizar un compuesto (XVI). Como agente de oxidación, se ejemplifican tetraóxido de osmio y tetraóxido de osmio y metal alcalino (por ejemplo,  $K_2OsO_4$ ).

Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de 10 a 40 °C.

10

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 5 horas.

15 (Decimoséptima etapa)

La presente etapa es una reacción para hacer reaccionar un compuesto (XVI) con una amina (XVII) para llevar a cabo deshidratación-condensación para sintetizar un compuesto (XVIII).

- 20 Una temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, preferentemente de 140 a 180 °C.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican cloruro de metileno, acetonitrilo y similares.

- 25 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 0,5 a 1,5 horas.

(Decimoctava etapa)

- 30 La presente etapa es una reacción de desprotección de un compuesto (XVIII) preferentemente con un ácido para sintetizar un compuesto (XIX) y puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición para una reacción convencional de desprotección de un grupo hidroxilo protegido.

Una temperatura de reacción es de 0 a 200 °C.

- 35 Como ácido, se ejemplifican clorhidrato de piridina, ácido trifluoroacético y similares.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican el ácido y yoduro de trimetilsililo.

- 40 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 15 minutos a 1 hora.

(Decimonovena etapa)

- 45 La presente etapa es una reacción para reducir un compuesto (XVIII) para sintetizar un compuesto (XX).

Como agente reductor, se ejemplifican  $H_2/Pd \cdot C$  y similares.

Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de 10 a 30 °C.

- 50 Como disolvente de la reacción se ejemplifican dimetilformamida, metanol, tetrahidrofurano y similares.

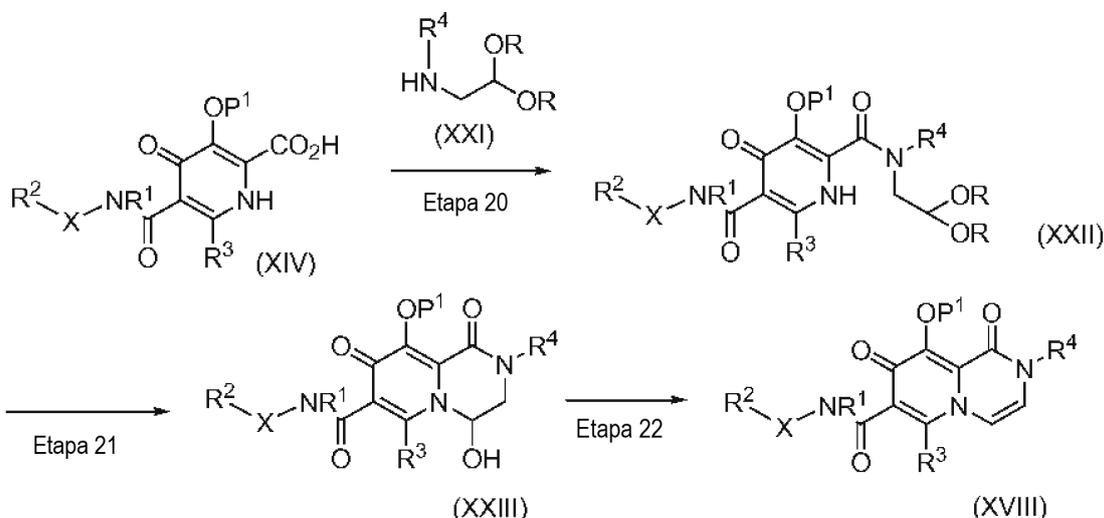
Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 5 a 20 horas.

(Proceso 2)

55

El intermedio (XVIII) también puede sintetizarse mediante un método mostrado a continuación.

[Fórmula química 43]



## 5 (Vigésima etapa)

La presente etapa es una reacción para hacer reaccionar un compuesto (XIV) con un compuesto (XXI) para sintetizar un compuesto (XXII). La presente reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición para una reacción de amidación habitual.

10

Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de 0 a 50 °C.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican dimetilformamida, cloruro de metileno, tetrahidrofurano y similares.

15 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 10 horas.

## (Vigesimoprimera etapa)

20 La presente etapa es una reacción para hacer reaccionar un compuesto (XXII) con un ácido para llevar a cabo la desprotección y el cierre del anillo intramolecular, para sintetizar un compuesto (XXIII). La presente reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición para una reacción convencional de desprotección del acetal.

Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 80 °C.

25 Como disolvente de la reacción, se ejemplifican dioxano, tetrahidrofurano y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 0,5 a 1 hora.

Como ácido, se ejemplifican ácido clorhídrico y ácido paratoluenosulfónico.

30

## (Vigesimosegunda etapa)

La presente etapa es una reacción para deshidratar un compuesto (XXIII) para sintetizar un compuesto (XXIV). La presente reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición para una reacción habitual de deshidratación.

35

Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 80 °C.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican acetonitrilo, cloruro de metileno y similares.

40 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 5 horas.



(Vigesimocuarta etapa)

La presente etapa es una reacción de desprotección de un compuesto (XXV) preferentemente con un ácido para sintetizar un compuesto (XXVI) de acuerdo con la etapa decimoctava y puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición para una reacción habitual de desprotección de un grupo hidroxilo protegido.

Una temperatura de reacción es de 0 a 200 °C.

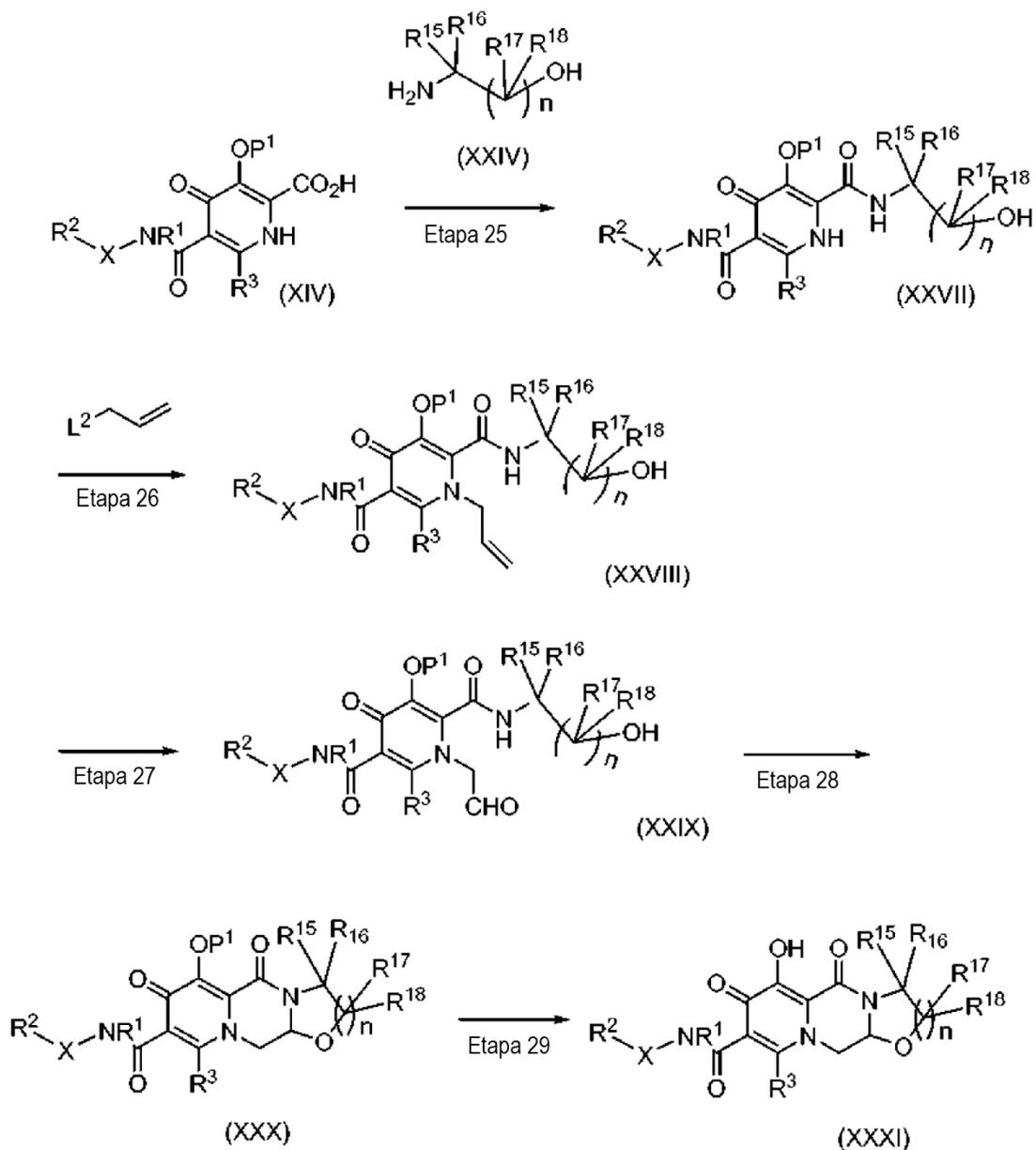
Como ácido, se ejemplifican clorhidrato de piridina, ácido trifluoroacético y similares.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican el anteriormente mencionado ácido y yoduro de trimetilsililo.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 15 minutos a 1 hora.

(Proceso 4)

[Fórmula química 45]



20

(Etapa vigesimoquinta)

5 La presente etapa es una reacción para hacer reaccionar un compuesto (XIV) con un compuesto (XXIV) para sintetizar un compuesto (XXVII) de acuerdo con la decimoséptima etapa. La presente reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición de una reacción habitual de amidación.

Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de 0 a 50 °C.

10 Como disolvente de la reacción, se ejemplifican dimetilformamida, cloruro de metileno, tetrahidrofurano y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 10 horas.

(Vigesimosexta etapa)

15 La presente etapa es una reacción para hacer reaccionar un compuesto (XXVII) o un tautómero del mismo con un compuesto alilo para sintetizar un compuesto (XXVIII) de acuerdo con la decimoquinta etapa.

Una reacción se realiza preferentemente en presencia de una base (por ejemplo: carbonato de cesio).

20 Una temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferentemente de 10 a 40 °C.

Como disolvente de la reacción se ejemplifican dimetilformamida y similares.

25 Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 10 horas.

(Etapa vigesimoséptima)

30 La presente etapa es una reacción de oxidación de un compuesto (XXVIII) para sintetizar un compuesto (XXIX) de acuerdo con la decimosexta etapa.

Como agente oxidante, se ejemplifican tetraóxido de osmio y tetraóxido de osmio y metal alcalino (por ejemplo:  $K_2OsO_4$ ).

35 Una temperatura de reacción es de 0 a 1 °C, preferentemente de 10 a 40° C.

Como disolvente de la reacción, se ejemplifican 1,4-dioxano, tetrahidrofurano y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 1 a 5 horas.

40 (Vigesimoctava etapa)

45 La presente etapa es una reacción de deshidratación-condensación de un compuesto (XXIX) para sintetizar un compuesto (XXX) de acuerdo con la decimoséptima etapa o un método para sintetizar un compuesto 17-1. Preferentemente, como catalizador de la reacción, se añade un ácido (por ejemplo: ácido acético) y se usa un aparato de reacción de microondas.

Una temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, preferentemente de 140 a 180 °C.

50 Como disolvente de la reacción, se ejemplifican cloruro de metileno, acetonitrilo y similares.

Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 0,5 a 1,5 horas.

(Vigesimonovena etapa)

55 La presente etapa es una reacción de desprotección de un compuesto (XXX) preferentemente con un ácido para sintetizar un compuesto (XXXI) de acuerdo con la decimoctava etapa y puede llevarse a cabo de acuerdo con la condición para una reacción habitual de desprotección de un grupo hidroxilo protegido.

60 Una temperatura de reacción es de 0 a 200 °C.

Como ácido, se ejemplifican clorhidrato de piridina, ácido trifluoroacético y similares.

65 Como disolvente de la reacción se ejemplifican el ácido anteriormente mencionado y yoduro de trimetilsililo

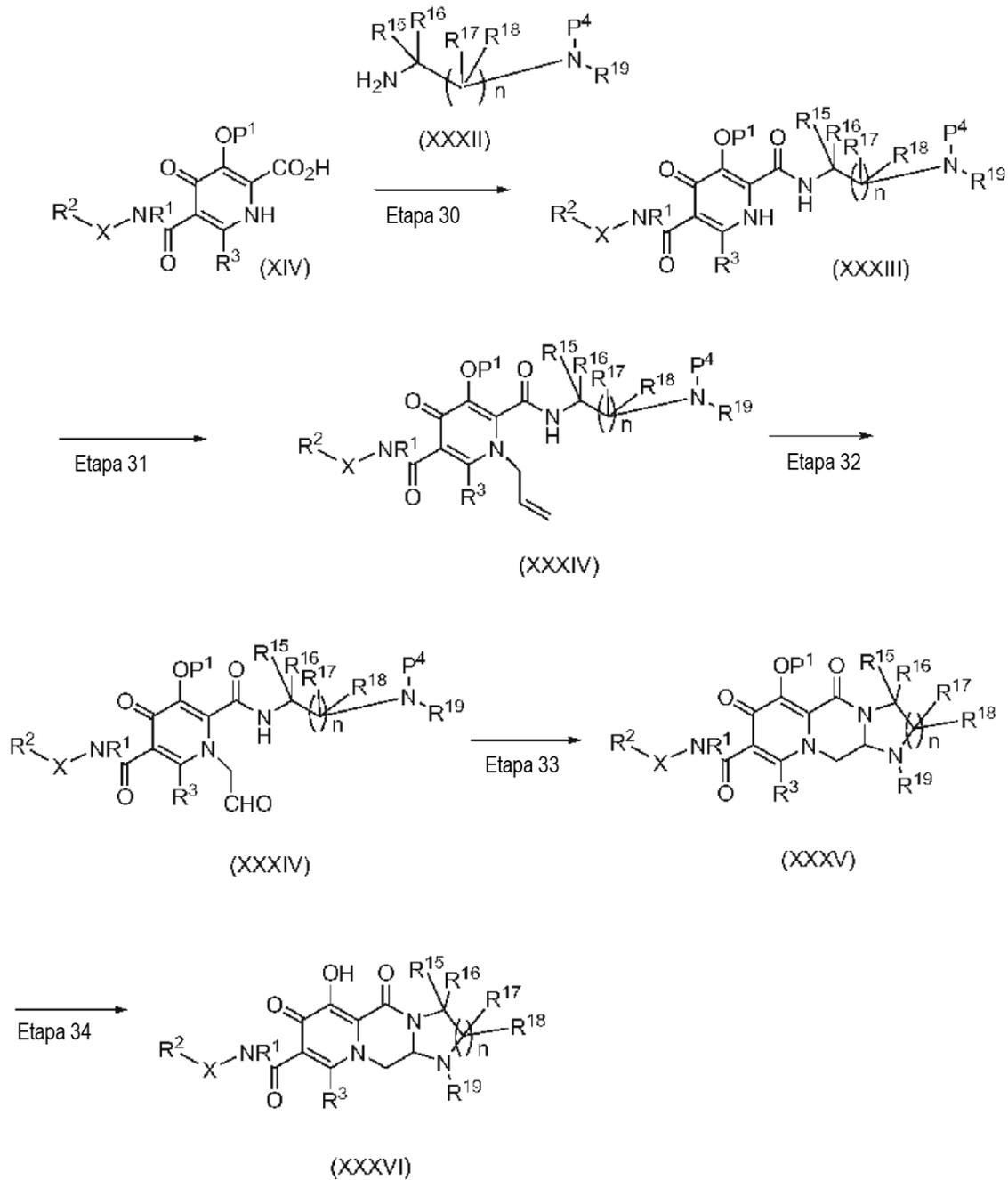
Un tiempo de reacción es de unos pocos minutos a unas pocas decenas de horas, preferentemente de 15 minutos a 1 hora.

(Proceso 5)

5 Puede sintetizarse un compuesto (I-3) donde Z es NR<sup>19</sup> de acuerdo con el siguiente esquema de reacción de acuerdo con el proceso 4.

10

[Fórmula química 46]

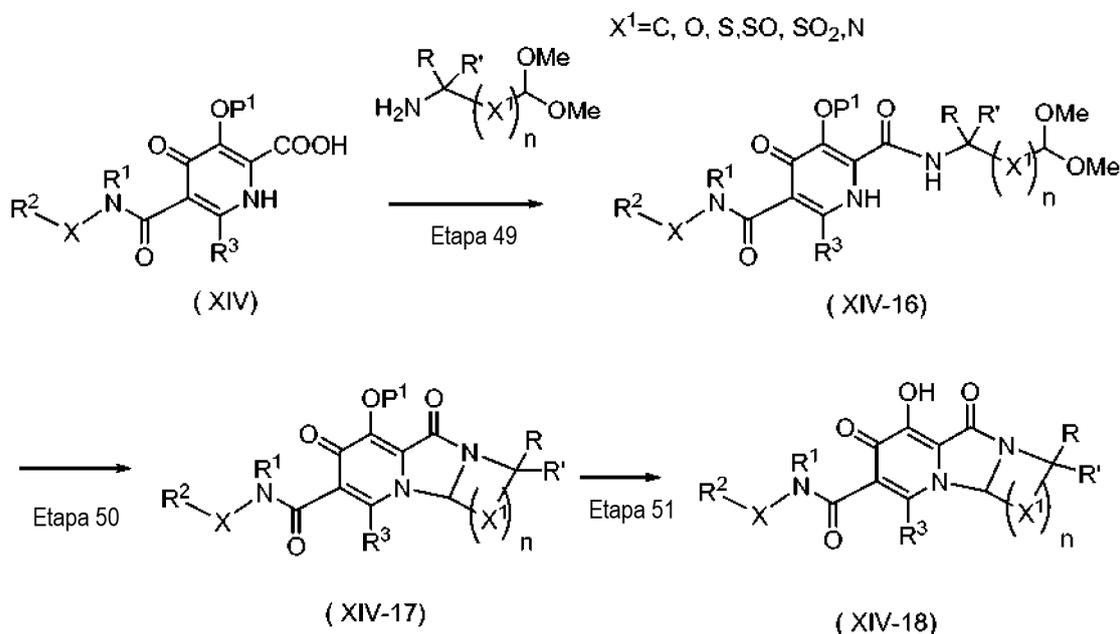


R<sup>19</sup> es como se define anteriormente.

15

(Proceso 10)

[Fórmula química 51]



5

(donde los símbolos respectivos son como se define anteriormente)

(Cuadragésimo quinta etapa)

10

Se obtiene un compuesto (XIV-16) haciendo reaccionar un compuesto (XIV) con un reactivo amina, de acuerdo con la trigésimo quinta etapa.

(Quincuagésima etapa)

15

Se obtiene un compuesto (XIV-17) sometiendo un compuesto (XIV-16) a una reacción de desprotección del acetal habitual de acuerdo con la cuadragésimo cuarta etapa.

(Quincuagésimo primera etapa)

20

Se obtiene un compuesto (XIV-18) (formación de anillo D) mediante desprotección de una parte P<sup>1</sup> de un compuesto (XIV-14) de acuerdo con la trigésimo octava etapa.

A continuación se muestran distintos intermedios (I-P)

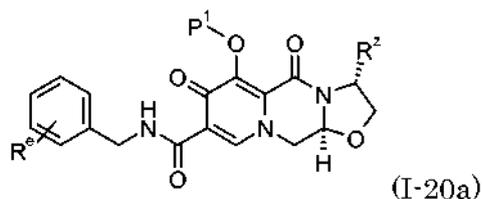
25

(Intermedios)

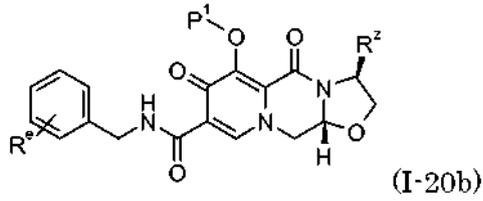
En el siguiente, P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo; los otros símbolos son como se define anteriormente.

30

A continuación se muestran los compuestos preferidos. Cada P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo, tal como aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, bencilo (=Bn)).

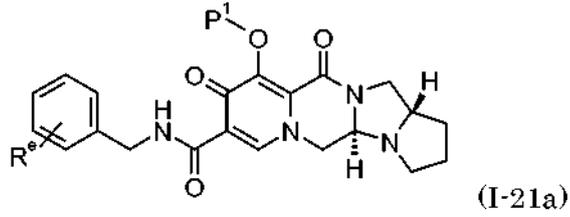


35 Preferentemente, donde R<sup>e</sup> es uno o dos halógenos; R<sup>z</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo C<sub>6-14</sub> o alcoxi y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>;

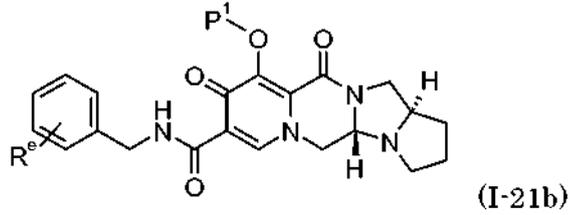


Preferentemente, donde R<sup>6</sup> es uno o dos halógenos; R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo C<sub>6-14</sub> o alcoxi y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>;

5

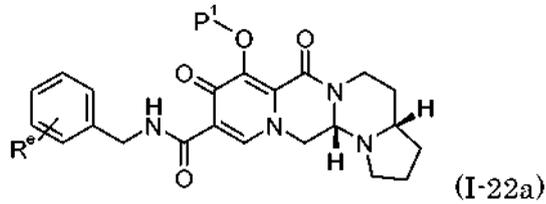


Preferentemente, donde R<sup>6</sup> es uno o dos halógenos y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>;



10

Preferentemente, donde R<sup>6</sup> es uno o dos halógenos y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>;



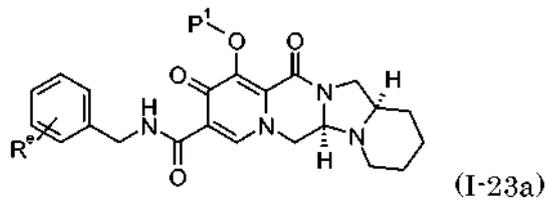
15

Preferentemente, donde R<sup>6</sup> es uno o dos halógenos y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>;



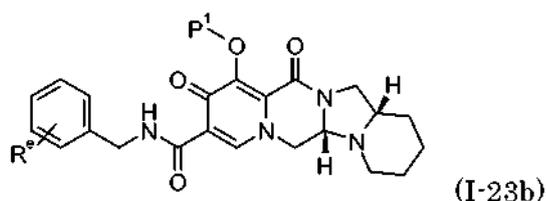
20

Preferentemente, donde R<sup>6</sup> es uno o dos halógenos y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>;

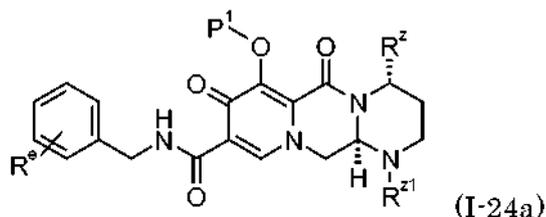


25

Preferentemente, donde R<sup>6</sup> es uno o dos halógenos y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>;



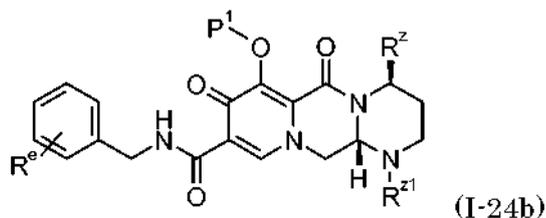
Preferentemente, donde R<sup>e</sup> es uno o dos halógenos y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>;



5

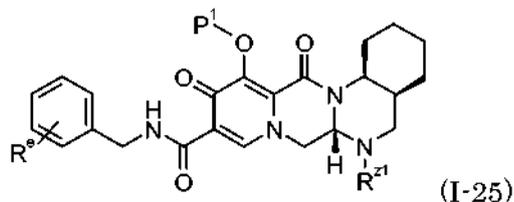
Preferentemente, donde R<sup>e</sup> es uno o dos halógenos; R<sup>z</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>; R<sup>z1</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi, heterociclo, heteroarilo, arilo C<sub>6-14</sub> o amino, donde dicho amino puede estar opcionalmente sustituido con C(O)alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub>.

10



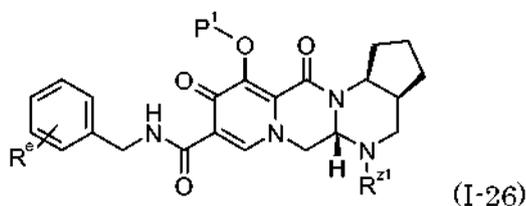
Preferentemente, donde R<sup>e</sup> es uno o dos halógenos; R<sup>z</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>; R<sup>z1</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi, heterociclo, heteroarilo, arilo C<sub>6-14</sub> o amino, donde dicho amino puede estar opcionalmente sustituido con C(O)alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub>.

15



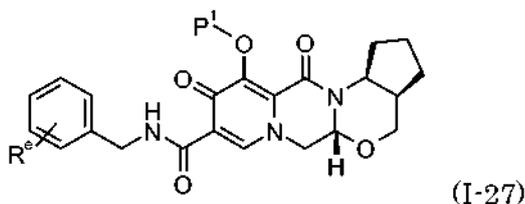
Preferentemente, donde R<sup>e</sup> es uno o dos halógenos; R<sup>z1</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi, heterociclo, heteroarilo, arilo C<sub>6-14</sub> o amino, donde dicho amino puede estar opcionalmente sustituido con C(O)alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub> y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>.

20



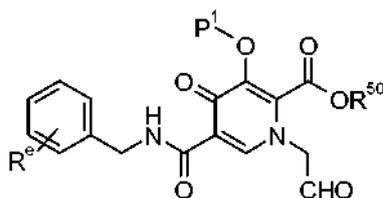
Preferentemente, donde R<sup>e</sup> es uno o dos halógenos; R<sup>z1</sup> es hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclo o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi, heterociclo, heteroarilo, arilo C<sub>6-14</sub> o amino, donde dicho amino puede estar opcionalmente sustituido con C(O)alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-8</sub> y P<sup>1</sup> es aril C<sub>6-14</sub>alquilo C<sub>1-8</sub>.

25

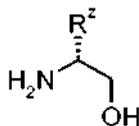


Preferentemente, donde  $R^e$  es halógeno y  $P^1$  es aril  $C_{6-14}$ alquilo  $C_{1-8}$ .

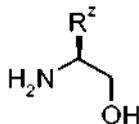
- 5 Los intermedios anteriores, compuesto (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-20a), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26) o (I-27) pueden prepararse por condensación de un compuesto de fórmula:



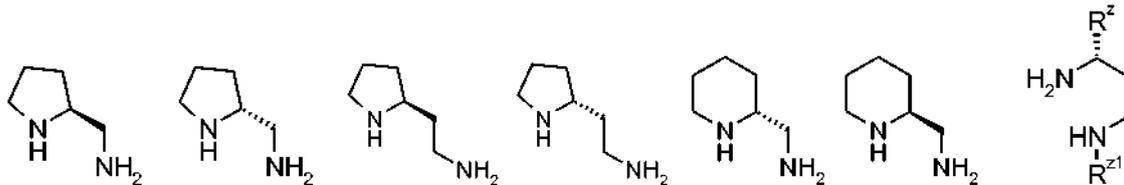
- 10 donde  $R^e$  es uno o dos halógenos y  $R^{50}$  es alquilo  $C_{1-8}$ ; con cada amina mostrada a continuación, respectivamente:



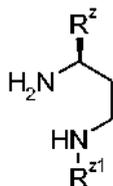
- 15 donde  $R^z$  es alquilo  $C_{1-8}$ , aril  $C_{6-14}$ alquilo  $C_{1-8}$ , arilo  $C_{6-14}$  o alcoxi:



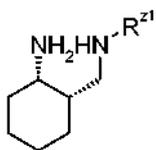
- 20 donde  $R^z$  es alquilo  $C_{1-8}$ , aril  $C_{6-14}$ alquilo  $C_{1-8}$ , arilo  $C_{6-14}$  o alcoxi:



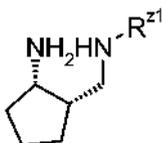
- 25 donde que  $R^z$  es alquilo  $C_{1-8}$ ;  $R^{z1}$  es hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclo o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi, heterociclo, heteroarilo, arilo  $C_{6-14}$  o amino, donde dicho amino puede estar opcionalmente sustituido con C(O)alquilo  $C_{1-8}$  o alquilo  $C_{1-8}$ .



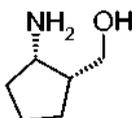
- 30 donde que  $R^z$  es alquilo  $C_{1-8}$ ;  $R^{z1}$  es hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclo o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi, heterociclo, heteroarilo, arilo  $C_{6-14}$  o amino, donde dicho amino puede estar opcionalmente sustituido con C(O)alquilo  $C_{1-8}$  o alquilo  $C_{1-8}$ .



5 donde que  $R^{z1}$  es hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclo o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi, heterociclo, heteroarilo, arilo  $C_{6-14}$  o amino, donde dicho amino puede estar opcionalmente sustituido con C(O)alquilo  $C_{1-8}$  o alquilo  $C_{1-8}$ .



10 donde que  $R^{z1}$  es hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclo o alquilo  $C_{1-8}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alcoxi, heterociclo, heteroarilo, arilo  $C_{6-14}$  o amino, donde dicho amino puede estar opcionalmente sustituido con C(O)alquilo  $C_{1-8}$  o alquilo  $C_{1-8}$ .



15 A continuación se ilustra la condición para la condensación anterior a modo de ejemplo.

Los ejemplos de los disolventes incluyen halocarbonos tales como diclorometano, dicloroetano y ácido acético.

20 La temperatura de reacción es preferentemente de 0 a 200 °C, más preferentemente de 50 a 170 °C.

El tiempo de reacción es normalmente de varios minutos a varias horas.

25 Los intermedios anteriores, compuesto (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-20a), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26) o (I-27), pueden desprotegerse para dar cada uno el correspondiente compuesto desprotegido donde  $P^1$  es hidrógeno o su sal farmacéuticamente aceptable, que están incluidos en el alcance del compuesto (I) de la presente invención.

30 Además, el presente compuesto obtenido anteriormente puede modificarse químicamente de manera adicional para sintetizar otro compuesto. Además, cuando hay un grupo funcional reactivo (por ejemplo: OH, COOH, NH<sub>2</sub>) en una parte lateral de la cadena, etc., en la anterior reacción, el grupo puede protegerse antes de la reacción y puede desprotegerse después de la reacción, si se desea.

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

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

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

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

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

La dosis de la presente invención es diferente dependiendo del método de administración, de la edad, del peso y del estado del paciente y del tipo de enfermedad y, normalmente, en el caso de la administración oral, se pueden administrar aproximadamente de 0,05 mg a 3,000 mg, preferentemente, aproximadamente de 0,1 mg a 1,000 mg por adulto al día, si es necesario, dividiendo la dosis. Además, en el caso de la administración parenteral, se pueden administrar aproximadamente de 0,01 mg a 1,000 mg, preferentemente, aproximadamente de 0,05 mg a 500 mg por adulto al día.

A continuación se muestran ejemplos. Los ejemplos correspondientes a compuestos que ya no se reivindican se incluyen como ejemplos de referencia.

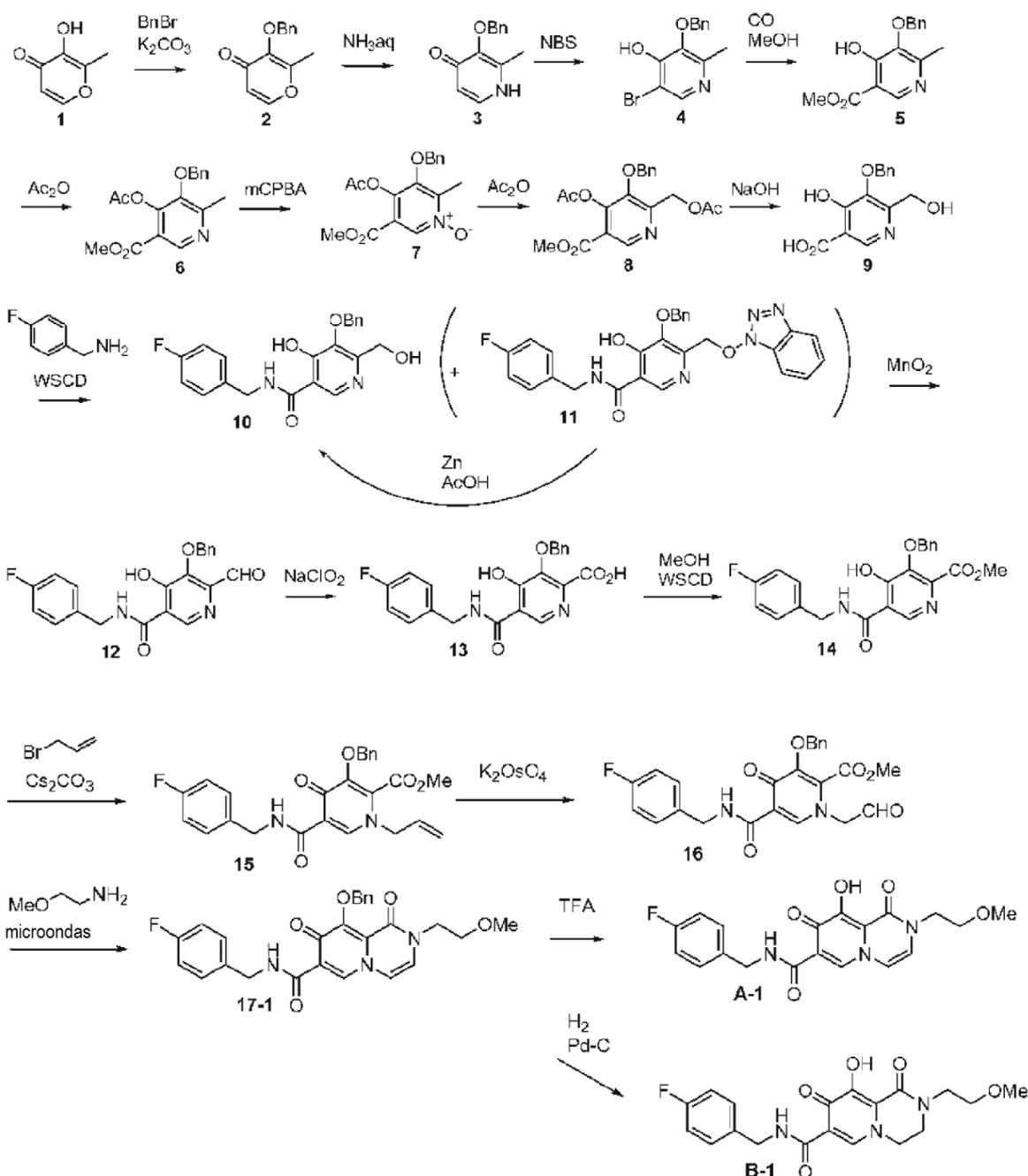
Ejemplo A-1)

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

Ejemplo B-1)

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

[Fórmula química 52]



5

10

15

1,080 mmol). Se añadió cloroformo a la solución de reacción, se extrajo esta y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron alcohol isopropílico y dietiléter al residuo, y se filtraron los cristales precipitados, obteniéndose 3-benciloxi-2-metil-1H-piridin-4-ona 3 (69,1 g, 43 %) en forma de un cristal de color amarillo claro.

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

3) Se suspendió el compuesto anterior 3 (129 g, 599 mmol) en acetonitrilo (1,300 ml) y se añadió imida de ácido *N*-bromosuccínico (117 g, 659 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se filtraron los cristales precipitados y se lavaron con acetonitrilo y dietiléter, obteniéndose 3-benciloxi-5-bromo-2-metil-piridin-4-ol 4 (154 g, 88 %) en forma de un cristal incoloro.

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

4) A una solución del compuesto 4 (88 g, 300 mmol), acetato de paladio (13,4 g, 60 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfin)propano (30,8 g, 516 mmol) en dimetilformamida (660 ml), se le añadieron metanol (264 ml) y trietilamina (210 ml, 1,5 mol) a temperatura ambiente. Se reemplazó el interior de una cuba de reacción por monóxido de carbono y se agitó el material a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agitó a 80 grados durante 18 horas. Se agitó un recipiente al que se habían añadido acetato de etilo (1,500 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1.500 ml) y agua (1.500 ml) bajo refrigeración con hielo, y se añadió a ello la solución de reacción. Se filtraron los precipitados y se lavaron con agua (300 ml), acetato de etilo (300 ml) y dietiléter (300 ml), obteniéndose metiléster de ácido 5-benciloxi-4-hidroxi-6-metil-nicotínico 5 (44,9 g, 55 %) en forma de un cristal incoloro.

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

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

RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,29 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,98 (2H, s), 7,36-7,41 (5H, m), 8,85 (1H, s).

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

RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,30 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,37-7,39 (5H, m), 8,70 (1H, s).

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

RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,07 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,35-7,41 (5H, m), 8,94 (1H, s).

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

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

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



16) Al compuesto 17-1 (140 mg, 0,293 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml) bajo refrigeración con hielo y se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida, y esto se diluyó con cloroformo y se añadió a agua con hielo. Se lavó esto con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %

y agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida, y se recristalizó el residuo con cloruro de metileno-etanol, obteniéndose el ejemplo A-1 (89 mg, 79 %) en forma de un cristal amarillo. Punto de fusión: 223-224 °C.

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,25 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,92 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,87 (1H, d, 6,3 Hz), 7,14 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,77 (1H, s), 10,56 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,00 (1H, sa).

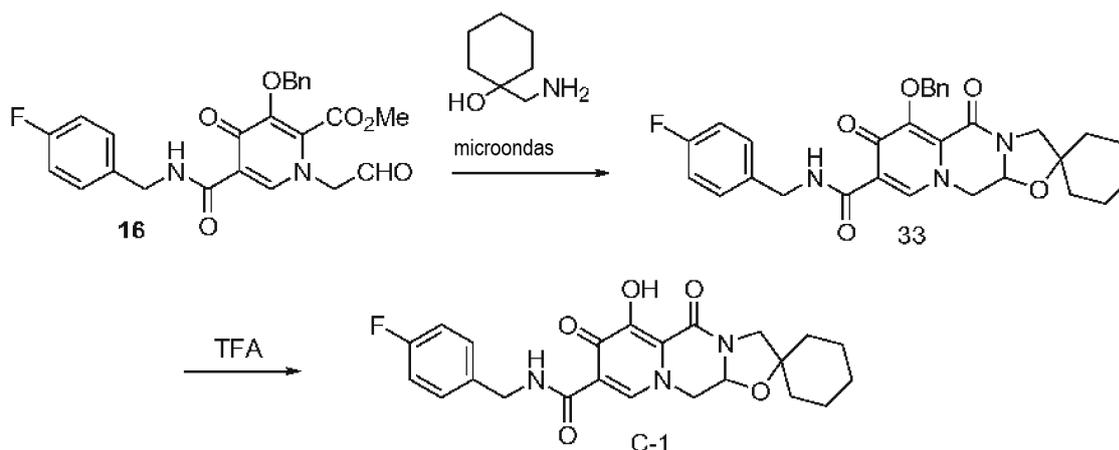
17) El compuesto 17-1 (157 mg, 0,329 mmol) se disolvió en dimetilformamida (18 ml) y metanol (1 ml), se añadió polvo de paladio al 10 %-carbono (31 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas en atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, este se filtró de nuevo con Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar con cloruro de metileno-metanol para obtener el ejemplo B-1 (66 mg, 52 %), en forma de un cristal de color pardo.

Punto de fusión: 197-199 °C.

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,27 (3H, s), 3,55 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,68 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,79 (2H, s), 4,36 (2H, S), 4,51 (2H, d, J=5,7 Hz), 7,15 (2H, t, J=8,7 Hz), 7,32-7,37 (2H, m), 8,38 (1H, s), 10,46 (1H, t, J=5,4 Hz), 12,41 (1H, s).

#### Ejemplo de referencia C-1

[Fórmula química 55]



1) Se sintetizó un compuesto 33 usando hidroxietilamina de 1-aminometilciclopentanol de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto 17-1. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,80 (10H, m), 3,47 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,61 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,80-3,95 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 14,7; 3,0 Hz), 4,60 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,17-5,23 (2H, m), 5,39 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,95-7,10 (2H, m), 7,20-7,40 (5H, m), 7,58 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,41 (1H, s), 10,40 (1H, s).

2) Se sintetizó un compuesto 33-2 usando hidroxietilamina de acuerdo con el método similar.

Compuesto 33-2) 4-fluorobencilamida de ácido 5-benciloxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1-oxa-3a,8a-diazaciclopenta[b]naftalen-7-carboxílico

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,48-3,58 (1H, m), 3,73-3,86 (1H, m), 3,97-4,10 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,46-4,60 (2H, m), 4,85 (1H, dd, J = 12,3; 3,5 Hz), 5,40 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 10,2; 3,2 Hz), 7,10-7,20 (2H, m), 7,23-7,40 (5H, m), 7,50-7,73 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,22 (1H, m).

3) Se sintetizó el ejemplo C-1 usando un compuesto 33, de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo A-1.

Punto de fusión: > 300 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>4</sub>) δ: 1,10-1,60 (10H, m), 3,25 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,37 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,76 (1H, t, J = 10,5 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 12,2; 3,8 Hz), 5,22 (1H, dd, J = 3,8; 10,4 Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,10-7,15 (2H, m), 8,25 (1H, s), 10,10 (1H, sa), 11,32 (1H, sa).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el método similar.

## Ejemplo C-2)

4 fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1-oxa-3a,8a-diaza-ciclopenta[b]naftalen-7-carboxílico

5 Punto de fusión: 272-274 °C  
 RNM de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,59-3,67 (1H, m), 3,72-3,81 (1H, m), 3,98-4,10 (2H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 4,52 (2H, d, J=7,2 Hz), 4,92 (1H, dd, J=12,3, 12,3 Hz), 5,27 (1H, dd, J=3,6, 9,9 Hz), 7,11-7,20 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,49 (1H, s), 10,32 (1H, t, J=5,6 Hz), 11,53 (1H, s).

## 10 Ejemplo C-3)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diazaantracen-7-carboxílico

15 Punto de fusión: 259 °C  
 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,60-1,67 (1H, m), 1,72-1,85 (1H, m), 3,25 (1H, td, J=12,8, 3,5 Hz), 3,86-3,93 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J=11,4, 4,2 Hz), 4,44-4,57 (5H, m), 5,28 (1H, t, J=3,8 Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,51 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,47 (1H, s).

## 20 Ejemplo C-4)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isopropil-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-1,3a,8a-triaza-ciclopenta[b]naftalen-7-carboxílico

25 Punto de fusión: 232-234 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,03 (3H, d, 6,6 Hz), 1,14 (3H, d, 6,6 Hz), 2,79-3,66 (5H, m), 3,82 (1H, t, 10,8 Hz), 4,51 (3H, m), 4,90 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0 Hz), 7,34 (2H, m), 8,45 (1H, s), 10,39 (1H, t, 5,4 Hz), 11,60 (1H, s).

## 30 Ejemplo C-5)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-1,3a,8a-triaza-ciclopenta[b]naftalen-7-carboxílico

35 Punto de fusión: 256-258 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,00-3,55 (5H, m), 3,96 (1H, t, 11,4 Hz), 4,52 (2H, d, 11,7 Hz), 4,76 (2H, m), 7,16 (2H, t, 8,7 Hz), 7,35 (2H, m), 8,48 (1H, s), 10,42 (1H, t, 5,4 Hz), 11,91 (1H, s).

## 40 Ejemplo C-6)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

45 Punto de fusión: 255 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,60 (1H, s), 2,75-3,16 (4H, m), 4,52 (2H, d, 6,0 Hz), 4,13-4,68 (4H, m), 7,16 (2H, 9,0 Hz, t), 7,34 (2H, m), 10,42 (1H, s), 10,44 (1H, 6,0 Hz, t), 12,81 (1H, s).

## Ejemplo C-7)

50 4-fluorobencilamida de ácido 1-(2-dietilamino-etil)-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-1,3a,8a-triaza-ciclopenta[b]naftalen-7-carboxílico

Punto de fusión: 186-187 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,97 (6H, t, 7,2 Hz), 2,42-2,91 (10H, m), 3,44-3,87 (5H, m), 4,23 (1H, m), 4,51 (2H, d, 5,7 Hz), 5,00 (1H, m), 7,16 (2H, t, 9,0 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,39 (1H, t, 5,7 Hz), 11,81 (1H, s).

## Ejemplo C-8)

60 4-fluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-2,11-dioxo-2,5,5a,7,8,9,10,11-octahidro-6-oxa-4a,10a-diaza-ciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

Punto de fusión: 242-244 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,40-2,00 (4H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,66-3,77 (2H, m), 4,14-4,23 (1H, m), 4,38-4,41 (1H, m), 4,52 (2H, d, 6,3 Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 5,34 (1H, bs a), 7,15 (2H, t, 9,0 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,39 (1H, bs a), 12,14 (1H, s).

65

## Ejemplo C-9)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-hidroxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

5 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,58-1,80 (1H, m), 2,70-3,60 (7H, m), 4,40-4,54 (6H, m), 4,77-4,82 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0 Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,43 (1H, bs a), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo C-10)

4-fluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[*b*]naftalen-3-carboxílico

Punto de fusión: 256 °C

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,47-1,77 (4H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,26-4,40 (2H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 7,15 (2H, t, 8,8 Hz), 7,33-7,36 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,46 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,68 (1H, s).

## Ejemplo C-11)

20 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

Punto de fusión: 147 °C

25 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,56-1,74 (2H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,66-3,10 (4H, m), 3,18 (3H, s), 3,41-3,39 (2H, m), 4,37-4,52 (5H, m), 4,73-4,80 (1H, m), 7,15 (2H, t, 8,8 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,56 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,62 (1H, s).

## Ejemplo C-12)

30 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-isopropoxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

Punto de fusión: 151 °C

35 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,02 (6H, dd, J=4,0, 6,0 Hz), 1,56-1,67 (2H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,74-3,04 (4H, m), 3,18 (3H, s), 3,41-3,52 (3H, m), 4,41-4,59 (5H, m), 4,79-4,83 (1H, m), 7,15 (2H, t, 8,8 Hz), 7,34-7,36 (2H, m), 8,58 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,56 (1H, s).

## Ejemplo C-13)

40 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-3,3-dimetil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

Punto de fusión: 275-277 °C

45 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,97 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,00-3,18 (3H, m), 4,45-4,56 (5H, m), 5,16 (1H, s), 7,15 (2H, t, J=9 Hz), 7,35 (2H, dd, J=5,4 Hz, 8,7 Hz), 8,51 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=5,7 Hz), 12,4 (1H, s).

## Ejemplo C-14)

50 4-fluorobencilamida de ácido 1-ciclohexil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

Punto de fusión: 275-277 °C

55 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,22-1,70 (2H, m), 2,50-3,02 (3H, m), 4,45 (4H, m), 4,52 (2H, s), 4,78 (1H, d, J=13,2 Hz), 7,16 (2H, t, J=8,7 Hz), 7,35 (2H, dd, J=5,7 Hz, 8,4 Hz), 8,62 (1H, s), 10,52 (1H, s), 12,55 (1H, s).

## Ejemplo C-15)

60 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isopropil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

Punto de fusión: 220 °C

65 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,94 (6H, d, J=9,6 Hz), 1,53-1,67 (2H, m), 2,92-3,30 (3H, m), 4,32-4,40 (4H, m), 4,52 (2H, d, J=5,7 Hz), 4,89 (1H, d, J=14,1 Hz), 7,16 (2H, t, J=9,0 Hz), 7,35 (2H, dd, J=6,3 Hz, 9,0 Hz), 8,61 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,55 (1H, s).

## Ejemplo C-16)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-3,3-dimetil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 5 Punto de fusión: 280 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,87 (3H, s), 0,93 (3H, s), 2,59-3,15 (6H, m), 4,09-4,57 (6H, m), 7,14 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,34 (2H, dd, J=5,4 Hz, 8,4 Hz), 8,42 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,77 (1H, s).

## 10 Ejemplo C-17)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 15 Punto de fusión: 140 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,60 (2H, m), 2,91-3,62 (13H, m), 4,41 (2H, m), 4,51 (2H, d, J=4,8 Hz), 4,80 (2H, m), 7,15 (2H, t, J=8,7 Hz), 7,34 (2H, m), 8,44 (1H, s), 10,43 (1H, s), 12,54 (1H, s).

## Ejemplo C-18

- 20 4-fluorobencilamida de ácido 1-(3-acetilamino-propil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- Punto de fusión: 177-178 °C  
 25 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,74 (3H, s), 1,49-2,98 (9H, m), 3,60 (1H, s), 4,25-4,65 (7H, m), 7,14 (2H, t, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, m), 7,71 (1H, s), 8,26 (1H, s), 10,60 (1H, s).

## Ejemplo C-19)

- 30 4-fluorobencilamida de ácido 1-dimetilcarbamoilmetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- Punto de fusión: 190 °C  
 35 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,60 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,90-3,59 (5H, s), 4,40 (2H, m), 4,51 (2H, d, 5,7 Hz), 4,80 (1H, d, d=14,4 Hz), 4,98 (1H, s), 7,16 (2H, t, J=8,4 Hz), 7,34 (2H, m), 8,54 (1H, s), 10,42 (1H, s).

## Ejemplo C-20)

- 40 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(3-metanosulfonilamino-propil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- Punto de fusión: 176 °C  
 45 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,54-1,75 (4H, m), 2,80 (3H, s), 2,30-3,04 (8H, m), 4,45 (2H, m), 4,52 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,75 (1H, d, J=13,2 Hz), 6,91 (1H, t, J=5,6 Hz), 7,16 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,36 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=5,6 Hz), 12,58 (1H, s).

## Ejemplo C-21)

- 50 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-dizazaantracen-7-carboxílico

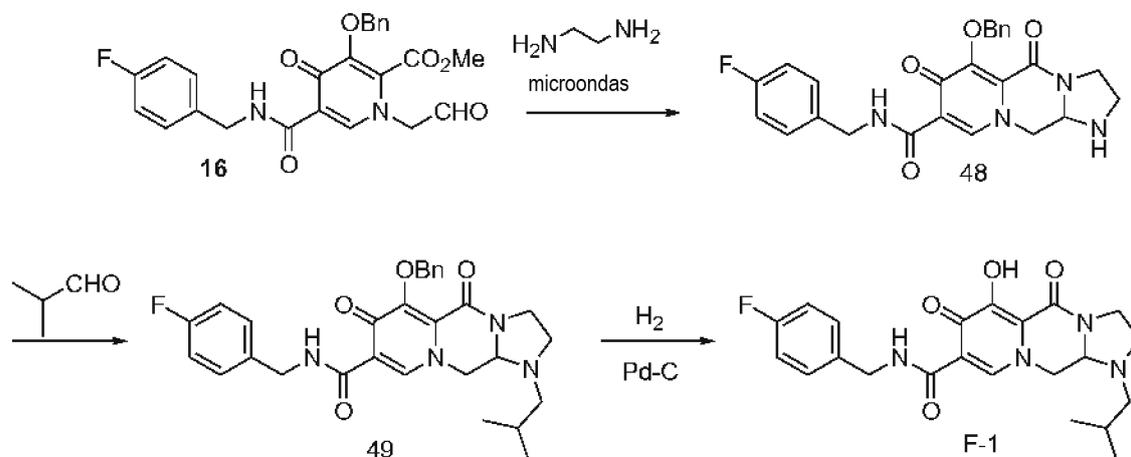
- RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,55-1,78 (2H, m), 3,11 (1H, td, J = 12,9; 3,7 Hz), 3,89-4,00 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 13,8; 3,9 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 13,8; 3,9 Hz), 4,60 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,71 (1H, ddd, J = 13,5; 4,8; 1,8 Hz), 5,08 (1H, t, J = 3,9 Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 8,32 (1H, s), 10,41 (1H, sa), 12,41 (1H, sa).

- 55 Ejemplo F-1)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isobutil-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-1,3a,8a-triazaciclopenta[b]naftalen-7-carboxílico

60

[Fórmula química 59]



5 1) De acuerdo con el método para sintetizar un compuesto 17-1, se obtuvo el producto en bruto purificado (503 mg) de un compuesto 48 con un rendimiento del 82 % a partir de un compuesto 16 (600 mg).

10 2) A una solución de un compuesto 48 (100 mg, 0,22 mmol), isobutilaldehído (39 ml, 0,432 mmol) y ácido acético (25 ml, 0,432 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (92 mg, 0,432 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Además, se añadieron isobutilaldehído (20 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (46 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, esta se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después del secado, el disolvente se destiló a presión reducida y este se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtuvo un compuesto 49 (87 mg) en forma de un cristal incoloro con un rendimiento del 78 %. RMN de  $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,96 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,97 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,72-1,86 (1H, m), 2,25-2,41 (2H, m), 2,47-2,58 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J=9,9, 2,7 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J=15,3, 5,1 Hz), 4,64 (1H, dd, J=14,7, 5,1 Hz), 5,20 (1H, d, J=9,9 Hz), 5,38 (1H, d, J=9,9 Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,28-7,36 (5H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 8,40 (1H, s), 10,44 (1H, s a).

20 3) De acuerdo con el método de una etapa 17) del ejemplo B-1, se obtuvo un compuesto F-1 (43 mg) con un rendimiento del 64 % a partir de un compuesto 49 (81 mg).  
 25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0,90 (3H, d, J=6,4 Hz), 0,91 (3H, d, J=6,0 Hz), 1,75-1,84 (1H, m), 2,24-2,39 (1H, m), 2,39-2,54 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 4,19-4,23 (1H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,94-4,99 (1H, m), 7,12-7,20 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,45 (1H, s), 10,37 (1H, t, J=2,0 Hz), 11,74 (1H, s).

De acuerdo con la misma forma que la del ejemplo F-1, se sintetizaron los siguientes compuestos ejemplo F-2 a F-63.

30 Ejemplo F-2)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isobutil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazantracen-7-carboxílico

35 Punto de fusión: 146-148 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0,63 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,79 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,56-1,66 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,94-1,99 (1H, m), 2,41-2,54 (2H, m), 2,96-3,06 (2H, m), 4,41-4,59 (5H, m), 4,76-4,81 (1H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, d, J=5,8 Hz), 12,56 (1H, s).

40 Ejemplo F-3)

4-fluorobencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazantracen-7-carboxílico

45 Punto de fusión: 182-184 °C

RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0,06 (2H, m), 0,43 (2H, d, 8,4 Hz), 0,80 (1H, m), 1,66 (2H, m), 2,28-3,30 (4H, m), 4,40-4,50 (4H, m), 4,52 (2H, d, 6,0 Hz), 4,78 (2H, m), 7,15 (2H, t, 8,7 Hz), 7,34 (2H, m), 8,55 (1H, s), 10,47 (1H, s), 12,55 (1H, s).

## Ejemplo F-4)

4-fluorobencilamida de ácido 1-ciclopentilmetil-5-hidroxi-6,1-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 5 Punto de fusión: 184-185 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,88-2,10 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,95-3,28 (2H, m), 4,38-4,53 (6H, m), 4,82 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0 Hz), 7,34 (2H, m), 8,57 (1H, s), 10,42 (1H, s), 12,45 (1H, s).

## 10 Ejemplo F-5)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(4-metilsulfanilbencil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 15 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,51-1,56 (1H, m), 1,69-1,74 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,55-2,62 (1H, m), 2,80-2,84 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,93 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,45-4,53 (4H, m), 4,58 (1H, s), 4,83 (1H, d, J=15,2 Hz), 7,11-7,19 (6H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 8,34 (1H, s), 10,38 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,58 (1H, s).

## Ejemplo F-6)

- 20 4-fluorobencilamida de ácido 1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 25 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,56-1,59 (2H, m), 1,88 (3H, s), 2,37-2,45 (1H, m), 2,76-2,80 (1H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,87 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,40-4,55 (5H, m), 4,97 (1H, d, J=14,4 Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,56 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,46 (1H, s).

## Ejemplo F-7)

- 30 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 35 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,52-1,57 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,36 (1H, d, J=14,0 Hz), 3,61 (3H, s), 3,91 (1H, d, J=14,0 Hz), 4,45-4,52 (4H, m), 4,58 (1H, s), 4,76 (1H, d, J=14,8 Hz), 6,68-6,73 (2H, m), 6,77 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,13-7,19 (3H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,17 (1H, s), 10,38 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo F-8)

- 40 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(4-metanesulfonilbencil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 45 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,54-1,58 (1H, m), 1,74-1,80 (1H, m), 2,67-1,74 (1H, m), 2,83-2,87 (1H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,52 (1H, d, J=14,8 Hz), 4,09 (1H, d, J=14,8 Hz), 4,46-4,52 (4H, m), 4,67 (1H, s), 4,73 (1H, d, J=14,8 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,46 (2H, m), 7,80 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,17 (1H, s), 10,37 (1H, t, J=5,8 Hz), 12,59 (1H, s).

## Ejemplo F-9)

- 50 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 55 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,51-1,56 (1H, m), 1,71-1,77 (1H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,38 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,78 (3H, s), 3,87 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,45-4,52 (4H, m), 4,60 (1H, s), 4,82 (1H, d, J=13,6 Hz), 6,71 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,98 (1H, s), 8,30 (1H, s), 10,37 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,58 (1H, s).

## Ejemplo F-10)

- 60 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isobutil-3,3-dimetil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 65 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,64 (3H, d, J=6,4 Hz), 0,82 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,90 (3H, s), 0,91 (3H, s), 1,59-1,67 (1H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,11-2,15 (1H, m), 2,51-2,57 (1H, m), 2,67 (1H, d, J=12,0 Hz), 2,77 (1H, d, J=12,8 Hz), 4,13 (1H, s), 4,21 (1H, d, J=12,8 Hz), 4,47-4,59 (3H, s), 4,80 (1H, dd, J=14,4, 2,8 Hz), 7,14-7,19 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 8,66 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,44 (1H, s).

## Ejemplo F-11)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1,3,3-trimetil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

5 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,89 (6H, s), 2,14-2,18 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,54-2,58 (1H, m), 2,74-2,78 (1H, s), 3,88 (1H, s), 4,21 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,45-4,53 (3H, m), 4,72-4,76 (1H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,64 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,46 (1H, s).

## 10 Ejemplo F-12)

Etiléster de ácido 4-[7-(4-fluorobencilcarbamoil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1,4a,8a-triazaantracén-1-il]butanoico

15 (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,70-1,79 (1H, m), 1,86-2,00 (1H, m), 2,17-2,34 (2H, m), 2,46-2,57 (1H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 4,13 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,27-4,34 (2H, m), 4,57-4,63 (3H, m), 4,66-4,73 (1H, m), 6,95-7,03 (2H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 8,36 (1H, s), 10,48 (1H, t, J=4,8 Hz), 12,50 (1H, s).

## Ejemplo F-13)

20 4-fluorobencilamida de ácido 1-(3-dimetilcarbamoilpropil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

25 (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,62-1,82 (3H, m), 1,83-2,00 (1H, m), 2,10-2,35 (2H, m), 2,57-2,65 (2H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,07-3,14 (1H, m), 4,23-4,30 (2H, m), 4,60 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,68 (1H, dd, J=13,2, 4,5 Hz), 5,12 (1H, d, J=12,6 Hz), 6,95-7,02 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,42 (1H, s), 10,54 (1H, t, J=5,4 Hz), 12,51 (1H, s).

## Ejemplo F-14)

30 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(4-morfolin-4-il-4-oxobutil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

35 (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,61-1,83 (3H, m), 1,84-2,00 (1H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,09-3,15 (1H, m), 3,37 (2H, t, J=4,8 Hz), 3,61-3,66 (6H, m), 4,26-4,32 (2H, m), 4,59 (2H, d, J=5,7 Hz), 4,68 (1H, dd, J=13,2, 4,5 Hz), 4,95-5,01 (1H, m), 6,95-7,03 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,40 (1H, s), 10,52 (1H, t, J=5,7 Hz), 12,51 (1H, s).

## Ejemplo F-15)

40 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

Punto de fusión: 252-253 °C

45 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,56-1,75 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 4,17 (1H, bs a), 4,39-4,42 (2H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,74-4,78 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,54 (1H, s).

## Ejemplo F-16)

50 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

Punto de fusión: 242-243 °C

55 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,52-1,73 (2H, m), 2,59-2,62 (1H, m), 2,87-3,03 (2H, m), 3,52 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,90 (1H, d, J=14,4 Hz), 4,40-4,56 (5H, m), 4,83-4,90 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,28-7,37 (3H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 8,46 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,58 (1H, s).

## Ejemplo F-17)

60 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

Punto de fusión 214-215 °C

65 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,54-1,72 (2H, m), 2,75-2,81 (1H, m), 2,95-3,07 (2H, m), 3,80 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,37 (1H, d, J=16,4 Hz), 4,44-4,51 (4H, m), 4,69 (1H, bs a), 4,89-4,93 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=3,2 Hz), 7,69 (1H, d, J=3,2 Hz), 8,37 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,50 (1H, s).

## Ejemplo F-18)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-(3-metilsulfanil-propil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 5 Punto de fusión: 162-164 °C  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,50-1,82 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,32-2,44 (3H, m), 2,60-2,82 (2H, m), 3,00-3,14 (2H, m), 4,37-4,59 (5H, m), 4,75-4,79 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,35 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,57 (1H, s).

## 10 Ejemplo F-19)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-piridin-4-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 15 Punto de fusión: 180-183 °C  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,52-1,76 (2H, m), 2,62-2,80 (2H, m), 3,01-3,07 (1H, m), 3,42 (1H, d, J=15,2 Hz), 4,05 (1H, d, J=15,2 Hz), 4,49-4,50 (4H, m), 4,64 (1H, bs a), 4,78-4,81 (1H, m), 7,12-7,21 (4H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,42 (2H, d, J=4,4 Hz), 10,39 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,55 (1H, s).

## 20 Ejemplo F-20)

4-fluorobencilamida de ácido 1-ciclohexilmetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 25 Punto de fusión: 201-202 °C  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,56-0,59 (1H, m), 0,87-0,84 (1H, m), 1,02-1,13 (3H, m), 1,23-1,29 (1H, m), 1,49-1,70 (6H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,52-2,55 (1H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 4,40-4,43 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,73-4,77 (1H, m), 7,12-7,16 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,59 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=5,2 Hz), 12,58 (1H, s).

## 30 Ejemplo F-21)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 35 Punto de fusión: 216-219 °C  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,52-1,76 (2H, m), 2,66-2,80 (1H, m), 2,90-3,07 (2H, m), 3,67 (1H, d, J=15,2 Hz), 4,01 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,37-4,97 (4H, m), 4,62 (1H, bs a), 4,85-4,88 (1H, m), 7,07-7,25 (4H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,45 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,57 (1H, s).

## 40 Ejemplo F-22)

4-fluorobencilamida de ácido 1-(2-etil-butil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 45 Punto de fusión: 137-140 °C  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,62 (3H, t, J=7,2 Hz), 0,77 (3H, t, J=7,2 Hz), 0,99-1,30 (5H, m), 1,57-1,71 (2H, m), 1,97-2,02 (1H, m), 2,44-2,58 (2H, m), 3,02-3,32 (2H, m), 4,34-4,57 (5H, m), 4,78-4,82 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=5,2 Hz), 12,54 (1H, s).

## 50 Ejemplo F-23)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracén-7-carboxílico

- 55 Punto de fusión: 254-256 °C  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,55-1,68 (2H, m), 2,28-2,39 (8H, m), 2,59-2,65 (1H, m), 2,82-3,09 (3H, m), 3,33-3,58 (5H, m), 4,34-4,50 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=5,2 Hz), 4,79-4,84 (1H, m), 7,12-7,17 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,45 (1H, t, J=5,2 Hz), 12,55 (1H, s).

## 60 Ejemplo F-24)

4-fluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-6-metil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

- 65 Punto de fusión: 255 °C  
(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,48-1,55 (1H, m), 1,67-1,80 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,75-2,80 (2H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 4,07-4,09 (1H,

m), 4,36-4,40 (1H, m), 4,45-4,59 (3H, m), 4,68-4,69 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,42 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,42 (1H, s).

Ejemplo F-25)

5 4-fluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-6-isobutil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

Punto de fusión: 221-223 °C

10 DMSO-d<sub>6</sub>δ: 0,81 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,84 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,45-1,78 (5H, m), 2,36-2,54 (2H, m), 2,27-2,93 (2H, m), 3,17-3,23 (1H, m), 4,03-4,06 (1H, m), 4,32-4,56 (4H, m), 4,82-4,85 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 8,48 (1H, s), 10,42 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,53 (1H, s).

Ejemplo F-26)

15 4-fluorobencilamida de ácido 6-ciclopropilmetil-1-hidroxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

Punto de fusión: 213 °C

20 DMSO-d<sub>6</sub>δ: 0,15-0,26 (2H, m), 0,46-0,48 (2H, m), 0,86-1,06 (1H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 2,45-2,65 (1H, m), 2,68-2,83 (1H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,17-3,26 (1H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 4,43-4,45 (2H, m), 4,54 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,89-4,91 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,47 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,52 (1H, s).

Ejemplo F-27)

25 4-fluorobencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazantracén-7-carboxílico

Punto de fusión: 193-197 °C

30 DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1,67 (2H, m), 2,61 (1H, s), 2,93 (2H, m), 3,75 (1H, d, J=14,8 Hz), 3,84 (1H, d, J=14,8 Hz), 4,34-4,47 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,96 (1H, d, J=14,8 Hz), 6,36 (2H, s), 7,16 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,35 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,97 (1H, s), 10,43 (1H, s), 12,51 (1H, s).

Ejemplo F-28)

35 4-fluorobencilamida de ácido 1-(4-dimetilamino-bencil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazantracén-7-carboxílico

Punto de fusión: 221-223 °C

40 DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1,55-1,99 (2H, m), 2,87 (6H, s), 2,87-3,06 (4H, m), 3,80 (1H, d, J=14,0 Hz), 4,50 (5H, m), 4,83 (1H, d, J=14,0 Hz), 6,58 (2H, d, J=9,6 Hz), 6,98 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,15 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,35 (2H, m), 8,31 (1H, s), 10,39 (1H, s), 12,58 (1H, s).

Ejemplo F-29)

45 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-(4-trifluorometil-bencil)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazantracén-7-carboxílico

Punto de fusión: 273-277 °C

50 DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1,52-1,70 (2H, m), 2,63-3,04 (3H, m), 3,50 (1H, d, J=14,8 Hz), 4,10 (1H, d, J=14,8 Hz), 4,54 (5H, m), 4,79 (1H, d, J=14,8 Hz), 7,14 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,33 (2H, m), 7,55 (2H, d, J=6,8 Hz), 7,61 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,22 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,56 (1H, s).

Ejemplo F-30)

55 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-piridin-3-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazantracén-7-carboxílico

Punto de fusión: 210-212 °C

60 DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1,51-1,76 (2H, m), 2,63 (1H, t, J=12,8 Hz), 2,80 (1H, d, J=12,0 Hz), 3,07 (1H, t, J=12,8 Hz), 3,44 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,00 (1H, d, 14,0 Hz), 4,47 (4H, m), 4,62 (1H, s), 4,84 (1H, d, J=14,0 Hz), 7,16 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,33 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,30 (1H, s), 8,45 (2H, s), 10,41 (1H, s), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo F-31)

4-fluorobencilamida de ácido 1-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 5 Punto de fusión: 213-215 °C  
 DMSO-d<sub>6</sub>δ: 1,58 (2H, 2H), 2,55-3,09 (3H, m), 3,45 (1H, d, J=12,4 Hz), 4,16 (1H, d, J=12,4 Hz), 4,40-4,58 (4H, m), 5,12 (1H, d, J=14,4 Hz), 7,15-7,38 (7H, m), 8,66 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,4 Hz), 12,46 (1H, s).

## 10 Ejemplo F-32)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 15 Punto de fusión: 191-193 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,50-1,77 (2H, m), 2,58-3,06 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,88 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,41-4,55 (4H, m), 4,80 (2H, d, J=14,4 Hz), 6,80 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,09 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,15 (2H, t, J=8,8 Hz), 7,35 (2H, m), 8,28 (1H, s), 10,48 (1H, s), 12,58 (1H, s).

## 20 Ejemplo F-33)

4-fluorobencilamida de ácido 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 25 Punto de fusión: 275-277 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,58-1,88 (2H, m), 2,51-3,14 (3H, m), 3,33-4,10 (3H, m), 4,51 (2H, m), 4,73 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,34 (2H, m), 7,82-7,93 (4H, m), 10,31 (1H, s), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo F-34)

- 30 4-fluorobencilamida de ácido 1-(4-dietilamino-bencil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 35 Punto de fusión: 182 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,04 (6H, t, J=6,8 Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 2,55-3,05 (3H, m), 3,26 (4H, q, J=7,2 Hz), 3,80 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,44-4,57 (4H, m), 4,91 (1H, d, J=12,4 Hz), 6,52 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,94 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,15 (2H, t, J=8,4 Hz), 7,35 (2H, m), 8,46 (1H, s), 10,41 (1H, s), 12,60 (1H, s).

## Ejemplo F-35)

- 40 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-((E)-2-metil-but-2-enil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 45 Punto de fusión: 175-177 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,35 (3H, s), 1,51 (3H, d, J=6,0 Hz), 1,52-1,69 (3H, m), 2,60-3,15 (3H, m), 4,31-4,52 (5H, m), 4,67-4,76 (1H, m), 5,30-5,40 (1H, m), 7,15 (2H, t, J=8,4 Hz), 7,28-43 (2H, m), 8,46 (1H, s), 10,39 (1H, bs a), 12,60 (1H, s).

## Ejemplo F-36)

- 50 4-fluorobencilamida de ácido 1-(3-dimetilamino-2-metil-propil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 55 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,63-0,68 (2H, m), 1,57-1,82 (3H, m), 2,11-2,49 (10H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 4,41-4,54 (5H, m), 4,73-4,80 (1H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 8,58 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo F-37)

- 60 4-fluorobencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

- 65 Punto de fusión: 175-177 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,19-1,36 (2H, m), 1,57-1,70 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,51-2,69 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 4,42-4,54 (5H, m), 4,78 (1H, d, J=14,0 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 8,63 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,56 (1H, s).

## Ejemplo F-38)

4-fluorobencilamida de ácido 1-etil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

5 Punto de fusión: 221 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,94 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,56-1,71 (2H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,59-2,76 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 4,40-4,44 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,77-4,82 (1H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 8,62 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,59 (1H, s).

## Ejemplo F-39)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-(2-oxo-propil)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

15 Punto de fusión: 244-246 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,54-1,61 (1H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,50-2,56 (1H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,38-4,45 (2H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,76 (1H, d, J=14,4 Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,54 (1H, s).

## Ejemplo F-40)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

25 Punto de fusión: 220 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,53-1,62 (2H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,64-2,78 (2H, m), 2,96-3,04 (2H, m), 4,42-4,49 (2H, m), 4,53 (2H, d, J=5,2 Hz), 4,74 (1H, d, J=12,8 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo F-41)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(3-metil-butil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

35 Punto de fusión: 151 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,78 (6H, dd, J=7,6, 16,2 Hz), 1,21-1,28 (2H, m), 1,41-1,48 (1H, m), 1,56-1,71 (2H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,51-2,59 (1H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,96-3,05 (2H, m), 4,41-4,55 (5H, m), 4,80 (1H, d, J=13,2 Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,64 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo F-42)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isobutil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

45 Punto de fusión: 180-182 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,62 (3H, d, J=6,0 Hz), 0,78 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,55-1,69 (3H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 4,39-4,46 (3H, m), 4,59-4,64 (2H, m), 4,75-4,81 (1H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,27-7,34 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 8,59 (1H, s), 10,44 (1H, s), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo F-43)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

55 Punto de fusión: 189-192 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,00-0,10 (2H, m), 0,35-0,41 (2H, m), 0,70-0,77 (1H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 2,67-2,85 (1H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 4,30-4,41 (2H, m), 4,48-4,52 (2H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,36-7,40 (1H, m), 8,52 (1H, s), 10,30 (1H, s), 12,26 (1H, s).

## Ejemplo F-44)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

65

Punto de fusión: 190-192 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,56-1,68 (2H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 3,80 (2H, dd, J=18,4, 33,2 Hz), 4,37-4,51 (3H, m), 4,62 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,97 (1H, d, J=15,2 Hz), 6,39 (2H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,58 (1H, s), 8,64 (1H, s), 10,45 (1H, t, J=6,0 Hz), s).

5

Ejemplo F-45)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

10

Punto de fusión: 217-219 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,59-1,74 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,90 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,36 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,45-4,69 (5H, m), 4,89 (1H, d, J=14,8 Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=3,2 Hz), 7,68 (1H, d, J=3,2 Hz), 8,34 (1H, s), 10,40 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,52 (1H, s).

15

Ejemplo F-46)

3-cloro-2-fluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

20

Punto de fusión: 190-193 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,54-1,61 (1H, m), 1,69-1,75 (1H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 2,91-3,08 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=14,4 Hz), 4,02 (1H, d, J=14,8 Hz), 4,40-4,67 (5H, m), 4,85 (1H, d, J=12,4 Hz), 7,16-7,35 (3H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,61-7,69 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,43-8,47 (1H, m), 10,41 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,58 (1H, s).

25

Ejemplo F-47)

2,4-difluoro-bencilamida de ácido 5-hidroxi-1-isobutil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

30

Punto de fusión: 194 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,62 (3H, d, J=6,4 Hz), 0,78 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,55-1,69 (3H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 4,39-4,46 (3H, m), 4,50-4,59 (2H, m), 4,77 (1H, d, J=14,4 Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 8,59 (1H, s), 10,39 (1H, s), 12,56 (1H, s).

35

Ejemplo F-48)

2,4-difluoro-bencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

40

Punto de fusión: 169-171 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,00-0,10 (2H, m), 0,42-0,44 (2H, m), 0,77-0,81 (1H, m), 1,59-1,74 (2H, m), 2,27-2,32 (1H, m), 2,62-2,72 (1H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 4,30-4,58 (5H, m), 4,69 (1H, d, J=14,8 Hz), 7,03-7,11 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 8,62 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,57 (1H, s)

45

Ejemplo F-49)

2,4-difluoro-bencilamida de ácido 1-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

50

Punto de fusión: 186-188 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,55-1,68 (2H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 3,80 (2H, dd, J=15,6, 34,8 Hz), 4,36-4,56 (5H, m), 4,97 (1H, d, J=16,0 Hz), 6,39 (2H, s), 7,05-7,08 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,58 (1H, s), 8,64 (1H, s), 10,38 (1H, t, J=5,6 Hz), 12,53 (1H, s).

55

Ejemplo F-50)

2,4-difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

60

Punto de fusión: 168-170 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,59-1,74 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,89 (1H, d, J=16,4 Hz), 4,36 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,44-4,55 (4H, m), 4,69 (1H, s), 4,89 (1H, d, J=14,8 Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=3,2 Hz), 7,68 (1H, d, J=3,2 Hz), 8,34 (1H, s), 10,35 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,50 (1H, s).

65

## Ejemplo F-51)

2,4-difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

5 Punto de fusión: 200-203 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,54-1,61 (1H, m), 1,69-1,78 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,91-3,09 (2H, m), 3,72 (1H, d, J=14,4 Hz), 4,07 (1H, d, J=14,4 Hz), 4,44-4,54 (4H, m), 4,70 (1H, s), 4,82 (1H, d, J=14,4 Hz), 7,04-7,10 (1H, m), 7,21-7,42 (4H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,47-8,49 (1H, m), 10,35 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,57 (1H, s).

## Ejemplo F-52)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-6-metil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

15 Punto de fusión: 230-231 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,47-1,53 (1H, m), 1,62-1,78 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,77-2,81 (2H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 4,35-4,40 (1H, m), 4,54-4,64 (3H, m), 4,70 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,47-7,52 (H, m), 8,49 (1H, s), 10,47 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,44 (1H, s).

## Ejemplo F-53)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-6-isobutil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

25 Punto de fusión: 215-216 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,83 (6H, dd, J=6,8, 13,6 Hz), 1,45-1,80 (5H, m), 2,36-2,41 (1H, m), 2,77-2,93 (2H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,32-4,40 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,82-4,84 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,48 (1H, t, J=6,0 Hz), s).

## Ejemplo F-54)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 6-ciclopropilmetil-1-hidroxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

35 Punto de fusión: 212 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,00-0,10 (2H, m), 0,40-45 (2H, m), 0,80-0,87 (1H, m), 1,45-1,77 (3H, m), 2,64-2,69 (1H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 4,36-4,40 (2H, m), 4,59 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,84-4,86 (1H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 8,45 (1H, s), 10,46 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,50 (1H, s).

## Ejemplo F-55)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 6-furan-2-ilmetil-1-hidroxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

45 Punto de fusión: 189-190 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,48-1,63 (3H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 3,90 (2H, dd, J=14,8, 39,6 Hz), 4,05-4,11 (1H, m), 4,40-4,51 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,89-4,91 (1H, m), 6,30-6,33 (1H, m), 6,38-6,40 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, s), 8,45 (1H, s), 10,45 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,44 (1H, s).

## Ejemplo F-56)

2,4-difluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-6-metil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

55 Punto de fusión: 241 °C  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,47-1,53 (1H, m), 1,62-1,78 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,77-2,81 (2H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 4,35-4,40 (1H, m), 4,53-4,61 (3H, m), 4,69 (1H, s), 7,03-7,08 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,42 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,43 (1H, s).

## Ejemplo F-57)

2,4-difluoro-bencilamida de ácido 1-hidroxi-6-isobutil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triazaciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

65

Punto de fusión: 203 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,82 (6H, dd, J=6,4, 13,2 Hz), 1,45-1,80 (5H, m), 2,36-2,42 (1H, m), 2,77-2,93 (2H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 4,02-4,08 (1H, m), 4,32-4,41 (2H, m), 4,54 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,82-4,84 (1H, m), 7,02-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,54 (1H, s).

5

Ejemplo F-58)

2,4-difluoro-bencilamida de ácido 6-ciclopropilmetil-1-hidroxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triaza-ciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

10

Punto de fusión: 182-183 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 0,00-0,10 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m), 0,80-0,87 (1H, m), 1,43-1,77 (3H, m), 2,60-2,69 (1H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 4,36-4,40 (2H, m), 4,51 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,83-4,87 (1H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 8,44 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,47 (1H, s).

15

Ejemplo F-59)

2,4-difluoro-bencilamida de ácido 6-furan-2-ilmetil-1-hidroxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octahidro-5H-4a,6,10a-triaza-ciclohepta[b]naftalen-3-carboxílico

20

Punto de fusión: 171-173 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,47-1,64 (3H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 3,90 (2H, dd, J=15,6, 39,6 Hz), 4,05-4,11 (1H, m), 4,41-4,57 (4H, m), 4,90-4,92 (1H, m), 6,30-6,33 (1H, m), 6,38-6,40 (1H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,45 (1H, m), 7,57 (1H, s), 8,44 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,43 (1H, s).

25

Ejemplo F-60)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

30

Punto de fusión: 276 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,60-1,68 (1H, m), 1,77-1,84 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,43-4,62 (5H, m), 5,28 (1H, s), 7,17-7,22 (1H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,41 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,48 (1H, s).

35

Ejemplo F-61)

2,4-difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

40

Punto de fusión: 258 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,60-1,69 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 3,86-3,92 (1H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,43-4,55 (5H, m), 5,28 (1H, s), 7,03-7,09 (1H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,35 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,47 (1H, s).

45

Ejemplo F-62)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

50

Punto de fusión: 193 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,53-1,73 (2H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 2,81-2,87 (1H, m), 2,95-3,08 (2H, m), 3,17 (3H, s), 4,40-4,52 (3H, m), 4,62 (1H, d, J=5,6 Hz), 4,78 (1H, d, J=14,4 Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 8,55 (1H, s), 10,45 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,59 (1H, s).

55

Ejemplo F-63)

2,4-difluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(2-metoxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracén-7-carboxílico

60

Punto de fusión: 166-168 °C

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,55-1,72 (2H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 2,80-2,87 (1H, m), 2,97-3,07 (2H, m), 3,18 (3H, s), 4,39-4,52 (3H, m), 4,54 (1H, d, J=5,2 Hz), 4,78 (1H, d, J=13,6 Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 8,55 (1H, s), 10,40 (1H, d, J=6,0 Hz), 12,58 (1H, s).

65

## Ejemplo F-64)

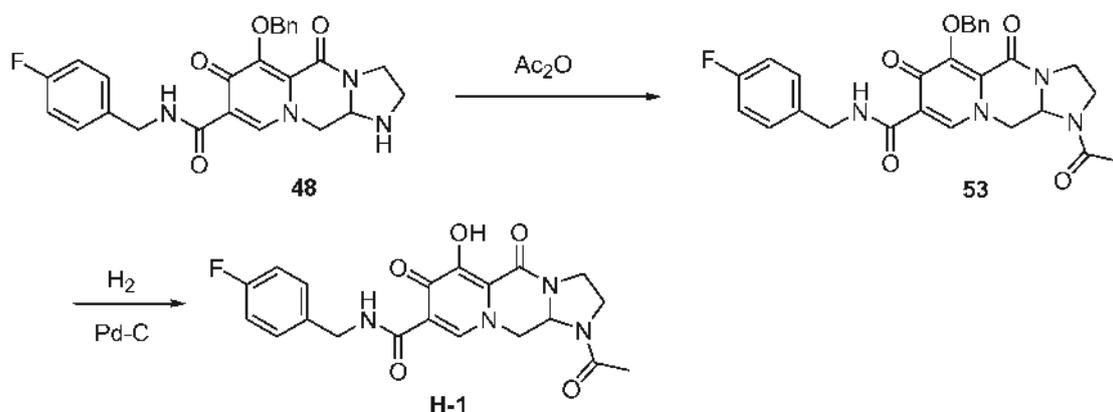
4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triazaantracen-7-carboxílico

5 (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,55-1,59 (1H, m), 1,64-1,70 (1H, m), 2,58-2,66 (1H, m), 2,87-2,95 (2H, m), 3,67 (1H, d, J=15,2 Hz), 3,73 (1H, d, J=15,2 Hz), 4,34 (1H, s), 4,38-4,43 (1H, m), 4,47-4,54 (3H, m), 5,05 (1H, d, J=14,0 Hz), 7,00 (1H, s), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (1H, m), 7,59 (1H, s), 8,55 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=5,6 Hz), 11,95 (1H s s), 12,59 (1H, s).

## 10 Ejemplo H-1)

4-fluorobencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-1,3a,8a-triazaciclopenta[b]naftalen-7-carboxílico

15 [Fórmula química 61]



20 1) A una solución de un compuesto 48 (120 mg, 0,26 mmol) en cloruro de metileno (1,2 ml) se le añadió trietilamina (43 ml, 0,31 mmol), anhídrido acético (29 ml, 0,31 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (cat.) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Además se añadió trietilamina (18 ml, 0,13 mmol) y anhídrido acético (12 ml, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadió ácido acético 2 N, este se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico para cristalizar el material, que se filtró para obtener 53 (112 mg) en forma de un cristal de color naranja claro con un rendimiento del 86 %.

2) SE obtuvo un compuesto del ejemplo H-1 (71 mg) con un rendimiento del 82 % a partir de un compuesto 53 (106 mg), de acuerdo con el método del ejemplo B-1 17).

30 Punto de fusión 290 °C  
RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 2,08 (3H, s), 3,44-4,21 (5H, m), 4,51 (2H, d, 5,7 Hz), 4,93 (1H, m), 5,46-5,62 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0 Hz), 7,34 (2H, m), 8,49 (1H, s), 10,40 (1H, t, 5,7 Hz), 11,48 (1H, s).

Se sintetizó un compuesto del ejemplo H-2 de acuerdo con la misma manera que la del ejemplo H-1.

## 35 Ejemplo H-2)

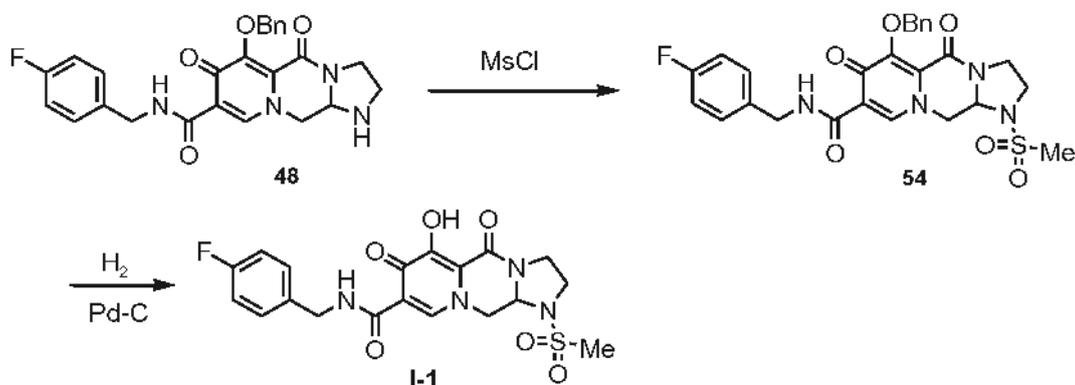
4-fluorobencilamida de ácido 1-acetil-5-hidroxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-antracen-7-carboxílico

40 Punto de fusión: 290 °C  
RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,95 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,85 (2H, m), 4,45 (4H, m), 4,51 (2H, d, 5,7 Hz), 5,99 (1H, s), 7,15 (2H, t, 9,0 Hz), 7,34 (2H, m), 8,37 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,28 (1H, s).

## Ejemplo I-1)

45 4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metanosulfonil-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexahidro-1H-1,3a,8a-triazaciclopenta[b]naftalen-7-carboxílico

[Fórmula química 62]



5 1) A una solución de un compuesto 48 (140 mg, 0,30 mmol) en piridina (1,4 ml) se le añadieron cloruro de  
 10 metasulfonilo (28 ml, 0,36 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (cat.) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó  
 durante 3 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 2 N, este se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica  
 se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se añadió diisopropiléter  
 para cristalizar el material, que se filtró para obtener 54 (127 mg) en forma de un cristal de color naranja claro  
 con un rendimiento del 78 %.

2) De acuerdo con el método del ejemplo B-1 17), se obtuvo un compuesto del ejemplo I-1 (21 mg) con un  
 rendimiento del 21 % a partir de un compuesto 54 (123 mg).

Punto de fusión: 260 °C

15 RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,16 (3H, s), 3,30-4,15 (5H, m), 4,45 (2H, d, 5,7 Hz), 4,27 (2H, m), 5,36 (1H, m), 7,14 (2H, t,  
 8,7 Hz), 7,33 (2H, m), 8,22 (1H, s), 10,53 (1H, s).

De acuerdo con la misma manera que la del ejemplo I-1, se sintetizó un compuesto del ejemplo I-2.

20 Ejemplo I-2)

4-fluorobencilamida de ácido 5-hidroxi-1-metanosulfonil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octahidro-1,4a,8a-triaza-  
 antracen-7-carboxílico

25 Punto de fusión: 257-259 °C

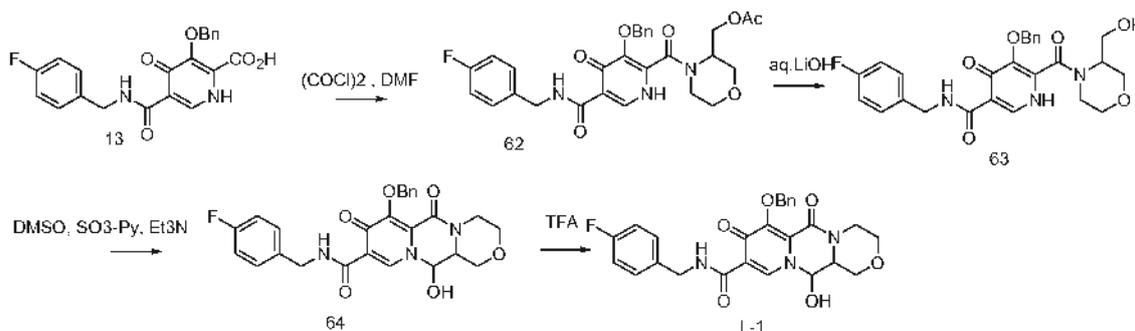
RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,80-1,96 (2H, m), 3,02-3,58 (2H, m), 3,16 (3H, s), 4,76 (2H, m), 5,56 (1H, s), 7,16 (2H, t, 9,0 Hz),  
 7,35 (2H, m), 8,36 (1H, s), 10,39 (1H, s).

Ejemplo L-1)

30 4-fluorobencilamida de ácido 5,9-dihidroxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-1H-2-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-  
 carboxílico

[Fórmula química 65]

35



40 1) De acuerdo con el método de síntesis de un compuesto 66, se obtuvo un compuesto 62 (278 mg, 57 %) a  
 partir de un compuesto 13 (357 mg).

2) De acuerdo con un método de síntesis de un compuesto 57, se obtuvo un compuesto 63 (202 mg, 79 %) a partir de un compuesto 62 (278 mg).

3) A una solución de un compuesto 63 (200 mg, 0,403 mmol) en cloroformo (2 ml) se le añadió sulfóxido de dimetilo (286 ml, 4,03 mmol) y trietilamina (337 ml, 2,42 mmol), la mezcla se agitó durante 10 minutos con enfriamiento en hielo, se añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (321 mg, 2,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (3 ml) y se eliminó el cloroformo por destilación a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo cristalino se lavó con acetato de etilo para obtener un compuesto 64 (60 mg) con un rendimiento del 30 %.

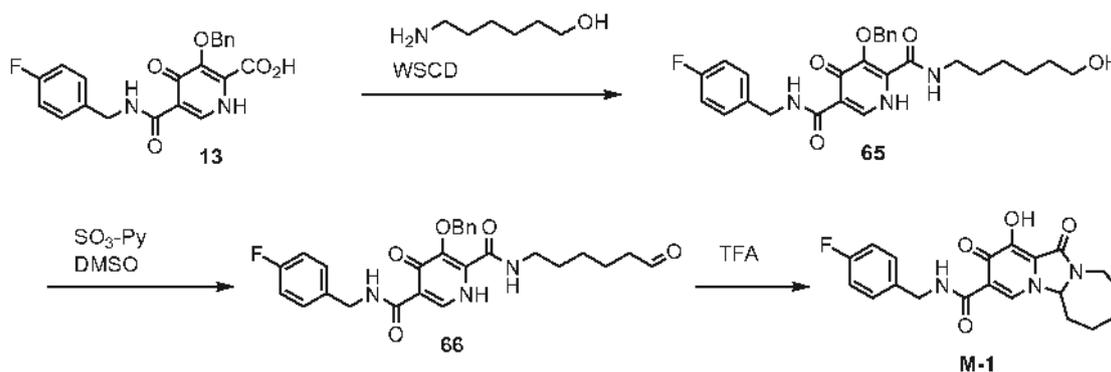
4) Usando un compuesto 64 y de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo A-1, se sintetizó un compuesto del ejemplo L-1.

RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2,98-3,10 (1H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,80-4,20 (5H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 5,48 (1H, bs a), 5,85 (1H, s), 7,15 (2H, t, J=8,4 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,60 (1H, s), 10,27-10,42 (1H, m), 12,61 (1H, bs a).

Ejemplo M-1)

4-fluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-2,10-dioxo-2,4b,5,6,7,8,9,10-octahidro-4a,9a-diaza-benzo[a]azulen-3-carboxílico

[Fórmula química 66]



1) De acuerdo con el método de síntesis de un compuesto 21, se obtuvo un compuesto 65 (207 mg) con un rendimiento del 24 % a partir de un compuesto 13 (250 mg).

2) De acuerdo con el método de síntesis de un compuesto 64, se obtuvo un compuesto 66 (313 mg, 67 %) a partir de un compuesto 65 (470 mg).

3) Después se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a un compuesto 66 (100 mg, 0,020 mmol), la mezcla se agitó a 75 °C durante 4 horas. El disolvente se destiló a presión reducida y se diluyó con cloroformo y se añadió a agua helada. Esto se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y las fracciones eluidas con cloroformo-metanol se concentraron a presión reducida y se volvieron a cristalizar con acetato de etilo-éter de diisopropilo para obtener un compuesto del ejemplo M-1 (23 mg, 16 %).

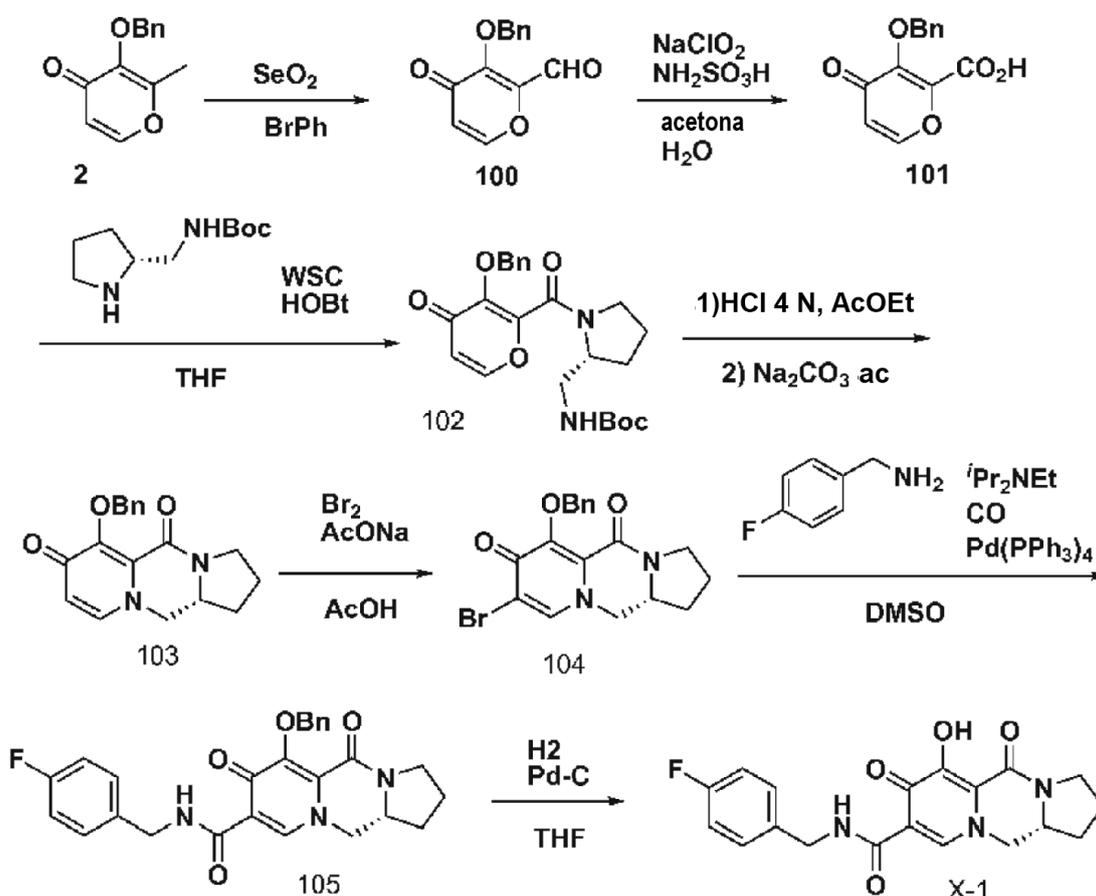
Punto de fusión 281-283 °C

RMN (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,43-1,52 (2H, m), 1,62-1,83 (3H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,48-4,53 (2H, m), 5,58-5,61 (1H, m), 7,11-7,20 (2H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 8,29 (1H, s), 10,30-10,36 (1H, m), 12,78 (1H, bs a).

Ejemplo X-1)

4-fluorobencilamida de ácido (R)-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-8-carboxílico

[Fórmula química 67]



5 1) Se añadió dióxido de selenio (666 mg, 6,0 mmol) a la solución del compuesto 2 (216 mg, 1,0 mmol) en bromobenceno (2 ml). Después se calentó la mezcla hasta 160 °C y se agitó durante 16 h. Después se evaporó el disolvente por filtración con celite. Se purificó el precipitado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y las fracciones eluidas con n-hexano/EtOAc se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto 100 (164 mg, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 5,52 (1H, s), 6,50 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,36 (5H, m), 7,74 (1H, d, J=6,3 Hz), 9,88 (1H, s).

15 2) Se añadieron ácido sulfámico (1,50 g, 15,4 mmol) y  $\text{NaClO}_2$  (1,05 g, 11,6 mmol) a la solución del compuesto 100 (2,54 g, 11,0 mmol) en acetona (20 ml) y agua (30 ml). Después se agitó la mezcla durante 3 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto 101 (2,18 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 5,11 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,32-7,46 (5H, m), 8,21 (1H, d, J=5,7 Hz).

20 3) Se añadió (R)-2-N-BOC-aminometil pirrolidina (391 mg, 1,95 mmol) a la solución del compuesto 101 (400 mg, 1,62 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (373 mg, 1,95 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (219 mg, 1,62 mmol) en THF (6 ml). Después de agitar durante 16 h se añadió solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc, que se lavó con solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de filtrar, se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto 102 (694 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,46 (9H, s), 1,56-2,14 (4H, m), 3,29 (4H, m), 4,18 (1H, m), 5,24 (1H, s), 5,27 (1H, s), 6,46 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,35 (5H, m), 7,69 (1H, d, J=5,7 Hz).

30 4) Se agitó la solución del compuesto 102 (694 mg, 1,95 mmol) en HCl/EtOAc (4 mol/l, 8 ml) durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida, después se diluyó con EtOH (16 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  a la solución para controlar el pH a 9. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 h, después se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con  $\text{CHCl}_3$ , se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto 103 (413 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,54-2,22 (4H, m), 3,60 (2H, m), 3,80 (1H, t, J=12,0 Hz), 4,18 (1H, d, J=12,0 Hz), 5,15 (1H,

d, J=9,9 Hz), 5,35 (1H, d, J=9,9 Hz), 6,71 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,33 (3H, m), 7,50 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,63 (2H, d, J=7,2 Hz).

5) Se añadió NaOAc (118 mg, 1,44 mmol) y bromo (0,234 ml, 2,62 mmol) a la solución del compuesto 103 (408 mg, 1,31 mmol) en ácido acético (8 ml), después se agitó durante 30 min. Se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M) a la mezcla y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto 104 (390 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,55-2,19 (4H, m), 3,55-4,02 (5H, m), 5,12 (1H, d, J=9,6 Hz), 5,35 (1H, d, J=9,9 Hz), 7,29-7,38 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=6,6 Hz).

6) Se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (77 mg, 0,067 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,67 mmol) a la solución del compuesto 104 (130 mg, 0,334 mmol) en DMSO (2,6 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de CO durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, después se extrajo con EtOAc. Y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el precipitado por cromatografía en columna sobre gel de sílice y las fracciones eluidas con MeOH/EtOAc se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto 105 (115 mg, 75 %) en forma de un aceite de color blanco.

RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,56-2,33 (4H, m), 3,66 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,19 (1H, s), 4,66 (2H, m), 5,20 (1H, d, J=9,9 Hz), 5,37 (1H, d, J=9,9 Hz), 7,00 (2H, t, J=8,7 Hz), 7,33 (5H, m), 7,61 (2H, m), 8,39 (1H, m), 10,50 (1H, s).

7) Se agitó una mezcla del compuesto 105 (111 mg, 0,241 mmol) y paladio-carbono (10 %, 22 mg) en THF (8 ml) y MeOH (2 ml) en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después de filtrar con celite, se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el ejemplo X-1 (57 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 274 °C

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,56-2,25 (4H, m), 3,48-3,65 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,51 (2H, d, J=5,7 Hz), 4,71 (1H, d, J=9,9 Hz), 7,14 (2H, t, J=9,0 Hz), 7,33 (2H, dd, J=5,7, 8,7 Hz), 8,41 (1H, s), 10,44 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,18 (1H, s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando métodos similares.

#### Ejemplo X-2)

2, 4-difluorobencilamida de ácido (R)-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-8-carboxílico

Punto de fusión: 300 °C

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,03-2,20 (4H, m), 3,39-3,66 (2H, m), 4,02 (2H, m), 4,54 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,71 (1H, d, J=9,9 Hz), 7,06 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,38 (1H, m), 8,41 (1H, s), 10,43 (1H, t, J=6,0 Hz), 12,19 (1H, s).

#### Ejemplo X-3)

3-cloro-2-fluorobencilamida de ácido (R)-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazin-8-carboxílico

Punto de fusión: 304 °C

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3,44-3,66 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,70 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,20 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,49 (1H, m), 8,41 (1H, s), 10,49 (1H, t, J=5,7 Hz), 12,20 (1H, s).

#### Ejemplo X-4)

4-fluorobencilamida de ácido 1-hidroxi-2,9-dioxo-2,5,6,7,8,9,10,10a-octahidro-4a,8a-diaza-antracén-3-carboxílico

Punto de fusión: 259 °C

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1,33-1,79 (6H, m), 2,51 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J=9,3, 14,1 Hz), 4,38 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,53 (3H, m), 7,16 (2H, t, J=9,0 Hz), 7,34 (2H, dd, J=5,7, 8,7 Hz), 8,39 (1H, s), 10,44 (1H, t, J=6,3 Hz), 12,84 (1H, s).

De acuerdo con la misma manera que la del ejemplo C-21, se sintetizaron los siguientes compuestos de los ejemplos Y-1 a Y-18.

#### Ejemplo Y-1)

2,4-difluorobencilamida de ácido (3S,9aS)-5-hidroxi-3-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

## Ejemplo Y-9)

2,4-difluorobencilamida de ácido (3R,9aR)-5-hidroxi-3-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,90 (3H, d,  $J=6,9$  Hz), 2,00-2,10 (1H, m), 2,70 (1H, dd,  $J=11,6, 13,4$  Hz), 3,41 (1H, dd,  $J=11,2, 12,9$  Hz), 4,05-4,45 (2H, m), 4,30-4,38 (1H, dd,  $J=4,0, 14,1$  Hz), 4,63 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,65-4,75 (1H, m), 4,98 (1H, t,  $J=3,7$  Hz), 6,80-6,84 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,31 (1H, s), 10,38 (1H, bs a), 12,37 (1H, s).

## 10 Ejemplo Y-2)

2,4-difluorobencilamida de ácido (4S,9aR)-5-hidroxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

## 15 Ejemplo Y-3)

2,4-difluoro-bencilamida de ácido (4R,9aS)-5-hidroxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,42 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz), 1,56 (1H, dd,  $J = 2,0; 14,0$  Hz), 2,19-2,30 (1H, m), 4,02 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 4,05 (1H, t,  $J = 2,3$  Hz), 4,12 (1H, dd,  $J = 6,0; 13,6$  Hz), 4,27 (1H, dd,  $J = 4,2; 13,4$  Hz), 4,64 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 5,26 (2H, d,  $J = 4,1; 6,8$  Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, in), 8,30 (1H, s), 10,38 (1H, sa), 12,45 (1H, s).

## 25 Ejemplo Y-4)

2,4-difluorobencilamida de ácido (2R,9aR)-5-hidroxi-2-metoximetil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

## 30 Ejemplo Y-8)

2,4-difluorobencilamida de ácido (2S,9aS)-5-hidroxi-2-metoximetil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,60-1,80 (2H, m), 3,09-3,21 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,35-3,50 (2H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 4,24 (1H, d,  $J=13,1$  Hz), 4,36 (1H, d,  $J=10,1$  Hz), 4,64 (1H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,70-4,80 (1H, m), 5,12 (1H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 8,30 (1H, s), 10,38 (1H, bs a), 12,33 (1H, bs a).

## 40 Ejemplo Y-5)

2,4-difluorobencilamida de ácido (5aR,6aS,10aR)-1-hidroxi-2,12-dioxo-2,5,5a,7,8,9,10,10a,11,12-decahidro-6aH-6-oxa-4a,11a-diaza-naftacén-3-carboxílico [racemato]

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1,00-1,85 (9H, m), 2,90 (1H, t,  $J=4,2$  Hz), 4,36 (1H, dd,  $J=4,2, 12,9$  Hz), 4,44-4,57 (4H, m), 5,32 (1H, t,  $J=3,9$  Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,34 (1H, bs a).

## Ejemplo Y-6)

2,4-difluorobencilamida de ácido (2S,9aR)-2-etil-5-hidroxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

## Ejemplo Y-7)

2,4-difluorobencilamida de ácido (2R,9aS)-2-etil-5-hidroxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0,87 (3H, d,  $J=5,4$  Hz), 1,40-1,51 (3H, m), 1,75 (1H, d,  $J=10,8$  Hz), 3,22 (1H, t,  $J=10,2$  Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 4,41-4,57 (4H, m), 5,29 (1H, s), 7,03-7,07 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,34 (1H, bs a), 12,48 (1H, s).

## 60 Ejemplo Y-10)

2,4-difluorobencilamida de ácido (2S,9aS)-5-hidroxi-6,10-dioxo-2-fenil-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracén-7-carboxílico

65

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,70-1,82 (1H, m), 1,98 (1H, d,  $J=9,6$  Hz), 3,49 (1H, t,  $J=9,6$  Hz), 4,54-4,68 (5H, m), 4,98 (1H, d,  $J=8,7$  Hz), 5,51 (1H, s), 7,04-7,08 (1H, m), 7,21-7,42 (7H, m), 8,50 (1H, s), 10,38 (1H, s), 12,45 (1H, s).

Ejemplo Y-11)

5 2,4-difluorobencilamida de ácido (2S,9aS)-5-hidroxi-2-isopropil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

Ejemplo Y-12)

10 2,4-difluorobencilamida de ácido (2R,9aR)-5-hidroxi-2-isopropil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 0,86 (6H, dd,  $J=4,8, 13,5$  Hz), 1,41-1,49 (1H, m), 1,57-1,69 (1H, m), 1,72-1,78 (1H, m), 3,20 (1H, t,  $J=8,4$  Hz), 3,52-3,59 (1H, m), 4,41-4,46 (5H, m), 5,29 (1H, s), 7,01-7,08 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,35 (1H, bs a), 12,48 (1H, s).

Ejemplo Y-13)

20 4-fluorobencilamida de ácido (3S,9aS)-5-hidroxi-3-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

Ejemplo Y-14)

25 4-fluorobencilamida de ácido (3R,9aR)-5-hidroxi-3-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 0,81 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,84-1,93 (1H, m), 2,86 (1H, t,  $J=12,5$  Hz), 3,48 (1H, t,  $J=11,1$  Hz), 3,97-4,03 (1H, m), 4,41-4,60 (3H, m), 4,52 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 5,20 (1H, t,  $J=3,8$  Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,36 (1H, t,  $J=5,9$  Hz), 12,45 (1H, s).

Ejemplo Y-15)

35 2,4-difluorobencilamida de ácido (2R,9aS)-5-hidroxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

Ejemplo Y-16)

40 2,4-difluorobencilamida de ácido (2S,9aR)-5-hidroxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 1,14 (3H, d,  $J=6,0$  Hz), 1,38 (1H, m), 1,75 (1H, d,  $J=13,8$  Hz), 3,18-3,29 (1H, m), 3,95-4,06 (1H, m), 4,42-4,58 (3H, m), 4,54 (2H, d,  $J=5,7$  Hz), 5,30 (1H, t,  $J=3,9$  Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,35-7,44 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,35 (1H, t,  $J=5,7$  Hz), 12,48 (1H, s).

Ejemplo Y-17)

50 4-fluorobencilamida de ácido (2S,9aR)-5-hidroxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

Ejemplo Y-18)

55 4-fluorobencilamida de ácido (2R,9aS)-5-hidroxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 1,15(3H, d,  $J=6,0$  Hz), 1,35-1,50(1H, m), 1,75(1H, d,  $J=12,9$  Hz), 3,23(1H, td,  $J=13,0, 2,8$  Hz), 3,95-4,03(1H, m),4,41-4,59(3H, m), 4,52(2H, d,  $J=6,0$  Hz), 5,30(1H, t,  $J=3,9$  Hz), 7,12-7,19(2H, m), 7,32-7,38(2H, m), 8,52(1H, s), 10,36(1H, t,  $J=6,0$  Hz), 12,48(1H, s).

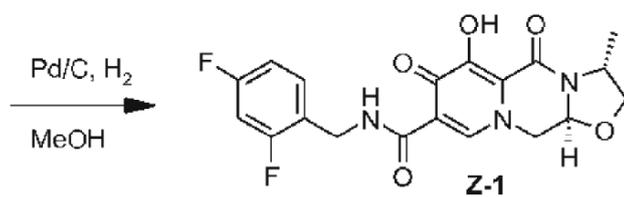
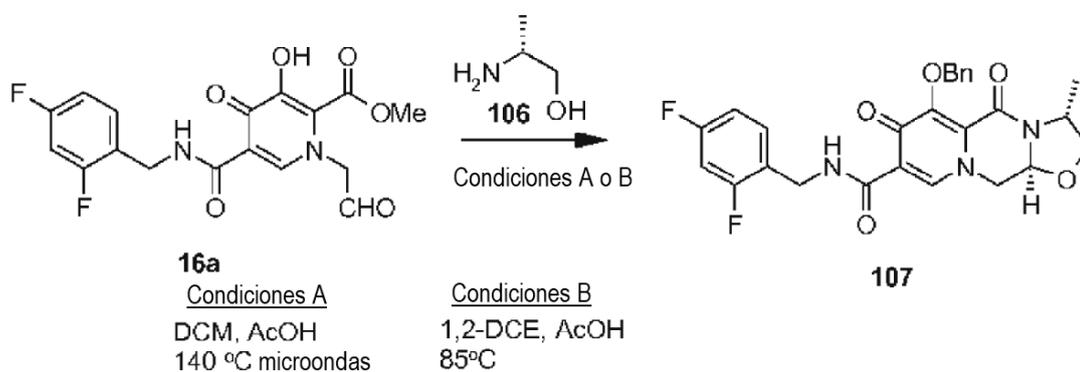
60 Se prepararon los correspondientes derivados de aminoalcohol usados en las síntesis de Y-1 a Y-18 como una versión ópticamente pura usando métodos similares a los que se describen en las siguientes descripciones.

65 3-amino-2-metil-propan-1-ol y 4-amino-butan-2-ol se prepararon de acuerdo con el método de Russell A. Barrow (J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2479-2490). 3-amino-butan-1-ol se preparó de acuerdo con el método de P. Besse (Tetrahedron Asymmetry 10(1999) 2213-2224). 1-amino-pentan-3-ol, 1-amino-4-metil-pentan-3-ol, 4-amino-1-metoxi-butan-2-ol y 3-amino-1-fenil-propan-1-ol se prepararon de acuerdo con el método descrito en los siguientes

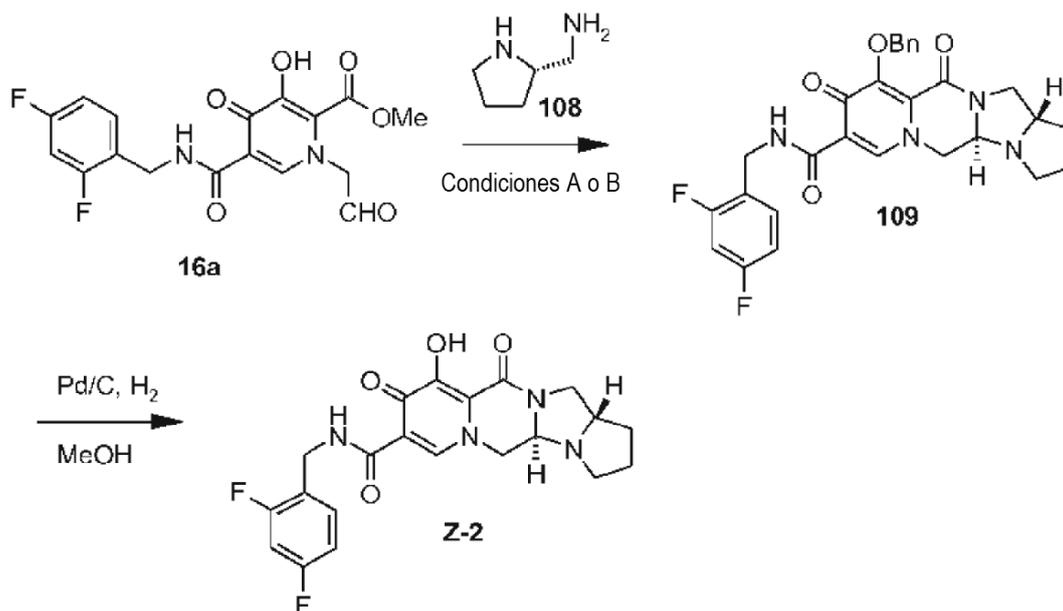
documentos: publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2004133029, de 08 de Jul de 2004, solicitud internacional PCT. 2002012173, de 14 de Feb de 2002.

5 Todos los ejemplos que siguen tienen > 95 % de ee y > 6:1 de pureza diastereomérica a menos que se especifique lo contrario. Los compuestos mostrados en la tabla ZZ tienen mezclas de diastereómeros en el estereocentro representado en relaciones de 1:1 a >10:1. Los estereocentros que se formaron durante los procesos siguientes han sido asignados usando técnicas de RMN bien conocidas en la técnica (métodos 1D y 2D) y/o usando técnicas de dicroísmo circular vibratorio. Las determinaciones de asignación estequiométrica se realizaron en ejemplos representativos y en algunos casos los compuestos estrechamente relacionados se asignaron por analogía. Los  
10 siguientes ejemplos están destinados a ser una guía general sobre cómo se sintetizaron los ejemplos. Será posible para un experto en la técnica reordenar el orden de las etapas o cambiar los sustituyentes para aplicar el método descrito a continuación y en los ejemplos para construir compuestos de la fórmula general. También pueden aplicarse métodos adicionales conocidos por los expertos en la técnica o habitualmente presentes en la bibliografía para realizar transformaciones similares y llegar a los mismos compuestos de la fórmula general o precursores de  
15 aminoalcoholes y diaminas.

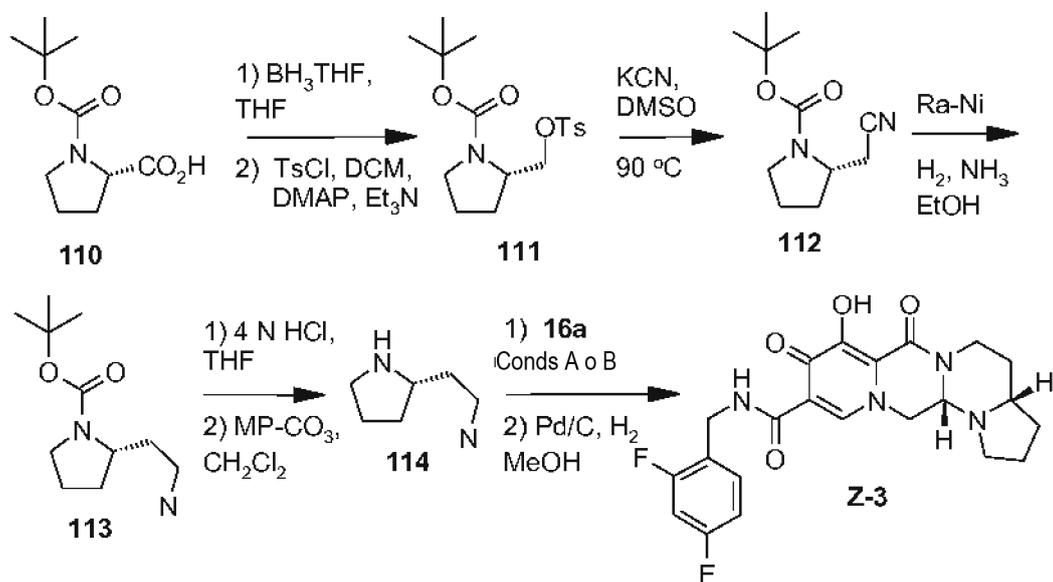
[Fórmula química 68]



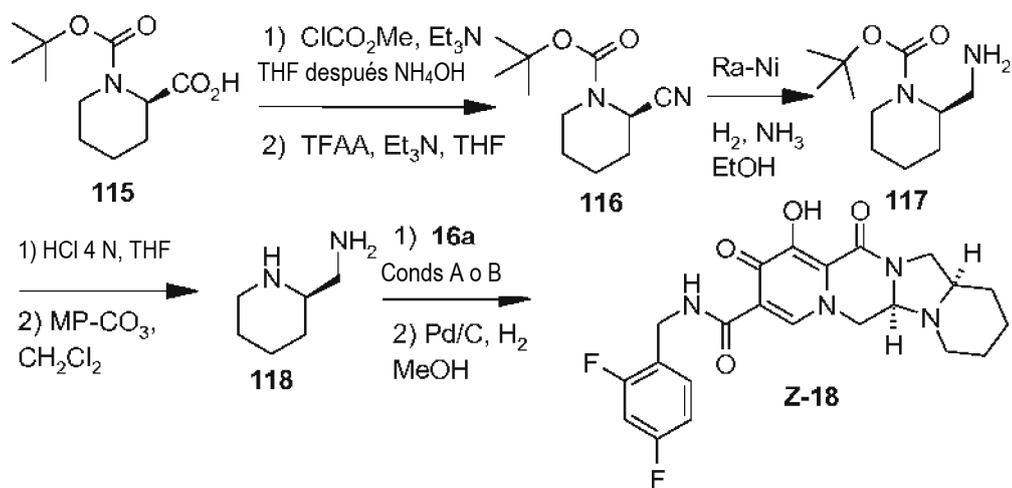
[Fórmula química 69]



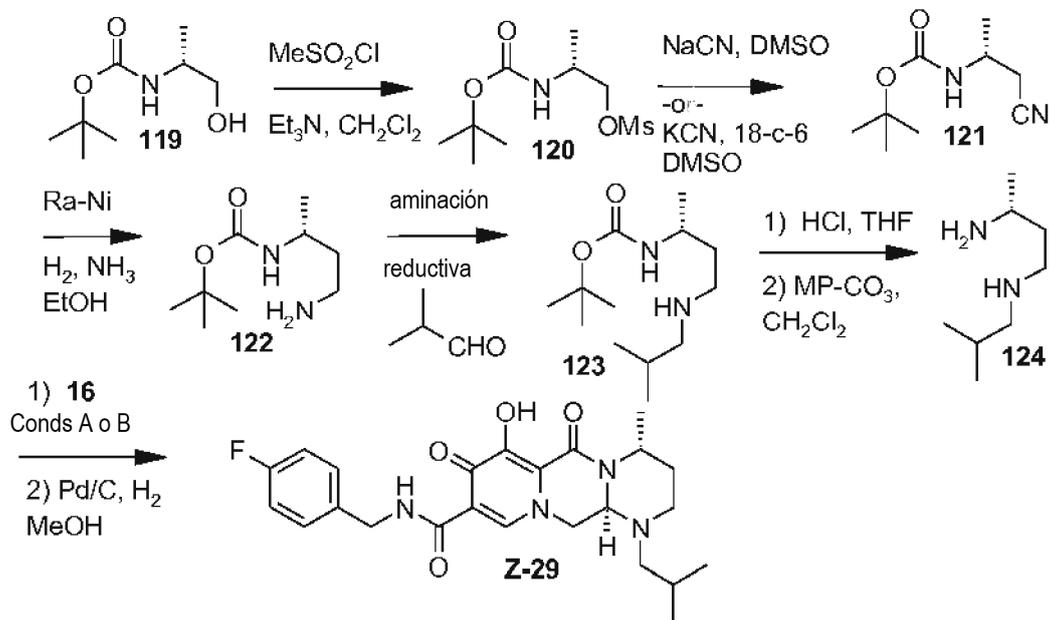
[Fórmula química 70]



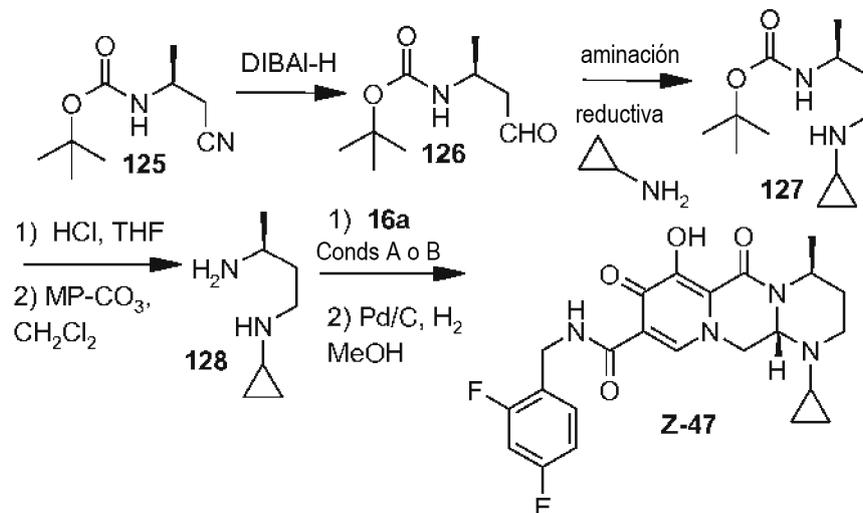
[Fórmula química 71]



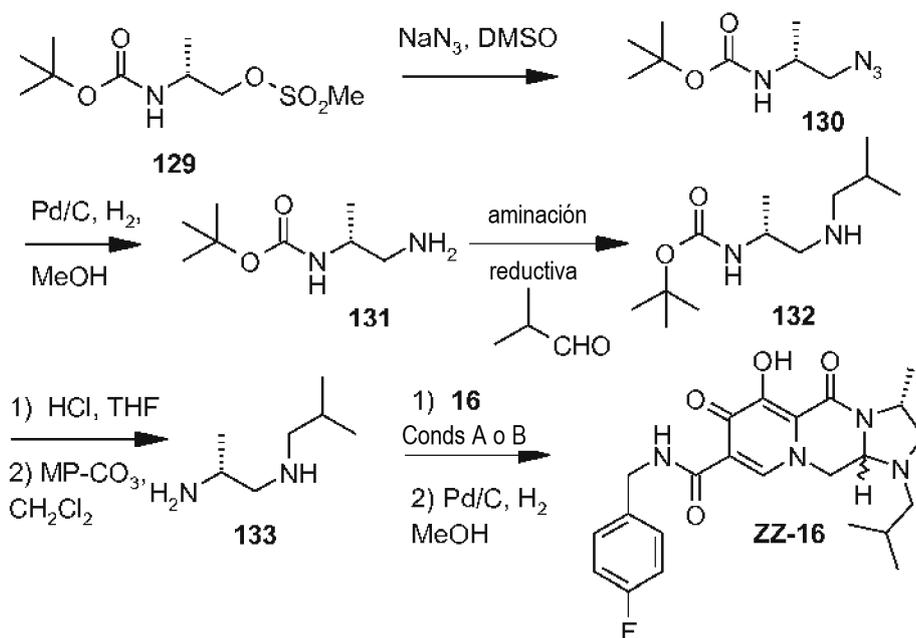
[Fórmula química 72]



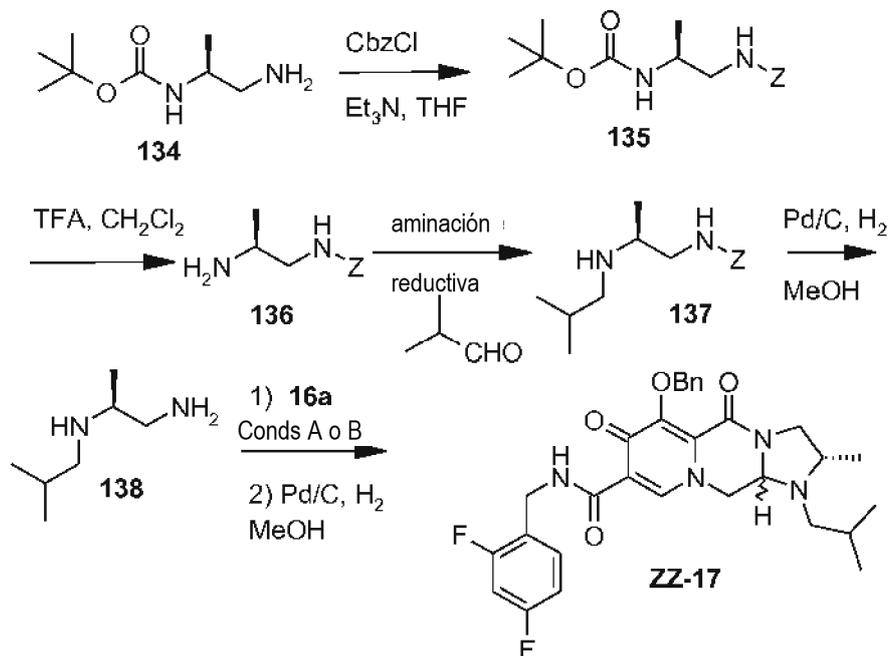
[Fórmula química 73]



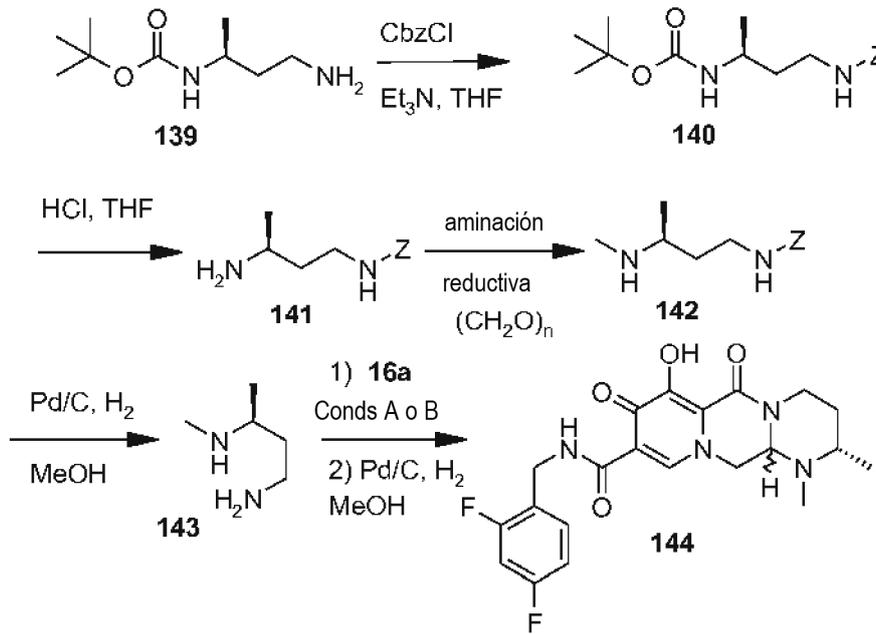
[Fórmula química 74]



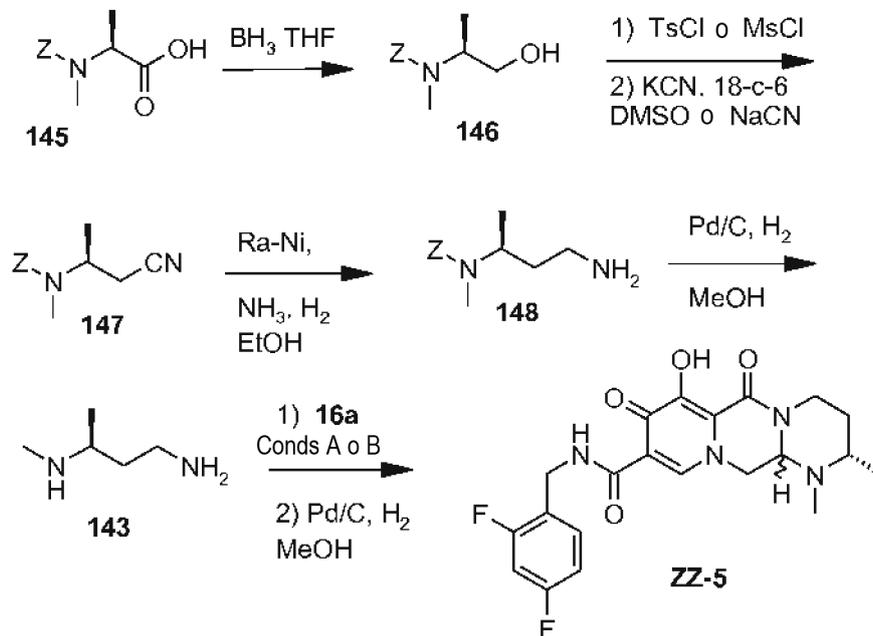
[Fórmula química 74]



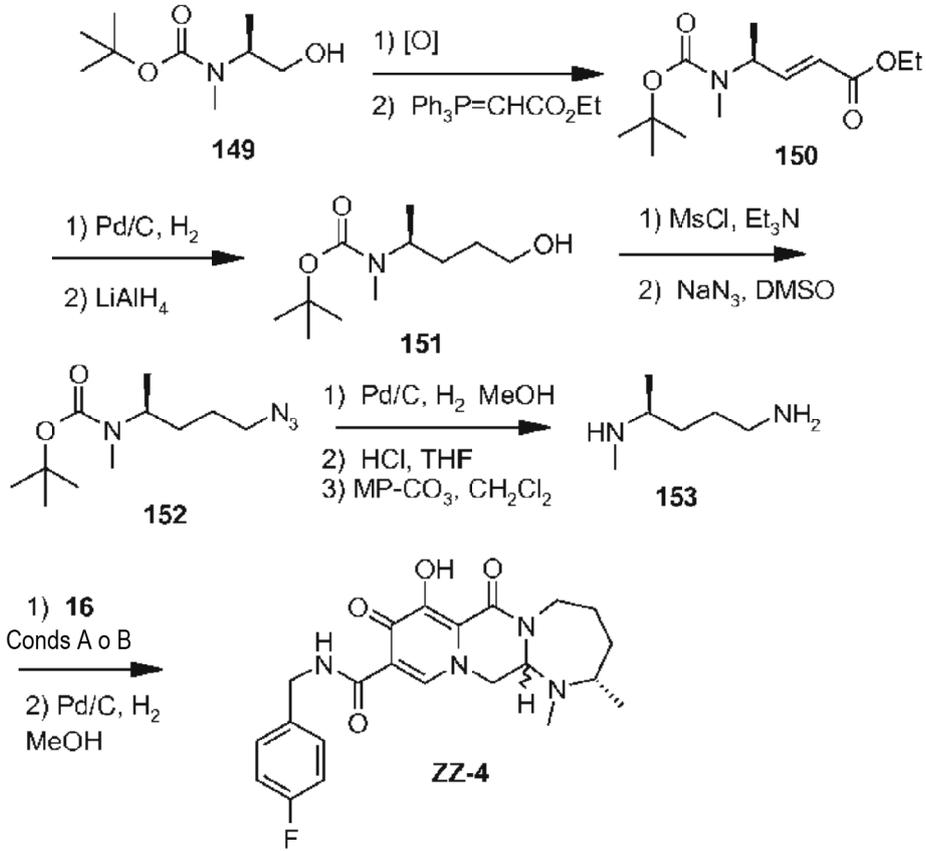
[Fórmula química 75]



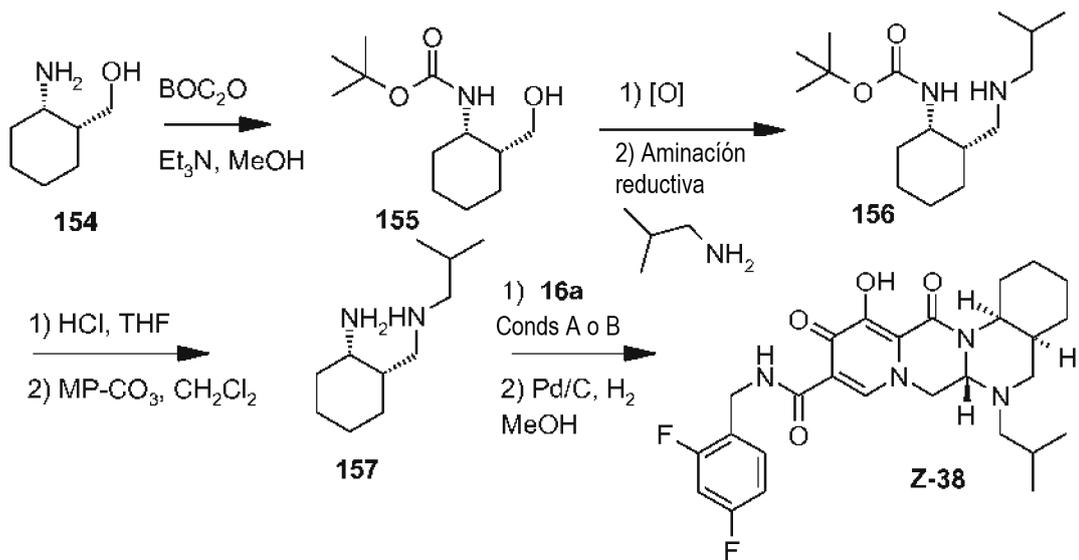
[Fórmula química 76]



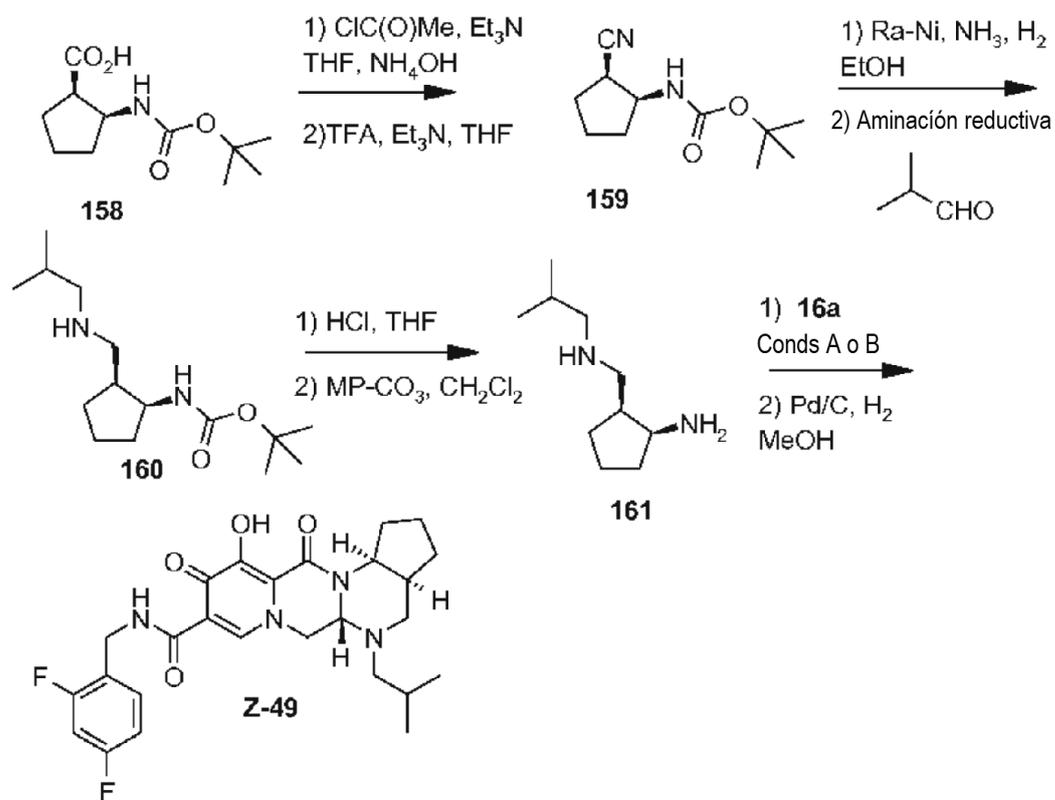
[Fórmula química 77]



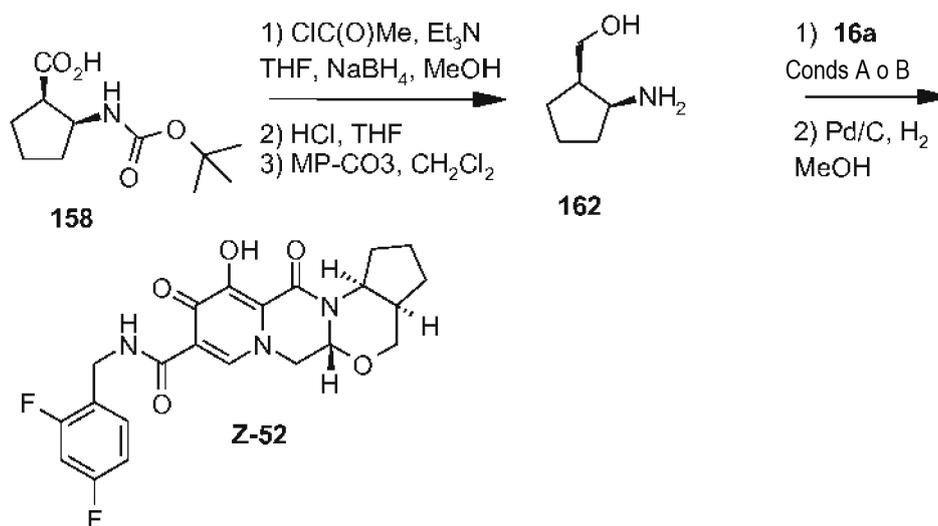
[Fórmula química 78]



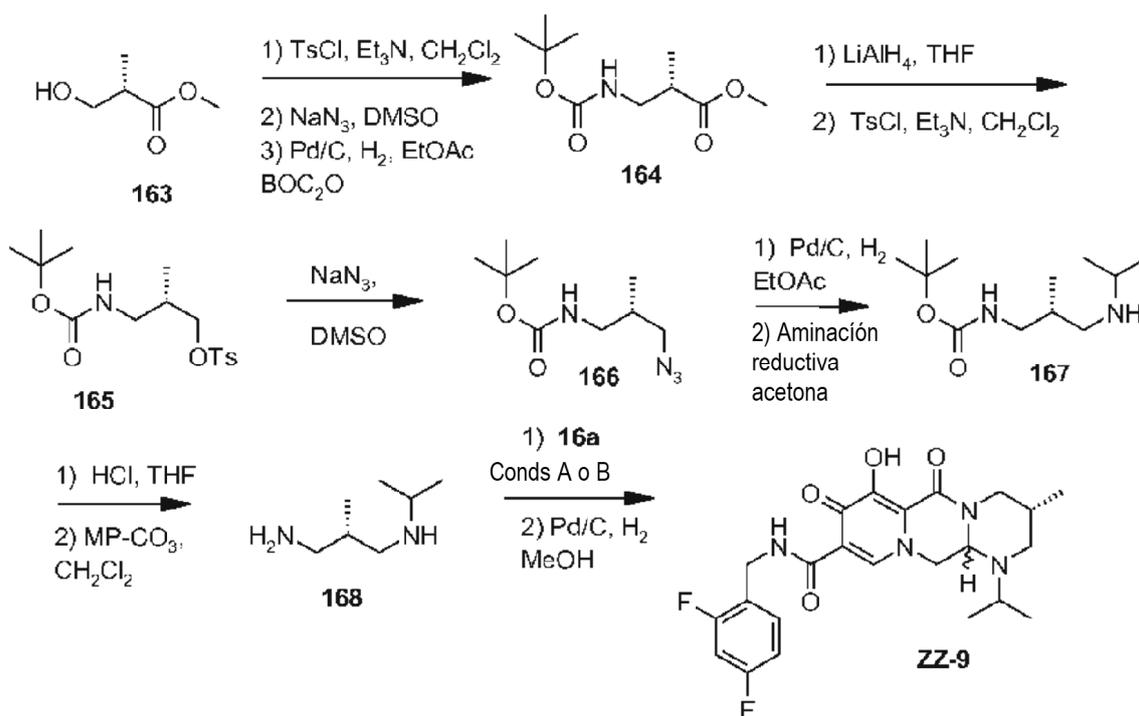
[Fórmula química 79]



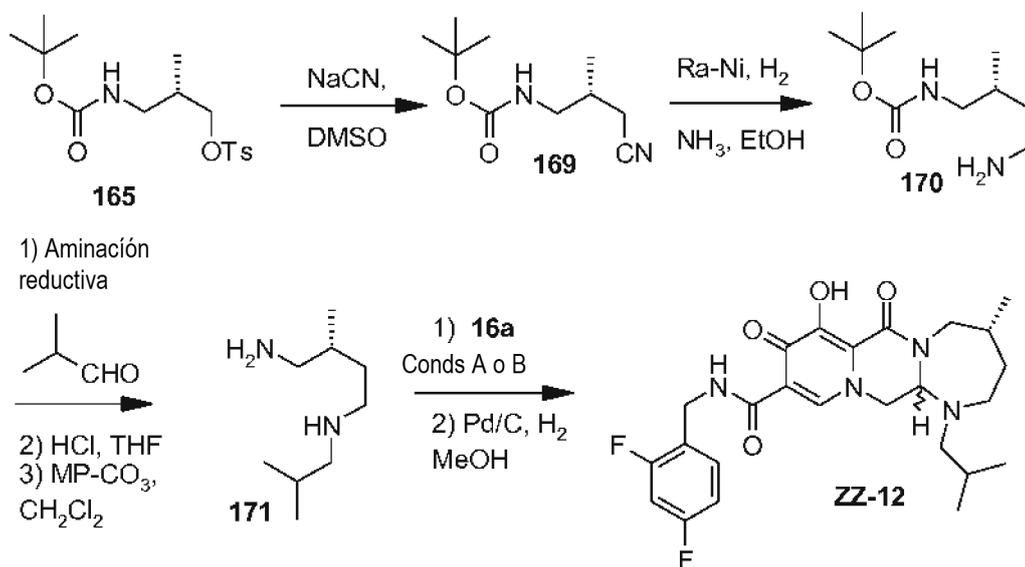
[Fórmula química 80]



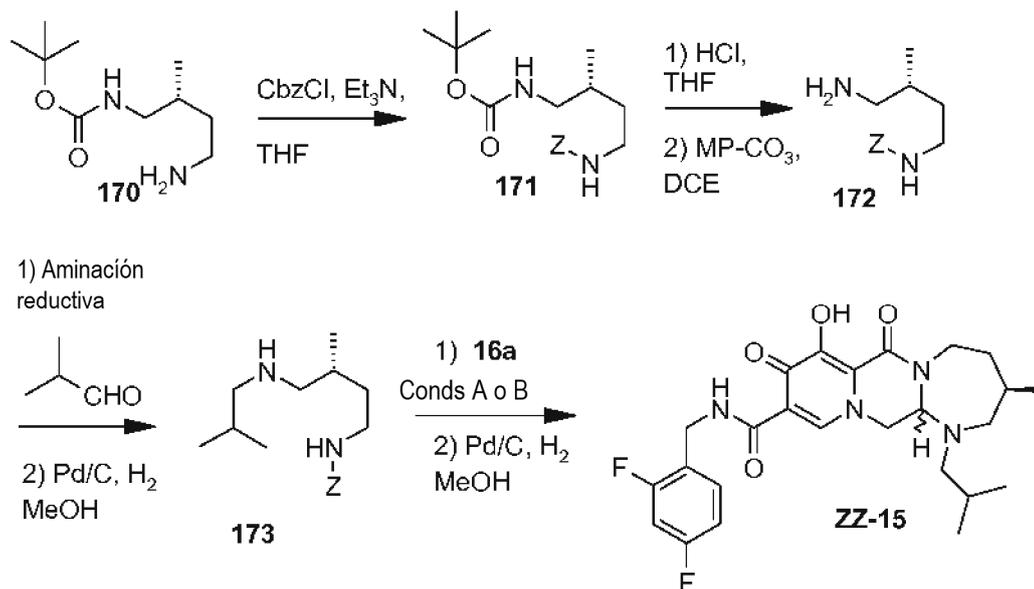
[Fórmula química 81]



[Fórmula química 82]

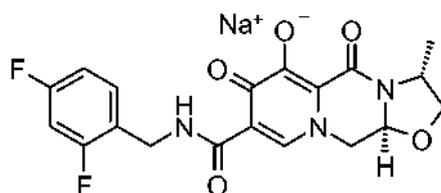


[Fórmula química 83]



## 5 Ejemplo Z-1:

Sal sódica de (3*R*,11*a*,*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida.



10

15

20

a) (3*R*,11*a**S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. A una solución de **16a** (409 mg, 0,87 mmol) en dicloroetano (20 ml) se le añadió (2*R*)-2-amino-1-propanol (0,14 ml, 1,74 mmol) y 10 gotas de ácido acético glacial. La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Al enfriarse, se añadió Celite a la mezcla y los disolventes se eliminaron al vacío y el material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2 %) para dar (3*R*,11*a**S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (396 mg, 92 %) en forma de un cristal. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,54-7,53 (m, 2 H), 7,37-7,24 (m, 4 H), 6,83-6,76 (m, 2 H), 5,40 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 5,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 5,16 (dd, *J* = 9,6, 6,0 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,41 (m, 1 H), 4,33-4,30 (m, 2 H), 3,84 (dd, *J* = 12,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,63 (dd, *J* = 8,4, 7,2 Hz, 1 H), 1,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); ES<sup>+</sup> MS: 496 (M+1).

25

30

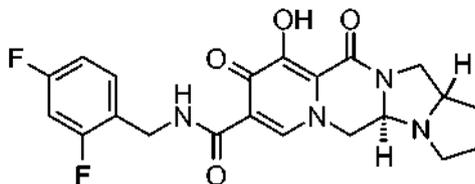
35

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

## Ejemplo Z-2:

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

5



10

15

a) (4aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida. Una solución de **16a** (24 mg, 0,05 mmol), [(2S)-2-pirrolidinimetil]amina (0,1 ml) y 2 gotas de ácido acético glacial se calentaron al microondas a 140 °C durante 10 min. Al enfriarse, se añadió Celite a la mezcla y se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el material por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2 %) para dar (4aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (19 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,41 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,38-7,24 (m, 4 H), 6,80 (m, 2 H), 5,38 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,10 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 4,25 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 1 H), 4,10 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 3,14-3,04 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,11-1,58 (m, 4 H); ES<sup>+</sup> MS: 521 (M+1).

20

b) (4aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida. A una solución de (4aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (19 mg, 0,04 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió Pd al 10%/C (10 mg).

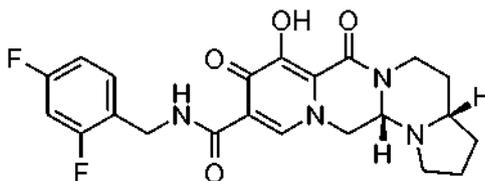
25

Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción mediante un globo durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite con metanol y diclorometano. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (6 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,73 (m, 1 H), 10,36 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 4,62 (m, 2 H), 4,50 (m, 1 H), 4,27-4,19 (m, 2 H), 3,87-3,77 (m, 2 H), 3,16-3,08 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,11-1,65 (m, 4 H); ES<sup>+</sup> MS: 431 (M+1).

## 30 Ejemplo Z-3:

(3aS,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8-hidroxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahidroirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirazino[1,2-c]pirimidin-10-carboxamida.

35



40

45

a) N-BOC-(26)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidina. A una solución de N-BOC-L-prolina (4,17 g, 19,4 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se le añadió BH<sub>3</sub>-THF (21,4 ml, 1 M en THF, 21,4 mmol) gota a gota. El baño se eliminó y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió metanol para inactivar la mezcla y se eliminaron los disolventes al vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar N-BOC-(2,S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidina (3,82 g, 98 %) en forma de un aceite transparente. Este material se usó sin purificación adicional. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,94 (m, 1 H), 3,62 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 1 H), 3,56 (dd, J = 10,8, 7,2 Hz, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 2,62 (s, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,85-1,72 (m, 2 H), 1,58 (m, 1 H).

50

55

b) N-BOC-(2S)-2-([(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)metil)-1-pirrolidina. A una solución fría (0 °C) de N-BOC-(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidina (350 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió trietilamina (0,29 ml, 2,08 mmol) y cloruro de toluenosulfonylo (398 mg, 2,08 mmol). Se añadió N,N-dimetilaminopiridina (70 mg) y la solución resultante se dejó calendar a ta a medida que se calentaba el baño y se agitó durante 4 h. Se añadió agua y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con bicarbonato de sodio y después con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida para dar N-BOC-(2S)-2-([(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)metil)-1-pirrolidina (460 mg, 75 %) en forma de un aceite transparente. RNM de <sup>1</sup>H existe en forma de rotómeros (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, 2 H), 7,33 (m, 2 H), 4,08 (m, 1 H), 3,97-3,88 (m, 1 H), 3,35-3,25 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,95-1,79 (m, 4 H), 1,40 y 1,35 (s, 9 H).

BOC *t*-butilo rotomérico).

c) *N*-BOC-(2*S*)-2-ciano-1-pirrolidina. Una mezcla de *N*-BOC-(2*S*)-2-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)-1-pirrolidina (460 mg, 1,29 mmol) y KCN (256 mg, 3,88 mmol) se calentó a 90 °C en DMSO (10 ml) durante 6,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc y agua. Las capas orgánicas se lavaron con agua dos veces y después con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida para dar *N*-BOC-(2*S*)-2-ciano-1-pirrolidina (179 mg, 66 %) en forma de un aceite. RNM de <sup>1</sup>H existe en forma de rotómeros (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,99 (m, 1 H), 3,43-3,37 (m, 2 H), 2,83-2,51 (m, 2 H), 2,17-1,83 (m, 4 H), 1,46 y 1,44 (s, 9 H BOC *t*-butilo rotomérico).

d) *N*-BOC-(2*S*)-2-(2-aminoetil)-1-pirrolidina. Una solución de *N*-BOC-(2*S*)-2-ciano-1-pirrolidina (179 mg, 0,85 mmol) en etanol saturado con amoniaco anhidro se trató con Raney-Ni (1 ml de suspensión ac. al 50 %) y 344,74 KPa de H<sub>2</sub> durante una noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 10 % con NH<sub>4</sub>OH al 1 %) a través de un lecho pequeño de gel de sílice para dar *N*-BOC-(2*S*)-2-(2-aminoetil)-1-pirrolidina (90 mg, 50 %) en forma de un aceite transparente. RMN de <sup>1</sup>H existen en forma de rotómeros (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,88-3,77 (m, 1 H), 3,33-3,24 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 1,89-1,54 (m, 6 H), 1,40 (s, 9 H).

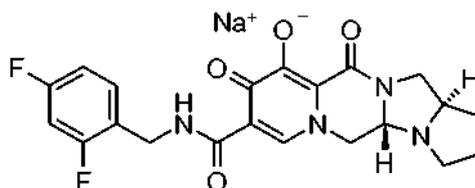
e) {2-[(2*S*)-2-pirrolidinil]etil}amina. Una solución de *N*-BOC-(2*S*)-2-(2-aminoetil)-1-pirrolidina (90 mg, 0,42 mmol) en THF (6 ml) se trató con HCl 4 N (ac.) (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de su sal de HCl. Una parte de este material (40 mg) se disolvió en metanol y se trató con resina de carbonato con soporte sólido (carbonato MP, Argonaut Technologies) para purificar las aminas. Después de 30 minutos, se filtró la solución a través de un tubo sinterizado y se eliminaron cuidadosamente los disolventes al vacío para dar {2-[(2*S*)-2-pirrolidinil]etil}amina (30 mg) en forma de su base libre. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,06 (m, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 2,79-2,69 (m, 2 H), 1,90-1,56 (m, 6 H).

f) (3*aS*,13*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,9-dioxo-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-decahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-10-carboxamida. Una solución de **16a** (30 mg, 0,06 mmol), {2-[(2*S*)-2-pirrolidinil]etil}amina (30 mg, 0,26 mmol) y 2 gotas de ácido acético glacial se calentaron con microondas a 140 °C durante 10 min. Mientras se enfriaba, se añadió Celite a la mezcla y los disolventes se eliminaron al vacío y el material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2 %) para dar (3*aS*,13*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,9-dioxo-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-decahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-10-carboxamida, (25 mg, 74 %) en forma de una película. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,44 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,38-7,24 (m, 4 H), 6,80 (m, 2 H), 5,28-5,22 (m, 2 H), 4,67 (dd, *J*= 13,6, 2,8 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,11-4,03 (m, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,82-1,76 (m, 3 H), 1,52-1,38 (m, 2 H); ES<sup>+</sup> MS: 535 (M+1).

g) (3*aS*,13*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-8-hidroxi-7,9-dioxo-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-decahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-10-carboxamida. A una solución de (3*aS*,13*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,9-dioxo-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,3*a*,4,5,7,9,13,13*a*-decahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-10-carboxamida (25 mg, 0,05 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió Pd al 10%/C (10 mg). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción mediante un globo durante 18 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite con metanol y diclorometano. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (14 mg, 67%) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,53 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 4,71-4,58 (m, 3 H), 4,29-4,14 (m, 3 H), 2,99 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 1,97-1,38 (m, 6 H); ES<sup>+</sup> MS: 445 (M+1).

#### 50 Ejemplo Z-4:

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



a) [(2*R*)-2-pirrolidinmetil]amina. A una solución de *N*-BOC-(2*R*)-2-(aminometil)-1-pirrolidina (1,37 g, 6,85 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl 4 N (ac.) (8 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se eliminaron al vacío y se trató el residuo con resina de carbonato MP en metanol y diclorometano. Después de 1 h, la resina se eliminó por filtración a través de un tubo sinterizado y se eliminaron

los volátiles cuidadosamente al vacío para producir la amina en forma de base libre (760 mg en bruto > 100 %) en forma de un aceite. Este material se usó sin purificación adicional. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,13 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,82-2,62 (m, 5 H), 1,88-1,30 (m, 4 H).

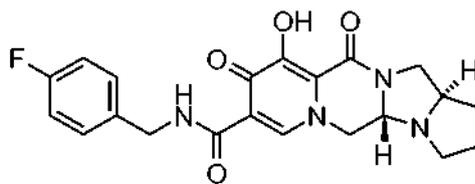
5 b) (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-2, a partir de **16a** (435 mg, 0,93 mmol) y [(2*R*)-2-pirolidinilmetil]amina (200 mg, 2,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y 15 gotas de ácido acético glacial se obtuvo (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-  
10 [(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (321 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,55-7,24 (m, 4 H), 6,80 (m, 2 H), 5,35 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H), 5,13 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,38 (dd,  $J = 10,4, 3,2$  Hz, 1 H), 4,21 (dd,  $J = 12,0, 6,8$  Hz, 1 H), 4,04 (dd,  $J = 12,4, 2,8$  Hz, 1 H), 3,77 (aparente t,  $J = 11,6$  Hz, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,11-3,00 (m, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,08-1,84 (m, 3 H), 1,65 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 521 (M+1).

15 c) (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-2, a partir de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (518 mg, 0,99 mmol) y Pd al 10%/C (35 mg) en metanol (40 ml) se obtuvo (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (430 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,73 (m, 1 H), 10,36 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,64 (m, 2 H), 4,54 (dd,  $J = 10,8, 4,0$  Hz, 1 H), 4,28-4,19 (m, 2 H), 3,90-3,79 (m, 2 H), 3,18-3,10 (m, 2 H), 2,84 (m, 1 H), 2,14-1,92 (m, 3 H), 1,72 (m, 1 H).

20 d) Sal sódica de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-1, a partir de (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (430 mg, 1,0 mmol) e hidróxido de sodio (1,0 ml, 1,0 M ac. 1,0 mmol) en 20 ml de etanol, se formó la correspondiente sal sódica (425 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.  
25 RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,85 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 4,51-4,46 (m, 3 H), 4,28 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,84 (m, 1H), 1,90 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H),  $\text{ES}^+$  MS: 431 (M+1).

#### Ejemplo Z-5:

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

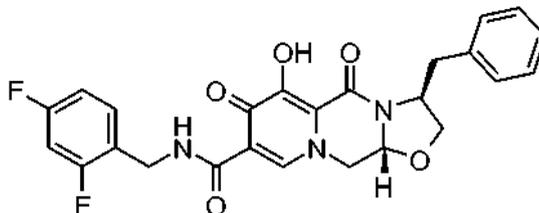


40 El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (60 mg, 0,13 mmol) y [(2*R*)-2-pirolidinilmetil]amina (100 mg, 1,0 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (60 mg, 91 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se ha descrito en el ejemplo Z-2 para dar (4a*S*,13a*R*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-  
45 10-hidroxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (21 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,72 (m, 1 H), 1,37 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 4,57 (m, 2 H), 4,52 (m, 1 H), 4,24-4,19 (m, 2 H), 3,87-3,76 (m, 2 H), 3,14-3,07 (m, 2 H), 2,82 (m, 1 H), 2,11-1,89 (m, 3 H), 1,68 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 413 (M+1).

Ejemplo Z-6:

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

5



El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (37 mg, 0,08 mmol) y (2S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (35 mg, 0,24 mmol) se hicieron reaccionar con diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (41 mg, 91 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida. (25 mg, 75 en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,47 (s, 1 H), 10,28 (m, 1 H), 8,35 (m, 1 H), 7,37-7,26 (m, 4 H), 7,18 (m, 2 H), 6,79 (m, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 4,64-4,61 (m, 3 H), 4,40 (m, 1 H), 4,23 (aparente t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,96 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1 H), 3,88 (aparente t, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,37 (dd, J = 13,6, 3,2 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J = 13,2 8,8 Hz, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 482 (M+1).

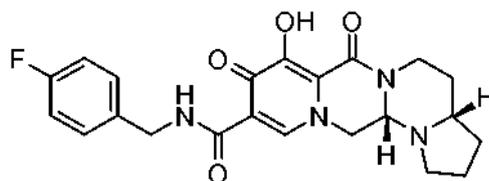
10

15

Ejemplo Z-7:

20

(3aS,13aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-8-hidroxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidin-10-carboxamida.



25

El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (84 mg, 0,13 mmol) y {2-[(2S)-2-pirrolidin]etil}amina (150 mg, 1,3 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3aS,13aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7,9-dioxo-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidin-10-carboxamida (86 mg, 90 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3aS,13aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-8-hidroxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidin-10-carboxamida. (63 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 10,45 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 6,94 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,63 (m, 1 H), 4,58-4,48 (m, 2 H), 4,33 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 2,85 (td, J = 13,2, 3,2 Hz, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,29 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,83-1,75 (m, 3 H), 1,54-1,35 (m, 2 H); ES<sup>+</sup> MS: 427 (M+1).

30

35

Ejemplo Z-8:

40

Sal sódica de (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[(1S)-1-metilpronil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.



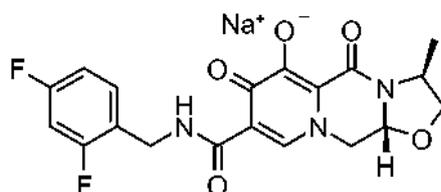
45

El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-1. **16a** (417 mg, 0,89 mmol) y L-isoleucinol (259 mg, 2,21 mmol) se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano (40 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1S)-1-metilpropil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (426 mg, 90 %). Este material se

5 hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-1 para dar (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[(1*S*)-1-metilpropil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (376 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blancuzco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,43 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,26 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,42-4,35 (m, 2 H), 4,19 (dd, *J* = 8,8, 7,2 Hz, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 1 H), 3,86 (dd, *J* = 12,0, 10,0 Hz, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 1,40 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 448 (M+1). Este material (360 mg, 0,81 mmol) se trató con hidróxido de sodio (0,81 ml, 1,0 M, 0,81 mmol) en etanol (15 ml) como se describe en el ejemplo Z-1 para proporcionar su correspondiente sal sódica (384 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,82 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 5,14 (m, 1 H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 4,31 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,36 (m, 1 H), 1,04 (m, 1 H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 448 (M+1).

#### Ejemplo Z-9:

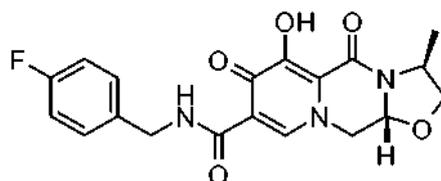
15 Sal sódica de (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida.



20 Se fabricó el compuesto del título en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-1. **16a** (510 mg, 1,08 mmol) y (2*S*)-2-amino-1-propanol (0,17 ml, 2,17 mmol) se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano (20 ml) con ácido acético para dar (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (500 mg, 93 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-1 para dar (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (386 mg, 94 %) en forma de un sólido teñido de blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,46 (m, 1 H), 10,28 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,30 (dd, *J* = 10,0, 4,0 Hz, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,48-4,37 (m, 3 H), 3,91 (dd, *J* = 12,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 1,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 406 (M+1). Este material (385 mg, 0,95 mmol) se trató con hidróxido de sodio (0,95 ml, 1,0 M, 0,95 mmol) en etanol (15 ml) como se describe en el ejemplo Z-1 para proporcionar su correspondiente sal sódica (381 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,66 (m, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 1,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 3 H).

#### Ejemplo Z-10:

35 (3*S*,11*aR*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida.



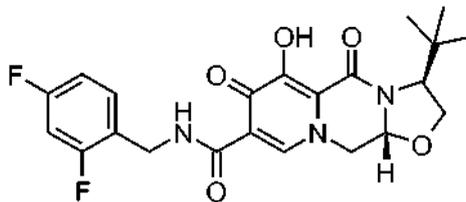
40 El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (100 mg, 0,22 mmol) y (2*S*)-2-amino-1-propanol (0,10 ml, 1,28 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3*S*,11*aR*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (100 mg, 95 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3*S*,11*aR*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (80 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,43 (s, 1 H), 10,28 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 6,97 (m, 2 H), 5,29 (m, 1 H), 4,55-4,38 (m, 5 H), 3,89 (aparente t, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 1,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 3 H); ES<sup>-</sup> MS: 386 (M-1).

50

## Ejemplo Z-11:

(3S,11aR)-N[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida

5

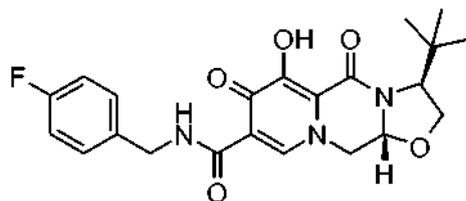


El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (41 mg, 0,09 mmol) y *L-terc*-leucinol en forma de base libre (59 mg, 0,50 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (40 mg, 86 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3S,11aR)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (33 mg, 99 %) en forma de un sólido teñido de blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,29 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,43 (m, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,36 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 3,99 (, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 1,03 (s, 9 H); ES<sup>+</sup> MS: 448 (M+1).

## Ejemplo Z-12:

(3S,11aR)-3-(1,1-dimetiletil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

20

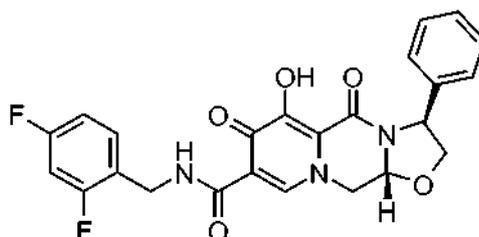


El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (41 mg, 0,09 mmol) y *L-terc*-leucinol en forma de base libre (59 mg, 0,50 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-3-(1,1-dimetiletil)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (40 mg, 85 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3S,11aR)-3-(1,1-dimetiletil)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (32 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco teñido. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,15 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 5,43 (m, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 4,36 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 3,99 (, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 1,02 (s, 9 H); ES<sup>+</sup> MS: 430 (M+1).

## Ejemplo Z-13:

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-3-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

35



40

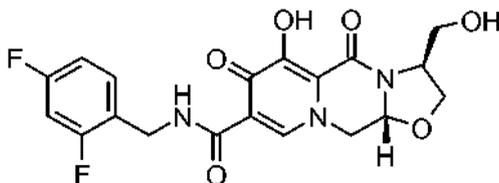
El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (33 mg, 0,07 mmol) y *L*-fenilglicinol (19 mg, 0,14 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-5,7-dioxo-3-fenil-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (37 mg, 95 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3S,11aR)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-3-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (33 mg, 99 %) en forma

45

de un sólido teñido de blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,23 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,43-7,32 (m, 6 H), 6,80 (m, 2 H), 5,58 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 5,37 (aparente t,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 4,67-4,62 (m, 3 H), 4,54 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 4,01 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 468 (M+1).

5 Ejemplo Z-14:

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(hidroximetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.



10

El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (50 mg, 0,10 mmol) y (2R)-2-amino-3-[(fenilmetil)oxi]-1-propanol (0,1 ml) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-3-[[[(fenilmetil)oxi]metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (61 mg, 99 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(hidroximetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (37 mg, 87 %) en forma de un sólido teñido de blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,23 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,31 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,42-4,36 (m, 3 H), 4,17-4,11 (m, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 3,62 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1 H).

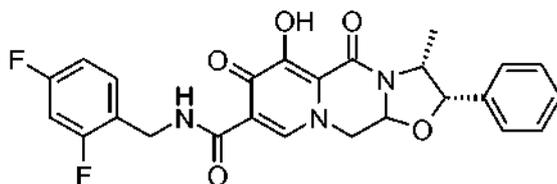
15

20

Ejemplo Z-15:

(2S,3R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

25



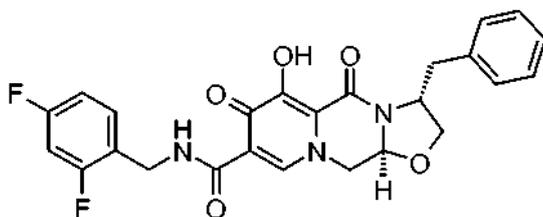
30

El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (25 mg, 0,05 mmol) y (1S,2R)-(+)-norefedrina (0,1 ml) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (2S,3R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-2-fenil-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (30 mg, 99 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (2S,3R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (25 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material es un diastereómero individual (relación diastereomérica > 6:1, pero estereoquímica relativa no confirmada en el centro aminal). RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10,28 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,10-7,30 (m, 6 H), 6,78 (m, 2 H), 5,70 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 5,36 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,61 (m, 2 H), 4,47 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 4,00 (aparente t,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 0,94 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 482 (M+1).

35

40 Ejemplo Z-16:

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



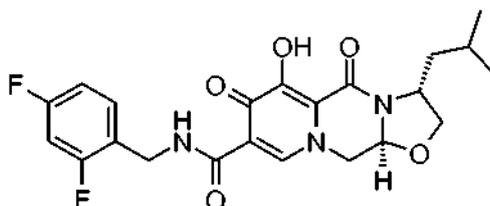
45

El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (34 mg, 0,07 mmol) y (2R)-2-amino-3-fenil-1-propanol (D-fenilalaninol) (50 mg, 0,33 mmol) se hizo reaccionar en

diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-6-  
 [(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (29 mg, 70 %). Este  
 material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-  
 5 difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-  
 carboxamida (24 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,46 (s, 1 H), 10,27 (m, 1  
 H), 8,33 (m, 1 H), 7,32-7,16 (m, 6 H), 6,78 (m, 2 H), 5,02 (m, 1 H), 4,61 (m, 3 H), 4,39 (m, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 3,95  
 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 2,97 (dd, *J* = 13,2 8,8 Hz, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 482 (M+1).

#### Ejemplo Z-17

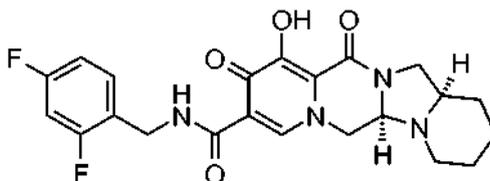
(3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(2-metilpropil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-  
 10 *a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida.



El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (32  
 mg, 0,07 mmol) y (2*R*)-2-amino-4-metil-1-pentanol (0,1 ml) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido  
 acético para dar (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(2-metilpropil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-  
 20 hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (43 mg, 99 %). Este material se hidrogenó en una  
 segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3*R*,11*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(2-  
 metilpropil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (32 mg, 90 %)  
 en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,47 (s, 1 H), 10,29 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,39 (m, 1  
 H), 6,80 (m, 2 H), 5,31 (m, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,44 (m, 2 H), 4,37 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,84 (dd, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1  
 H), 2,04 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H), 1,41 (m, 1 H), 1,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 3 H), 0,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 448  
 25 (M+1).

#### Ejemplo Z-18:

(5*aR*,14*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,4*a*,6,10,12,14,14*a*-decahidropirido[1,2-  
 30 *a*]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-9-carboxamida.



a) (2*R*)-2-(aminocarbonil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo. A una solución fría (0 °C) de ácido (2*R*)-1-  
 35 {[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-piperidincarboxílico (1,0 g, 4,36 mmol) en THF (20 ml) se le añadió trietilamina  
 (0,60 ml, 4,36 mmol) seguido de la adición lenta de cloroformiato de metilo (0,34 ml, 4,36 mmol). Después de  
 unos pocos minutos se formó una suspensión. A esta mezcla se le añadió NH<sub>4</sub>OH concentrado (1,5 ml) y la  
 solución se dejó calentar a ta mientras se calentaba el baño y se agitó durante un total de 4 h. La mezcla se  
 40 concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico, bicarb y después  
 salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado y el concentrado dieron (2*R*)-2-(aminocarbonil)-1-piperidincarboxilato  
 de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 99 %). RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,03 (s, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,06 (s, 1 H),  
 2,82 (m, 1 H), 2,29 (m, 1 H), 1,67-1,43 (m, 13 H).

b) (2*R*)-2-ciano-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo. A una solución fría (0 °C) de (2*R*)-2-(aminocarbonil)-1-  
 45 piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (269 mg, 1,17 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trietilamina (0,33 ml,  
 2,34 mmol) y después anhídrido trifluoroacético (0,17 ml, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se  
 concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio, HCl 0,5 N  
 y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar (2*R*)-2-ciano-  
 1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (255 mg, 99 %) en forma de un sólido cristalino después de un periodo  
 50 de reposo. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,23 (s, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 2,93 (s, 1 H), 1,93-1,39 (m, 6 H), 1,46 (s, 9 H).

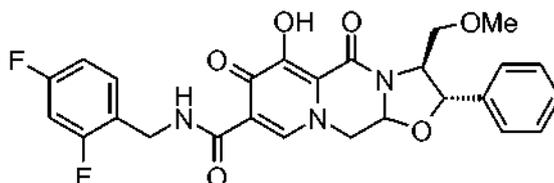
c) (2*R*)-2-(aminometil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo. Una solución de etanol saturada de amoniaco de  
 (2*R*)-2-ciano-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (255 mg, 1,19 mmol) se redujo con Raney-Ni de forma  
 similar a la descrita en el ejemplo Z-3 para dar, después de filtración a través de un lecho pequeño de sílice,

(2*R*)-2-(aminometil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (236 mg, 91 %), en forma de un aceite. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 4,15 (s, 1 H), 3,97 (m, 1 h), 2,96 (m, 1 H), 2,75-2,69 (m, 2 H), 2,23-2,08 (m, 3 H), 1,59-1,55 (m, 3 H), 1,43 (s, 9 H).

- 5 d) Sal bis HCl de [(2*R*)-2-piperidinilmetil]amina. Una solución de (2*R*)-2-(aminometil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (236 mg, 1,08 mmol) en THF (10 ml) se trató con HCl 4 N (3 ml) como se describe en el ejemplo Z-3 para dar la sal bis HCl de [(2*R*)-2-piperidinilmetil]amina. RNM de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,67 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 1,89-1,41 (m, 6 H).
- 10 e) (5*aR*,14*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5*a*,6,10,12,14,14*a*-decahidropirido[1,2-*a*]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (50 mg, 0,11 mmol) y [(2*R*)-2-piperidinilmetil]amina (150 mg, 1,31 mmol) (purificado usando resina de carbonato como se describe en el ejemplo Z-3) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (5*aR*,14*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,5*a*,6,10,12,14,14*a*-decahidropirido[1,2-*a*]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-9-carboxamida (50 mg, 88 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (5*aR*,14*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5*a*,6,10,12,14,14*a*-decahidropirido[1,2-*a*]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-*d*]pirazin-9-carboxamida (11 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 10,46 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 4,64-4,52 (m, 3 H), 4,14 (dd, *J* = 10,4, 2,8 Hz, 1 H), 3,91-3,82 (m, 2 H), 3,19 (aparente t, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 3,08 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 1,99-1,30 m, 6 H); ES<sup>+</sup> MS: 445 (M+1).

#### Ejemplo Z-19:

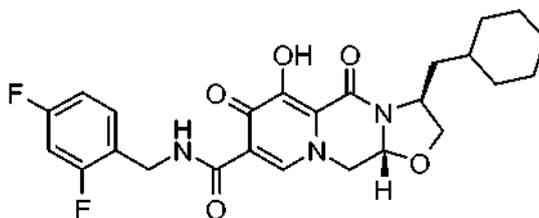
- 25 (2*S*,3*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[(metiloxi)metil]-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida



- 30 El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (36 mg, 0,07 mmol) y (2*R*)-2-amino-4-metil-1-pentanol (0,1 ml) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (2*S*,3*S*-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(metiloxi)metil]-5,7-dioxo-2-fenil-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (2*S*,3*S*-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[(metiloxi)metil]-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (25 mg, 64 % durante 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. Este material es un diastereómero individual (relación diastereomérica > 6:1 pero estereoquímica relativa no confirmada en el centro aminal). RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,48 (s, 1 H), 10,30 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,39-7,24 (m, 6 H), 6,78 (m, 2 H), 5,46 (dd, *J* = 10,0, 3,6 Hz, 1 H), 5,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,54 (dd, *J* = 12,4, 4,0 Hz, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,12 (dd, *J* = 10,4, 3,2 Hz, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,55 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1 H), 3,40 (s, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 512 (M+1).

#### Ejemplo Z-20:

- 45 (3*S*,11*aR*)-3-(ciclohexilmetil)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida.



- 50 El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (36 mg, 0,08 mmol) y (2*S*)-2-amino-3-ciclohexil-1-propanol (30 mg, 0,19 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3*S*,11*aR*)-3-(ciclohexilmetil)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11*a*-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazin-8-carboxamida (27 mg, 61 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3*S*,11*aR*)-3-(ciclohexilmetil)-*N*-[(2,4-

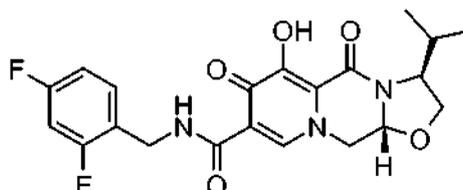
difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (25 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,48 (s, 1 H), 10,28 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 5,29 (m, 1 H), 4,61 (m, 2 H), 4,47-4,33 (m, 3 H), 3,87-3,81 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,75-1,64 (m, 6 H), 1,39 (m, 1 H), 1,25-1,14 (m, 3 H), 1,02-0,97 (m, 2 H);  $\text{ES}^+$  MS: 488 (M+1).

5

#### Ejemplo Z-21:

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

10



El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-1. **16a** (42 mg, 0,09 mmol) y (2S)-2-amino-3-metil-1-butanol (0,1 ml) se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano (8 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (40 mg, 86 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-1 para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (34 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,29 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 4,61 (m, 2 H), 4,44 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,02 (dd,  $J = 8,4, 5,2$  Hz, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 0,97 (m, 6 H);  $\text{ES}^+$  MS: 434 (M+1).

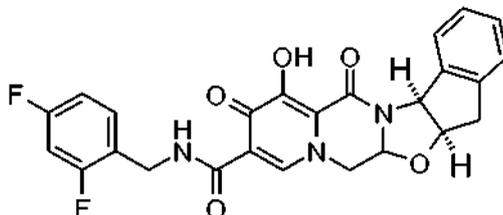
15

20

#### Ejemplo Z-22:

(5aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-5a,6a,7,11,13,14a-hexahidro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-10-carboxamida.

25



30

35

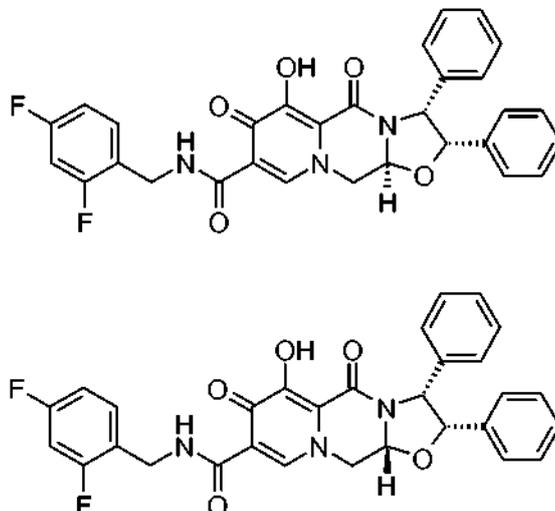
40

El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-1. **16a** (42 mg, 0,09 mmol) y (1S,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (100 mg, 0,67 mmol) se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano (5 ml) con ácido acético para dar (5aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-5a,6a,7,11,13,14a-hexahidro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-10-carboxamida (55 mg, 99 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-1 para dar (5aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-5a,6a,7,11,13,14a-hexahidro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-10-carboxamida (45 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,28 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,69 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,34-7,19 (m, 4 H), 6,78 (m, 2 H), 5,96 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 5,32 (m, 1 H), 5,22 (m, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,45 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 3,96 (aparente t,  $J = 10,8$  Hz, 1 H), 3,40 (dd,  $J = 18,0, 6,8$  Hz, 1 H), 3,24 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 480 (M+1).

#### Ejemplos Z-23 y Z-24:

(2S,3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida y (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

5

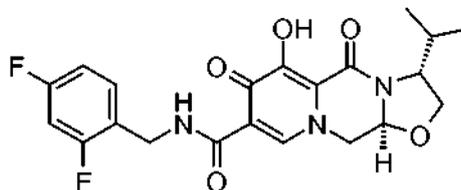


Los compuestos del título se fabricaron en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-1. **16a** (40 mg, 0,09 mmol) y (1S,2R)-2-amino-1,2-difeniletanol (50 mg, 0,23 mmol) se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano (5 ml) con ácido acético para dar (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-2,3-difenil-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (34 mg, 63 %) y (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-2,3-difenil-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (13 mg, 24 %). Estos materiales se hidrogenaron en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-1 para dar (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (ejemplo Z-23, 29 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco y (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (ejemplo Z-24, 10 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco respectivamente. Para el ejemplo Z-23: RNM de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,29 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,11-6,95 (m, 11 H), 6,16 (dd, *J* = 10,4, 3,6 Hz, 1 H), 5,71 (m, 2 H), 4,90 (m, 1 H), 4,54 (m, 2 H), 4,38 (t, *J* = 11,2 Hz, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 544 (M+1). Para el ejemplo Z-24: RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,64 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,01-6,90 (m, 10 H), 6,80 (m, 2 H), 5,56 (m, 2 H), 5,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,73 (m, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,49 (m, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 544 (M+1).

#### Ejemplo Z-25:

25

(3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.



30

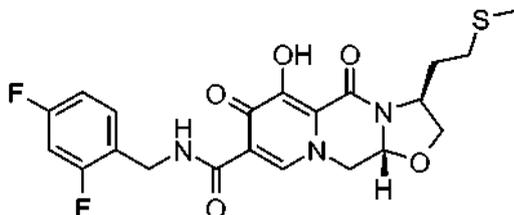
El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-1. **16a** (40 mg, 0,09 mmol) y (2R)-2-amino-3-metil-1-butanol (0,1 ml) se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano (8 ml) con ácido acético para dar (3R,11a,S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (41 mg, 92 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-1 para dar (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (32 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,42 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 5,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,42 (m, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Hz, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 434 (M+1).

40

## Ejemplo Z-26

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

5

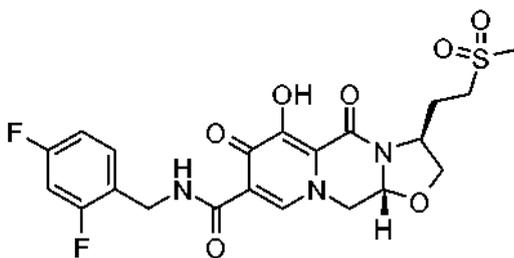


El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-1. **16a** (43 mg, 0,09 mmol) y (2S)-2-amino-4-(metiltio)-1-butanol (0,1 ml) se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano (5 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (41 mg, 81 %). Este material (20 mg, 0,04 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (3 ml) a de 0 °C a ta durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío y se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (12 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,35 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,32 (m, 1 H), 4,62-4,53 (m, 3 H), 4,43-4,39 (m, 2 H), 3,91-3,87 (m, 2 H), 2,63-2,53 (m, 2 H), 2,39 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,89 (m, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 466 (M+1).

## Ejemplo Z-27

20

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.



25

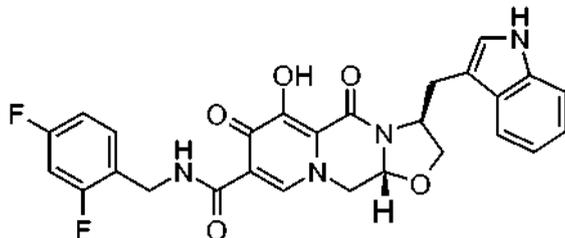
A una solución de (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (20 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió *m*-CPBA (20 mg, 70 %, 0,082 mmol). La solución resultante se dejó calentar a medida que se calentaba el baño y se agitó un total de 3 h. La reacción se inactivó por la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac.) y bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El filtrado y el concentrado proporcionaron (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[2-etilsulfonyl)etil]-5,7-oxo-6-[(fenilmetil)oxil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (26 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-1 para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[2-(metilsulfonyl)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (22 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,00 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 6,81 (m, 2 H), 5,42 (m, 1 H), 4,62 (m, 3 H), 4,41 (m, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 498 (M+1).

40

## Ejemplo Z-28:

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(1H-indol-3-ilmetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,3]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

5



El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-1. **16a** (43 mg, 0,09 mmol) y (2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-propanol (100 mg, 0,52 mmol) se hicieron reaccionar en 1,2-dicloroetano (5 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1H-indol-3-ilmetil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (36 mg, 64 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-1 para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-(1H-indol-3-ilmetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (29 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 10,34 (m, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,15-7,01 (m, 3 H), 6,78 (m, 2 H), 4,94 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,71 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,59 (m, 2 H), 4,35 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,22 (m, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,40 (dd, J = 13,6, 11,6 Hz, 1 H), 3,18 (dd, J = 14,0, 8,4 Hz, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 521 (M+1).

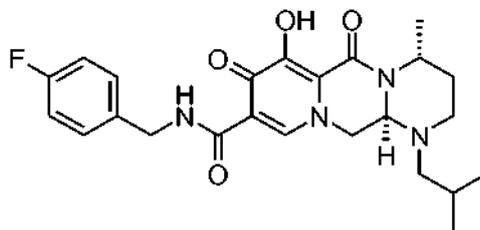
10

15

## Ejemplo Z-29:

20

(4R,12aR)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidronirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidinadina-9-carboxamida.



25

30

35

a) Metanosulfonato de (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)propilo. A una solución agitada de [(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,00 g, 28,5 mmol) y trietilamina (5,92 ml, 42,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) enfriada a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (2,43 ml, 31,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). La agitación continuó durante 20 minutos a 0 °C, después de lo cual la reacción se juzgó completa por análisis TLC (1:1 hexanos/EtOAc). La solución se vertió en agua y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 N y después con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar metanosulfonato de (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)propilo (7,08 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,03 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 4,2, 9,8 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,61 (s a, 1H).

40

45

b) [(1R)-2-ciano-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo. A una solución agitada de metanosulfonato de (2R)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)propilo (7,08 g, 27,9 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió NaCN (3,78 g, 84,0 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 2 horas, después de lo cual se observó la formación de un precipitado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas etéreas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar [(1R)-2-ciano-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,81 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,51 (dd, J = 3,8, 16,6 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,63 (s a, 1H).

50

c) [(1R)-3-amino-1-metilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo. Una solución de [(1R)-2-ciano-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,30 g, 7,1 mmol) en etanol saturado con amoniaco anhidro se trató con Raney-Ni (1,5 ml de suspensión ac. al 50 %) y 379,21 KPa de H<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente 80:19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (37%)) a través de un lecho pequeño de gel de sílice para dar [(1R)-3-amino-1-metilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,37 g, 100 %) en forma de un aceite transparente que se solidificó.

RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,14 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,43-1,62 (m, 13H), 2,76 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,57 (m, 1H).

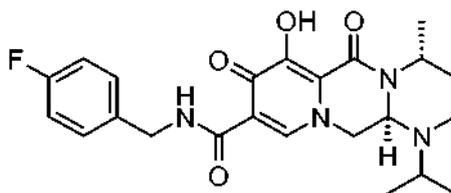
5 d)  $\{(1R)\text{-1-metil-3-}[(2\text{-metilpropil)amino]propil\}$ carbamato de 1,1-dimetiletilo. Se agitó  $[(1R)\text{-3-amino-1-metilpropil\}$ carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,320 g, 1,70 mmol), isobutilaldehído (150 ml, 1,62 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,512 g, 2,42 mmol) en dicloroetano anhidro (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó por la adición de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y después se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente 80:19:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (37 %)) a través de un lecho pequeño de gel de sílice para proporcionar  $\{(1R)\text{-1-metil-3-}[(2\text{-metilpropil)amino]propil\}$ carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,158 g, 40 %) en forma de un aceite transparente. RNM ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,13 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,42-1,51 (m, 11H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H), 2,58-2,72 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 5,20 (m, 1H).

15 e)  $[(3R)\text{-3-aminobutil}(2\text{-metilpropil)amina}$ . Una solución enfriada en hielo de  $\{(1R)\text{-1-metil-3-}[(2\text{-metilpropil)amino]propil\}$ carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,158 g, 0,65 mmol) en THF (8 ml) se trató con HCl 4 N(ac.) (2 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para dar diclorhidrato de  $[(3R)\text{-3-aminobutil}(2\text{-metilpropil)amina}$ . La sal de HCl se disolvió después en diclorometano y una cantidad mínima de metanol y se trató con resina de carbonato con soporte sólido (carbonato MP, Argonaut Technologies). Después de 30 minutos, se filtró la solución a través de un tubo sinterizado y se eliminaron cuidadosamente los disolventes al vacío para dar  $[(3R)\text{-3-aminobutil}(2\text{-metilpropil)amina}$  (65 mg). RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H), 1,06 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H), 1,23-1,53 (m, 5H), 1,71-1,74 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,97 (m, 1H).

25 f)  $(4R,12aR)\text{-N-}[(4\text{-fluorofenil)metil-}7\text{-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida}$ . El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (40 mg, 0,09 mmol) y  $[(3R)\text{-3-aminobutil}(2\text{-metilpropil)amina}$  (65 mg, 0,45 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar  $(4R,12aR)\text{-N-}[(4\text{-fluorofenil)metil-}4\text{-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-}[(\text{fenilmetil)oxi-}1,2,3,4,6,8,12,12a\text{-octahidro-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida}$  (29 mg, 60 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar  $(4R,12aR)\text{-N-}[(4\text{-fluorofenil)metil-}7\text{-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida}$  (18 mg, 75%) en forma de un sólido de color castaño. RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,77 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,84 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,32 (d,  $J = 7,2$  Hz), 1,45-1,49 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,54-4,64 (m, 2H), 4,96-4,99 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,55 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 456 (M+1).

#### Ejemplo Z-30:

40  $(4R,12aR)\text{-N-}[(4\text{-fluorofenil)metil-}7\text{-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida}$



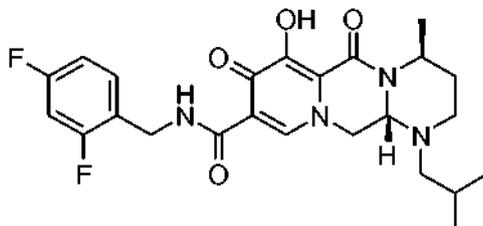
45 a)  $[(3R)\text{-3-aminobutil}(1\text{-metiletil)amina}$ . La diamina libre se preparó de forma similar a la descrita en el ejemplo Z-29. RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 1,06 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,41-1,58 (m, 5H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H).

50 b)  $(4R,12aR)\text{-N-}[(4\text{-fluorofenil)metil-}7\text{-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida}$ . El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (40 mg, 0,088 mmol) y  $[(3R)\text{-3-aminobutil}(1\text{-metiletil)amina}$  (78 mg, 0,60 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar  $(4R,12aR)\text{-N-}[(4\text{-fluorofenil)metil-}4\text{-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-7-}[(\text{fenilmetil)oxi-}1,2,3,4,6,8,12,12a\text{-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida}$  (26 mg, 56 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar  $(4R,12aR)\text{-N-}[(4\text{-fluorofenil)metil-}7\text{-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida}$  (21 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H), 1,06 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 1,31 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 4,15-4,19 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,54-4,59 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

Ejemplo Z-31:

(4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

5



a) [(1S)-2-ciano-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo. Se preparó el nitrilo en dos etapas usando un procedimiento modificado como se describe en el ejemplo Z-29. A una solución agitada de metanosulfonato de (2S)-2-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)propilo (8,40 g, 33,2 mmol) en DMSO (50 ml) y KCN (6,51 g, 100,0 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió 18-corona-6 (9,05 g, 34,3 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas etéreas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar [(1S)-2-ciano-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (5,37 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RNM de 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,52 (dd, J = 4,0, 16,4 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,65 (s a, 1H).

10

15

20

b) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil](2-metilpropil)amina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-29. RNM de 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 0,99 (m, 6H), 1,34 (m, 3H), 2,13-2,27 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,83 (m, <1 H).

25

30

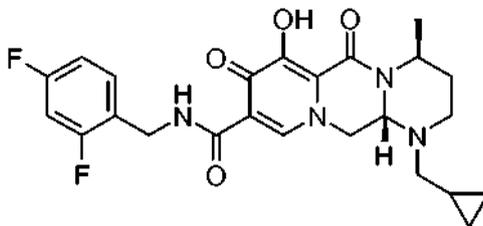
35

c) (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (80 mg, 0,17 mmol) y [(3S)-3-aminobutil](2-metilpropil)amina en forma de base libre (107 mg, 0,74 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (76 mg, 76 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (39 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45-1,50 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,57-4,68 (m, 2H), 4,96-5,01 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,56 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 475 (M+1).

Ejemplo Z-32:

(4S,12aS)-1-(ciclopropilmetil)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

40



45

50

a) {(1S)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-1-metilpropil}carbamato de 1,1-dimetiletilo. La diamina protegida se preparó usando un procedimiento modificado como se describe en el ejemplo Z-29. [(1S)-3-amino-1-metilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,293 g, 1,56 mmol), carboxaldehído de ciclopropano (96 ml, 1,30 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,439 g, 2,07 mmol) se agitó en una mezcla 1:1 de dicloroetano y tetrahydrofurano (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó por la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, después con una solución de salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente 80:19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me-OH/NH<sub>4</sub>OH (37%)) a través de un lecho pequeño de gel de sílice para proporcionar {(1S)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-1-metilpropil}carbamato de 1,1-

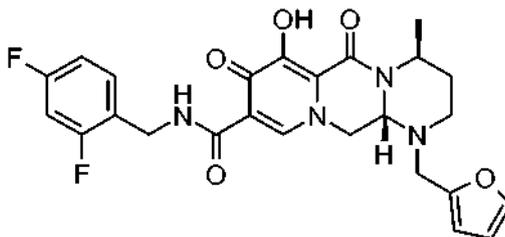
dimetileto (76 mg, 26 %) en forma de un aceite transparente. RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,09-0,13 (m, 2H), 0,44-0,49 (m, 2H), 0,92-0,95 (m, 1H), 1,14 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,43-1,70 (m, 12H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,62-2,73 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,88 (m, 1H).

5 b) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil](ciclopropilmetil)amina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-29. RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,40 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 8,25 (s, < 1H), 9,04 (s, < 1H).

10 c) (4S,12aS)-1-(ciclopropilmetil)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (50 mg, 0,106 mmol) y [(3S)-3-aminobutil](ciclopropilmetil)amina en forma de base libre (44 mg, 0,31 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-1-(ciclopropilmetil)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (50 mg, 83 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-1-(ciclopropilmetil)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (23 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,11 (m, 2H), 0,56-0,59 (m, 2H), 0,77 (m, 1H), 1,34 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,46-1,50 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,46-2,51 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 4,21-4,30 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,58-4,67 (m, 2H), 5,00-5,05 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,55 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 473 (M+1).

#### Ejemplo Z-33:

25 (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.



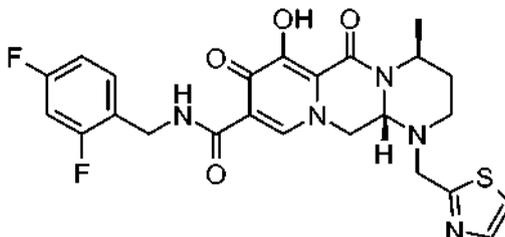
30 a) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil](2-furanilmetil)amina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-32. RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,27 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 3,00-3,04 (m, 2H), 3,38-3,39 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,18 (s, < 1H), 9,41 (s, < 1H).

35 b) (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (36 mg, 0,076 mmol) y [(3S)-3-aminobutil](2-furanilmetil)amina en forma de base libre (70 mg, 0,42 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (32 mg, 70 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (20 mg, 76 %), en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,45-1,49 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,65 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 3,89 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,39-4,41 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 4,98-5,03 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,47 (m, 1H), 12,50 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 499 (M+1).

## Ejemplo Z-34:

(4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

5



a) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil](1,3-tiazol-2-ilmetil)amina de forma similar a la del ejemplo Z-32. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>-OD) δ 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 4,51-4,58 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

10

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (35 mg, 0,074 mmol) y [(3S)-3-aminobutil](1,3-tiazol-2-ilmetil)amina en forma de base libre se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (36 mg, 80 %) en forma de una película. Este material se desbenciló en una segunda etapa de una forma similar a la de Z-26 para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (18 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,49-1,53 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,93-2,96 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,99-4,03 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 3H), 5,03-5,06 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 10,40 (m, 1H), 12,48 (m, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 516 (M+1).

15

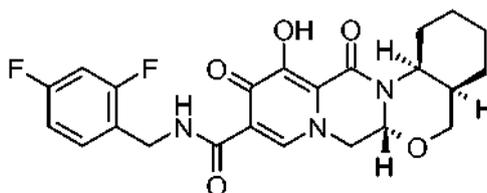
20

25

## Ejemplo Z-35:

4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica

30



a) (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica. Se disolvió clorhidrato de *cis*-2-hidroxi-1-ciclohexilamina racémico (24 mg, 0,186 mmol) en una solución de diclorometano que contenía una pequeña cantidad de metanol (para disolver) y se añadió exceso de carbonato MP (Argonaut Technologies, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se eliminó el carbonato MP por filtración. La solución de amina libre se traspasó a un recipiente de microondas que contenía **16a** (29 mg, 0,0617 mmol). Se añadió una gota de ácido acético glacial y se calentó la solución durante 10 minutos a 140 °C. La solución resultante se absorbió en celite y el material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente metanol al 0-12 %/diclorometano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 53 %). RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,40 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,34-7,26 (m, 4 H), 6,80 (m, 2 H), 5,35-5,23 (m, 2 H), 5,13 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,70 (m, 2 H), 4,22 (dd, J = 13,2, 3,2 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,2, 6,4, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,76 (dd, J = 11,2, 4,4, 1 H), 2,22 (m, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,74-1,40 (m, 6 H), 1,17 (m, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 550 (M + 1).

35

40

45

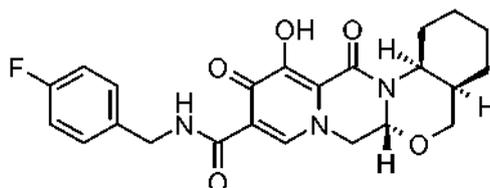
b) (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica. (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica (13 mg, 0,0236 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano y se añadió Pd al 10 % en peso/C (13 mg). Se pasó hidrógeno a través de la solución varias veces y la mezcla se agitó a 101,32 Kpa durante 18 horas hasta que se determinó por TLC que la reacción se había completado (metanol al 5 % /diclorometano). La mezcla se filtró a través de Celite, eluyendo con

50

metanol/cloroformo y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (7,3 mg, 73 %) RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,45 (m, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,83-6,76 (m, 2 H), 5,23 (m, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,12-4,01 (m, 2 H), 3,83 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,67-1,40 (m, 5 H), 1,20 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 460 (M + 1).

#### Ejemplo Z-36:

(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica.

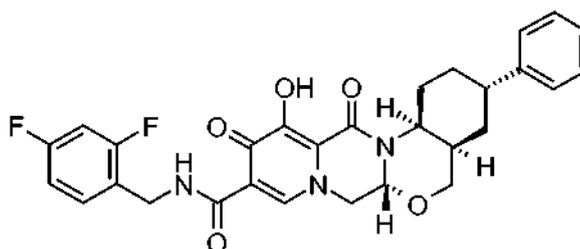


a) (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de clorhidrato de *cis*-2-hidroxiometil-1-ciclohexilamina racémico (50 mg, 0,303 mmol) y **16** (45 mg, 0,0995 mmol) se preparó (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica (48 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,42 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,38-7,24 (m, 5 H), 6,98 (m, 2 H), 5,26-5,18 (m, 2 H), 5,07 (m, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,62-4,51 (m, 2 H), 4,20 (dd,  $J = 13,6, 4$  Hz, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,71 (dd,  $J = 11,3, 4,8$  Hz, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,73-1,63 (m, 2 H), 1,62-1,56 (m, 2 H), 1,48 (, 1 H), 1,38 (m, 1 H), 1,14 (m, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 532 (M + 1).

b) (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-37, a partir de (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica (37 mg, 0,0696 mmol) y Pd al 10 %/C (3 mg) se preparó el compuesto del título (18 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco después de purificación por HPLC. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,47 (s, 1 H), 10,39 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 5,22 (m, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 4,28 (dd,  $J = 13,2, 4$  Hz, 1 H), 4,12-3,98 (m, 2 H), 3,81 (dd,  $J = 11,6, 4,8$  Hz, 1 H), 2,29 (m, 1 H), 1,91-1,19 (m, 8 H);  $\text{ES}^+$  MS: 442 (M + 1).

#### Ejemplo Z-37:

(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-3-fenil-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica.



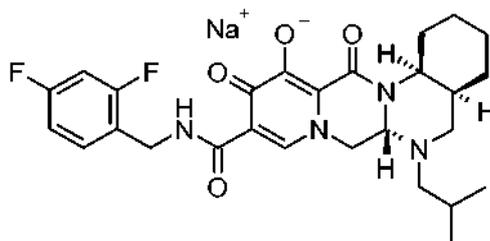
a) (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-3-fenil-12-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de clorhidrato de [(1R,2S,5S)-2-amino-5-fenilciclohexil]metanol racémico (32 mg, 0,160 mmol) y **16a** (30 mg, 0,064 mmol) se preparó (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-3-fenil-12-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica (35 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,40-7,26 (m, 6 H), 6,81 (m, 3 H), 5,32-5,25 (m, 2 H), 5,17 (m, 1 H), 4,89 (m, 1 H), 4,66-4,62 (m, 2 H), 4,26 (dd,  $J = 13,6, 4$  Hz, 1 H), 4,13-4,04 (m, 2 H), 3,85 (dd,  $J = 11,2, 4,4$  Hz, 1 H), 2,56 (m, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,03-1,64 (m, 6 H);  $\text{ES}^+$  MS: 626 (M + 1).

b) (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-3-fenil-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica. -(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-3-fenil-12-[(fenilmetil)oxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decahidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazin-10-carboxamida racémica (27 mg, 0,0432 mmol) se suspendió en

metanol, Se añadió Pd al 10 % en peso/C (3 mg) y se burbujeó hidrógeno a través del sistema hasta que se determinó que la reacción se había completado por TLC (metanol al 5%/diclorometano). Se filtró la suspensión a través de Celite eluyendo con metanol/cloroformo y se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (13 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,40 (s a, 1 H), 10,37 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,37-7,28 (m, 3 H), 7,24-7,15 (m, 4 H), 6,79 (m, 2 H), 5,78 (s a, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,29 (m, 1 H), 4,16-4,09 (m, 2 H), 3,92 (dd,  $J = 11,6, 4,8$  Hz, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 2,07-1,64 (m, 7 H);  $\text{ES}^+$  MS: 536 (M + 1).

#### Ejemplo Z-38:

(4aS,6aS,14aS)-10-(((2,4-difluorofenil)metil)amino)carbonil)-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1,2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-12-olato de sodio racémico.



a) [(1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico. Clorhidrato de [(1R,2S,5S)-2-amino-5-fenilciclohexil]metanol racémico (800 mg, 4,82 mmol) se disolvió en MeOH (40 ml) y se añadieron dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (1,16 g, 5,30 mmol) y trietilamina (4 ml, 28,92 mmol) y la mezcla se agitó 18 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a presión reducida, se añadió acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo el producto con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente 9:1 hexanos:acetato de etilo a acetato de etilo) dio [(1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (934 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,87 (m, 1 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 1,73-1,48 (m, 5 H), 1,38 (s, 9 H), 1,27-1,15 (m, 3 H), 0,887 (m, 1 H).

b) [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico. A una solución de dimetilsulfóxido (0,2 ml, 2,88 mmol) en diclorometano (3 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió cloruro de oxalilo (0,72 ml, 1,44 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió [(1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (220 mg, 0,961 mmol) en diclorometano gota a gota y se agitó 10 minutos. Se añadió trietilamina (0,53 ml, 3,84 mmol) lentamente y se agitó la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante una hora y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo el producto con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación de los disolventes a presión reducida proporcionó [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (223 mg, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,61 (s, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,63-1,49 (m, 4 H), 1,37-1,16 (m, 12 H).

c) ((1S,2S)-2-(((2-metilpropil)amino)metil)ciclohexilo)carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico. [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (223 mg, 0,982 mmol) se disolvió en dicloroetano y se añadieron 2-metilpropil)amina (0,15 ml, 1,47 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (290 mg, 1,37 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo el producto con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminaron los disolventes a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente diclorometano a hidróxido de amonio al 1% metanol al 19% diclorometano al 80%) proporcionó ((1S,2S)-2-(((2-metilpropil)amino)metil)ciclohexilo)carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (112 mg, 40 %) en forma de un aceite incoloro transparente. RNM de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,06 (s s, 1 H), 3,76 (s s, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,43-2,37 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 3 H), 1,44-1,32 (m, 14 H), 1,27-1,19 (m, 2 H), 0,866 (m, 6 H).

d) Clorhidrato de (1S,2S)-2-(((2-metilpropil)amino)metil)ciclohexanamina racémico.

De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-3, etapa e, a partir de ((1S,2S)-2-(((2-metil-propil)amino)metil)ciclohexilo)carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (112 mg, 0,394 mmol) se preparó clorhidrato de (1S,2S)-2-(((2-metilpropil)amino)metil)ciclohexanamina (130 mg, > 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RNM de  $^1\text{H}$  (metanol- $d_4$ / $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68-8,28 (m, 1 H), 3,62 (s s, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 2,83-2,78 (m, 3 H), 2,54 (s s, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,82-1,66 (m, 3 H), 1,53-1,39 (m, 5 H), 0,96 (m, 6 H), 0,766 (m, 1 H).

e) (4aS,6aS,14aS)-N-(((2,4-difluorofenil)metil)-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-12-[[fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en Z-35, a partir de clorhidrato de (1S,2S)-2-(((2-

metilpropil)amino]metil}ciclohexanamina racémico (130 mg, 0,508 mmol) y **16a** (55 mg, 0,117 mmol) se preparó (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (44 mg, 62 %) con una d.r. 12:1. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,46 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 4H), 6,79 (m, 2H), 5,30-5,23 (m, 2H), 4,75-4,56 (m, 3H), 4,23-4,09 (m, 3H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,71-1,33 (m, 6H), 1,26-1,19 (m, 2H), 0,810 (m, 3H), 0,720 (m, 3H); ES<sup>+</sup> MS: 605 (M + 1).

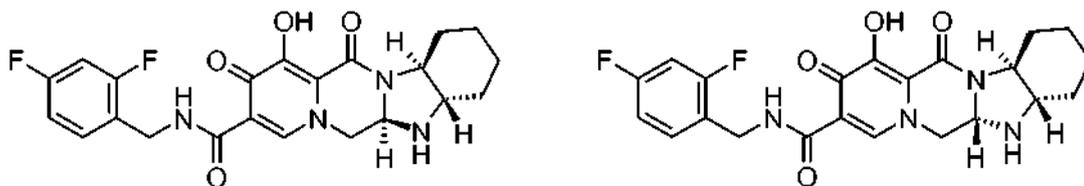
f) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-37, a partir de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (39 mg, 0,064 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (7 mg) se preparó (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (36 mg, > 100 %) en forma de un sólido de color castaño. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,60 (s s, 1H), 10,43 (s s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,49 (s s, 1H), 4,30-4,13 (m, 2H), 3,63-3,40 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,88-1,11 (m, 7H), 0,830 (m, 3H), 0,760 (m, 3H); AP<sup>+</sup> MS: 515 (M + 1).

g) (4aS,6aS,14aS)-10-[[[(2,4-difluorofenil)metil]aminolcarbonil]-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-12-olato de sodio racémico. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-1, a partir de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (37 mg, 0,071 mmol) e hidróxido de sodio 1 N (0,07 ml) se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (26 mg, 68 %). RNM de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,73 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,59-4,41 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 4,14 (s s, 1H), 2,63-2,60 (m, 2H), 1,98-1,61 (m, 5H), 1,48-1,36 (m, 4H), 0,997 (m, 3H), 0,760 (m, 3H), 0,660 (m, 2H); AP<sup>+</sup> MS: 515 (M + 1 de ácido libre).

#### Ejemplo Z-39:

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-hidroxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida y ejemplo Z-40:

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-hidroxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida.



a) (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)oxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida y (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)oxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-2, a partir de [(1S,2S)-2-aminociclohexilo]amina (122 mg, 1,07 mmol) y **16a** (200 mg, 0,426 mmol) se preparó (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)oxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (58 mg) y (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)oxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (10,6 mg) después de separación de los diastereómeros usando cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-12 %/diclorometano).

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)oxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (principal): RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,40 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 5,32 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 3H), 4,21 (dd, *J* = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,01-1,79 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 4H); ES<sup>+</sup> MS: 535 (M + 1). (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)oxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (diastereómero secundario): RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,33 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 5,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,90-1,51 (m, 4H), 1,33-1,19 (m, 4H); Los datos de EM coinciden con los de su diastereómero.

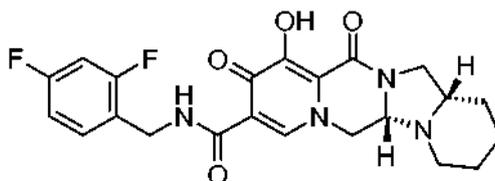
b) (Para el ejemplo Z-39). (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-hidroxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida. De una forma similar a la

descrita en el ejemplo Z-37, a partir del diastereómero secundario preparado en la etapa a (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)oxil]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (7 mg, 0,0131 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (cantidad catalítica) se preparó (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-hidroxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (2,8 mg, 48 %) después de purificación por HPLC. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,15 (s s, 1 H), 10,42 (s s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,01 (m, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,16 (m, 1 H), 3,96 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,60-1,13 (m, 4 H), 0,893-0,840 (m, 2 H); ES<sup>+</sup> MS: 445 (M +1).

c) (Para el ejemplo Z-40). (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-hidroxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-37, a partir del diastereómero principal (30 mg, 0,0561 mmol) preparado en la etapa a y Pd al 10 % en peso/C (cantidad catalítica), (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-hidroxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decahidro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida se preparó en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 60 %) después de purificación por HPLC. RNM de <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ 10,41 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 4,57 (m, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,87-1,84 (m, 2 H), 1,47-1,33 (m, 4 H); ES<sup>+</sup> MS: 445 (M +1).

#### Ejemplo Z-41:

(5aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-9-carboxamida.

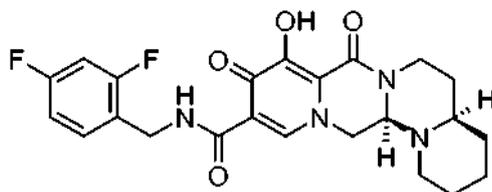


a) (5aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)oxil]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-9-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-18, a partir de **16a** (50 mg, 0,108 mmol) y clorhidrato [(2S)-2-piperidinilmetil]amina (50 mg, 0,269 mmol, fabricado de forma similar a la descrita en el ejemplo Z-18) se preparó (5aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)oxil]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-9-carboxamida (40 mg, 78 %). RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,43 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,59-7,25 (m, 4 H), 6,81 (m, 2 H), 5,38 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5,19 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4,65-4,62 (m, 2 H), 4,20 (dd, J = 12, 2,8 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 12,4, 2,8 Hz, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 1,94-1,87 (m, 2 H), 1,77-1,58 (m, 2 H), 1,39-1,24 (m, 2 H); ES<sup>+</sup> MS: 535 (M +1).

b) (5aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-9-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-37, a partir de (5aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)oxil]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decahidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazin-9-carboxamida (18 mg, 0,0337 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (cantidad catalítica) se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 87 %) después de purificación por HPLC. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,71 (s s, 1 H), 10,36 (s s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 4,64-4,57 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,92-3,89 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 1,97-1,89 (m, 2 H), 1,78 (m, 1 H), 1,66-1,60 (m, 2 H), 1,43-1,36 (m, 2 H); ES<sup>+</sup> MS: 445 (M +1).

#### Ejemplo Z-42:

(4aR,14aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-hidroxi-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-11-carboxamida.



a) (2R)-2-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-3a, a partir de ácido (2R)-1-(((fenilmetil)oxi)carbonil)-2-piperidincarboxílico (4,93 g, 18,75 mmol) se preparó (2R)-2-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (2,24 g, 48 %) en forma de un aceite que se solidificó hasta convertirse en un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H de RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,26 (m, 5 H), 5,18-5,10 (m, 2 H), 4,37 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,84 (, m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 2,96 (s s, 1 H), 1,71-1,42 (m, 6 H).

b) (2R)-2-(cianometil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-3b, a partir de (2R)-2-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,09 g, 4,38 mmol) se preparó (2R)-2-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,05 g, 59 % de impureza con subproducto sin caracterizar) en forma de un aceite incoloro transparente, después se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-100 % -hexanos). Es necesario usar este material en la siguiente etapa tan pronto como sea posible o el rendimiento se deteriora drásticamente. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-3c, a partir de (2R)-2-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (1,05 g, 2,61 mmol) y cianuro de sodio (383 mg, 7,82 mmol) se preparó (2R)-2-(cianometil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (171 mg, 25 %) en forma de un aceite de color amarillo. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,29 (m, 5 H), 5,13 (s, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,60 (m, 2 H), 1,82-1,67 (m, 4 H), 1,54-1,39 (m, 2 H).

d) (2R)-2-(2-aminoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-3d, a partir de (2R)-2-(cianometil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (171 mg, 0,663 mmol) se preparó (2R)-2-(2-aminoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (119 mg, 68 %) en forma de un residuo incoloro transparente. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32-7,25 (m, 5 H), 5,08 (m, 2 H), 4,39 (s s, 1 H), 4,01 (s s, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,60-2,56 (m, 2 H), 1,95-1,86 (m, 3 H), 1,63-1,35 (m, 6 H).

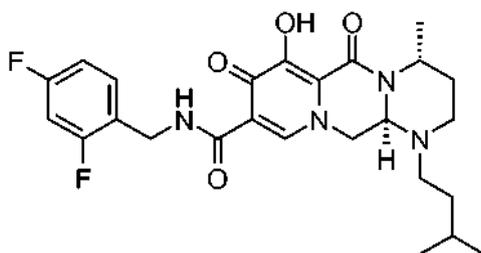
e) {2-[(2R)-2-piperidinil]etil}amina. Se disolvió (2R)-2-(2-aminoetil)-1-piperidincarboxilato de fenilmetilo (119 mg, 0,454 mmol) en metanol y se añadió Pd al 10 % en peso/C (120 mg). Se burbujeó hidrógeno a través de la solución durante 15 minutos y la reacción se agitó a 101,32 KPa durante 18 horas hasta determinar por TLC que se ha completado (hidróxido de amonio al 1 %, metanol al 19 %, diclorometano al 80 %). La suspensión se filtró a través de Celite eluyendo con metanol y el filtrado se concentró cuidadosamente a presión reducida para proporcionar un líquido incoloro transparente (58 mg, cuantitativo). RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,99 (m, 1 H), 2,71-2,66 (m, 2 H), 2,57-2,48 (m, 2 H), 1,72 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 2 H), 1,48-1,42 (m, 2 H), 1,35-1,25 (m, 2 H), 1,05 (m, 1 H).

f) (4aR,4aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8,10-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-11-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de **16a** (50 mg, 0,106 mmol) y {2-[(2R)-2-piperidinil]etil}amina (58 mg, 0,454 mmol) se preparó (4aR,14aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8,10-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-11-carboxamida (47 mg, 81 %). RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,50 (s s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,60 (s, 2 H), 7,38-7,24 (m, 4 H), 6,80 (m, 2 H), 5,29-5,22 (m, 2 H), 4,66-4,56 (m, 3 H), 4,30 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 3,78 (s s, 1 H), 2,86-2,80 (m, 2 H), 2,18 (s s, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,68-1,36 (m, 6 H), 1,23 (s s, 2 H); ES<sup>+</sup> MS: 549 (M +1).

g) (4aR,14aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-hidroxi-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6, 8,10,14,14a-decahidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-11-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-37, a partir de (4aR,14aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8,10-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-11-carboxamida (47 mg, 0,0857 mmol) y una cantidad catalítica de Pd al 10. % en peso/C se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 54 %) después de purificación por HPLC. RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,49 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,67-4,56 (m, 3 H), 4,41 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 2,94-2,87 (m, 2 H), 2,28 (s s, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 1,68-1,54 (m, 4 H), 1,44 (m, 1 H), 1,29-1,23 (m, 3 H), 0,850 (m, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 459 (M +1).

#### Ejemplo Z-43:

(4R,12aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

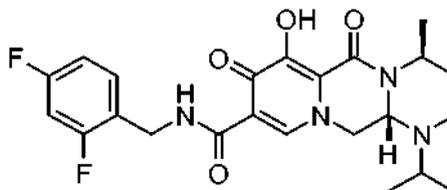


a) Se preparó diclorhidrato de [(3*R*)-3-aminobutil](3-metilbutil)amina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-32. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 0,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H), 1,32 (m, 3H), 1,61 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,90-3,04 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 8,23 (s, < 1 H), 8,96 (s, < 1 H).\_

5 b) (4*R*,12*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (40 mg, 0,085 mmol) y se hizo reaccionar [(3*R*)-3-aminobutil](3-metilbutil)amina libre (46 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar  
10 (4*R*,12*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida (44 mg, 90 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4*R*,12*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-  
15 octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida (11 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,24-1,36 (m, 5H), 1,47-1,53 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,77-2,92 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,62-4,64 (m, 2H), 4,95-5,02 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,43 (m, 1H), 12,54 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 489 (M+1).

#### Ejemplo Z-44:

20 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida.

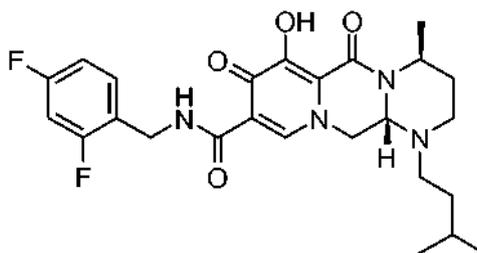


25 a) Se preparó diclorhidrato de [(3*S*)-3-aminobutil](1-metiletil)amina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-29. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 1,20-1,25 (m, 9H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 8,04 (s, < 1 H), 8,64 (s, < 1 H).

30 b) (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (60 mg, 0,13 mmol) y [(3*S*)-3-aminobutil](1-metiletil)amina en forma de base libre (55 mg, 0,42 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con  
35 ácido acético para dar (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida (40 mg, 57 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-  
40 octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida (17 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,55-1,58 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 4,17 (dd, *J* = 3,0, 13,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 3,2, 14,0 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,59-4,69 (m, 2H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,50 (m, 1H), 12,55 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 461 (M+1).

#### Ejemplo Z-45:

45 (4*S*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida.



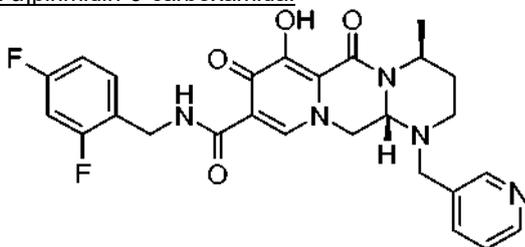
50 a) Se preparó diclorhidrato de [(3*S*)-3-aminobutil](3-metilbutil)amina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-32. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 0,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H), 1,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,58 (m,

3H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 8,15 (s, < 1 H), 8,87 (s, < 1 H).

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (0,100 g, 0,21 mmol) y [(3S)-3-aminobutil](3-metilbutil)amina en forma de base libre (0,104 g, 0,66 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (88 mg, 72 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (55 mg, 74 %). RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,24-1,37 (m, 5H), 1,45-1,53 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,62-4,63 (m, 2H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,48 (m, 1H), 12,53 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 489 (M+1).

#### Ejemplo Z-46:

(4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.



a) {(1S)-1-metil-3-[(3-piridinilmetil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo. Se preparó la diamina protegida usando un procedimiento modificado del descrito en el ejemplo Z-32. Una solución de [(1S)-3-amino-1-metilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,296 g, 1,6 mmol) y 3-piridincarboxialdehído (120 ml, 1,3 mmol) en una mezcla 1:1 de dicloroetano anhidro y tetrahidrofurano (10 ml) se trató con ácido acético (374 ml, 6,6 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro (0,444 g, 2,1 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas. El resultante se sometió a un procedimiento de tratamiento y purificación como el que se describe en el ejemplo Z-32 para dar {(1S)-1-metil-3-[(3-piridinilmetil)amino]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,245 g, 66%) en forma de un aceite transparente. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 2H), 3,73- 3,80 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,53 (m, 1H).

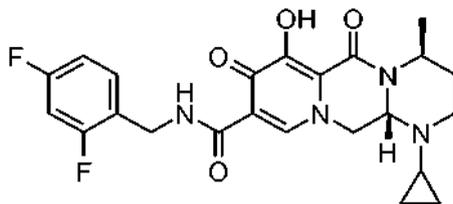
b) SE preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil](3-piridinilmetil)amina de forma similar a la descrita en el ejemplo Z-29.

c) (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (60 mg, 0,13 mmol) y [(3S)-3-aminobutil](3-piridinilmetil)amina en forma de base libre (83 mg, 0,47 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (72 mg, 95%) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (34 mg, 56%) en forma de un sólido blanquecino. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,43-1,47 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,60-2,92 (m, 2H), 3,53 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,23-4,31 (m, 2H), 4,55-4,64 (m, 3H), 5,06-5,11 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,39 (m, 1H), 12,5 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 510 (M+1).

## Ejemplo Z-47:

(4S,12aS)-1-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

5



a) [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo. A una solución en agitación de [(1S)-2-ciano-1-metiletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,656 g, 3,56 mmol) en éter anhidro enfriado a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexanos (14,2 ml, 14,2 mmol) durante 20 minutos. Se continuó agitando a esta temperatura durante otros 20 minutos. La solución de color amarillo se inactivó con sal de Rochelle y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron a través de celite y se aclararon con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se concentraron y se sometieron a cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-100 %/hexanos) para dar [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,193 g, 30 %) en forma de un aceite transparente. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,53-2,65 (m, 2H), 4,08-4,13 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 9,74-9,75 (m, 1H).

b) [(1S)-3-(ciclopropilamino)-1-metilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo. Se preparó la diamina protegida usando un procedimiento modificado del descrito en el ejemplo Z-32. Una solución de [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,178 g, 0,95 mmol) y ciclopropilamina (197 ml, 2,85 mmol) en dicloroetano anhidro (10 ml) se trató con ácido acético (272 ml, 4,8 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,444 g, 2,1 mmol) y la solución se agitó durante 20 horas. El resultante se sometió a un procedimiento de tratamiento y purificación como el descrito en el ejemplo z-32 para dar [(1S)-3-(ciclopropilamino)-1-metilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,136 g, 63%) en forma de un aceite transparente. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,32-0,42 (m, 4H), 1,12 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,39-1,51 (m, 10H), 1,58-1,92 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,78 (m, 1H).

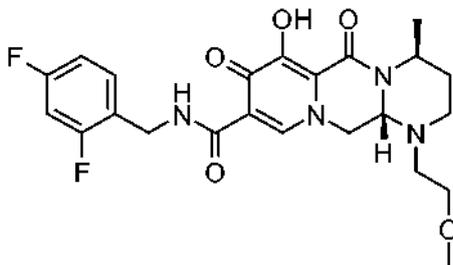
c) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]ciclopropilamina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-29. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,70-0,75 (m, 2H), 0,90-0,94 (m, 2H), 1,18 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H).

d) (4S,12aS)-1-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (80 mg, 0,17 mmol) y [(3S)-3-aminobutil]ciclopropilamina en forma de base libre (75 mg, 0,59 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-1-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (74 mg, 80%) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-1-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (32 mg, 52%) en forma de un sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,37-0,54 (m, 3H), 0,64-0,70 (m, 1H), 1,35 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,45-1,49 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,99-3,04 (m, 1H), 4,30 (dd,  $J = 4,0, 13,6$  Hz, 1H), 4,49-4,67 (m, 4H), 5,00-5,07 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,49 (m, 1H), 12,53 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 459 (M+1).

## Ejemplo Z-48:

(4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

50

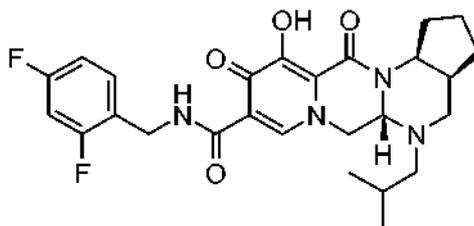


a) Diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil][2-(metiloxi)etil]amina. Se preparó la diamina protegida ((1S)-1-metil-3-[[2-(metiloxi)etil]amino]propil)carbamato de 1,1-dimetiletilo de forma similar a la descrita en el ejemplo Z-47. Posteriormente se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil][2-(metiloxi)etil]amina de forma similar a la descrita en el ejemplo Z-29. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,21 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 4H), 8,06 (s,  $< 1$  H), 8,81 (s,  $< 1$  H).

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (60 mg, 0,13 mmol) y [(3S)-3-aminobutil][2-(metiloxi)etil]amina en forma de base libre (53 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-6,8-dioxo-7-[(fenil-metil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidina-9-carboxamida (47 mg, 63 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (38 mg, 97%) en forma de un sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,49 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,67-2,70 (m, 1H), 2,81-2,92 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 4H), 3,58-3,63 (m, 1H), 4,20 (dd,  $J = 3,4, 14,2$  Hz, 1H), 4,50-4,59 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 3H), 5,00-5,03 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,54 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 477 (M+1).

#### Ejemplo Z-49:

(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-5-(2-metilpropil)-10,12-dioxo-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahidro-1H-ciclopenta[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida racémica.



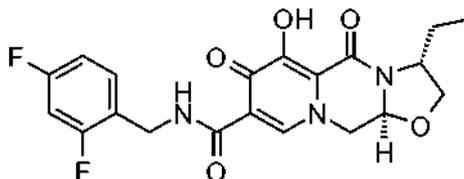
a) Clorhidrato de (1S,2S)-2-[[2-(metilpropil)amino]metil]ciclopentanamina racémico. De una forma similar a la del ejemplo Z-18a-c, a partir de ácido (1R,2S)-2-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]ciclopentanocarboxílico racémico (255 mg, 1,11 mmol) se preparó [(1S,2S)-2-(aminometil)ciclopentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (153 mg, 64 % durante 3 etapas) en forma de un residuo de color verde claro. La amidación reductiva con isobutiraldehído seguido de desprotección como se describe en Z-38 etapas c y d respectivamente, dio clorhidrato de (1S,2S)-2-[[2-(metilpropil)amino]metil]ciclopentanamina racémico (105 mg, 39 % durante 5 etapas a partir del aminoácido). RMN de  $^1\text{H}$  (metanol- $d_4/\text{CDCl}_3$ ) 8,90 (s s,  $< 1$  H), 8,64 (s s,  $< 1$  H), 8,28 (m, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 2,83-2,69 (m, 3 H), 2,18-1,69 (m, 7 H), 0,996 (m, 6 H).

b) (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-5-(2-metilpropil)-10,12-dioxo-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahidro-1H-ciclopenta[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de clorhidrato de (1S,2S)-2-[[2-(metilpropil)amino]metil]ciclopentanamina racémico 105 mg, 0,434 mmol) y **16a** (56 mg, 0,119 mmol) se preparó (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-(2-metilpropil)-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)oxi]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahidro-1H-ciclopenta[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida racémica (52 mg, 74%). Este material se desprotegió en una segunda etapa similar al procedimiento descrito en el ejemplo Z-37. En consecuencia, a partir de (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-(2-metilpropil)-10,12-dioxo-11-[(fenil-metil)oxi]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decahidro-1H-ciclopenta[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida racémica (48 mg, 0,081 mmol) y Pd al 10%/C (cantidad catalítica), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de purificación por HPLC (30 mg, 75%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 12,59 (s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,83 (s, 1 H), 4,63-4,58 (m, 3 H), 4,29 (m, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 2,46-2,32 (m, 3 H), 2,15-2,09 (m, 2 H), 1,85-1,61 (m, 5 H), 1,39 (m, 1 H), 0,88 (m, 6 H);  $\text{ES}^+$  MS: 501 (M +1).

Ejemplo Z-50:

(3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

5



El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (40 mg, 0,09 mmol) y (2R)-2-amino-1-butanol (0,02 ml, 0,21 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (40 mg, 93%). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (30 mg, 91%) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,49 (s, 1 H), 10,28 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,79 (m, 2), 5,30 (m, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,45-4,32 (m, 3 H), 3,93-3,86 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 0,98 (t, J= 7,6 Hz, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 420 (M +1).

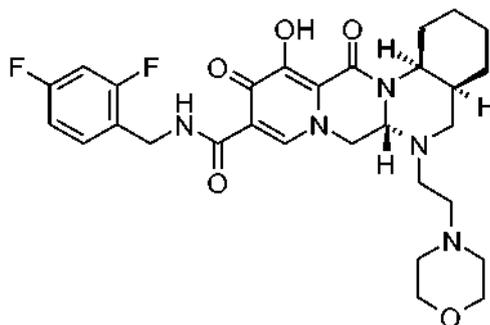
10

15

Ejemplo Z-51:

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica.

20



25

a) [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico. A continuación un procedimiento alternativo para el proporcionado en el ejemplo Z-38b: A una solución de peryodano de Dess-Martin (564 mg, 1,33 mmol) en diclorometano se le añadió [(1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (305 mg, 1,33 mmol, véase el ejemplo Z-38a) gota a gota en forma de una solución en diclorometano. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente hasta que se juzgó completada por TLC (1:1 hexanos:acetato de etilo tinción KMnO<sub>4</sub>). La reacción se inactivó con soluciones de bicarbonato de sodio acuoso y de tiosulfato de sodio, se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente acetato de etilo al 0-50% /hexanos) dio [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (280, 93%). Véase el ejemplo Z-38b para los datos de RMN.

30

35

b) Clorhidrato de {[ (1S,2S)-2-aminociclohexilo]metil}[2'(4-morfolinil)etil]amina racémico. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-38c-d a partir de [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (78 mg, 0,344 mmol, preparado usando el procedimiento del ejemplo Z-38b) y [2-(4-morfolinil)etil]amina (67 mg, 0,515 mmol) se preparó clorhidrato de {[ (1S,2S)-2-aminociclohexilo]metil}[2-(4-morfolinil)etil]amina racémico (95 mg, 78% durante 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (metanol-*d*<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>) 8,18 (s, 1 H), 3,84-3,493 (m, 11 H), 3,19-3,119 (m, 5 H), 2,42 (m, 1 H), 2,11 (s, 2 H), 1,87-1,17 (m, 10 H).

40

45

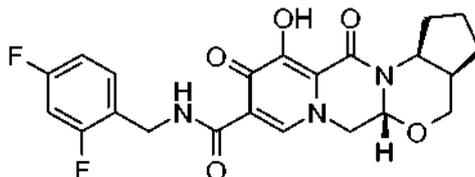
c) 4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de clorhidrato de {[ (1S,2S)-2-aminociclohexilo]metil}[2-(4-morfolinil)etil]amina racémico (95 mg, 0,272 mmol) y **16a** (45 mg, 0,0957 mmol) se preparó 4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[2-(4-morfolinil)etil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (27 mg, 43%). Este material se desprotegió en una segunda etapa similar al procedimiento descrito en el ejemplo Z-37. A partir de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[2-(4-morfolinil)etil]-11,13-dioxo-12-[(fenil-metil)oxi]-

50

1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (27 mg, 0,0408 mmol) y Pd al 10%/C (1 mg) se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 12,30 (s s, <1 H), 10,41 (s s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 6,78 (m, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 4,62-4,54 (m, 3 H), 4,29 (m, 2 H), 3,65 (m, 4 H), 3,01 (m, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 2,58-2,42 (m, 7 H), 2,21 (m, 1 H), 1,89-1,23 (m, 8 H); ES<sup>+</sup> MS: 572 (M +1).

#### Ejemplo Z-52:

(3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahidrociclopenta[d]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamida racémica.



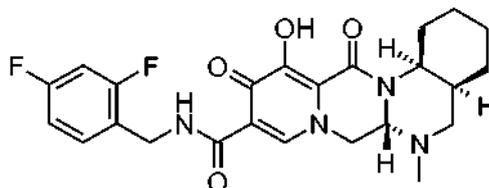
a) [(1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico. Ácido (1R,2S)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)ciclopentanocarboxílico racémico (22 mg, 0,096 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano y se situó en un baño de hielo-agua. Se añadió trietilamina, seguido de la adición lenta de clorofornio de metilo. La reacción se agitó diez minutos en el baño de hielo y se añadió borohidruro de sodio. Después se añadió lentamente metanol y se agitó de forma continua durante dos horas mientras finalizaba el baño con hielo. Se añadió hidrogeno sulfato de potasio 1 M, la reacción se concentró parcialmente y se extrajo el producto con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación de los disolventes a presión reducida proporcionó [(1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (25 mg, >100%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 4,50 (s s, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,64 (m, 3 H), 1,52 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,11 (m, 2 H).

b) Clorhidrato de [(1R,2S)-2-aminociclopentil]metanol racémico. De una forma similar a la descrita en el ejemplo, a partir de [(1S,2R)-2-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico y HCl 4 N se preparó clorhidrato de [(1R,2S)-2-aminociclopentil]metanol racémico (20 mg, cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (metanol-d<sub>4</sub>-CDCl<sub>3</sub>) 7,76 (s s, <1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,61- 3,28 (m, 3 H), 2,27 (s s, 1 H), 2,01 (m, 2,01 (m, 1 H), 1,74-1,70 (m, 2 H), 1,56-1,42 (m, 2 H), 1,16 (s s, 1 H), 1,05 (s s, 1 H).

c) (3aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahidrociclopenta[d]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de clorhidrato de [(1R,2S)-2-aminociclopentil]metanol racémico (20 mg, 0,132 mmol) y **16a** (24 mg, 0,051 mmol) se preparó (3aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahidrociclopenta[d]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamida racémica (7 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se desprotegió en una segunda etapa similar a la del procedimiento descrito en el ejemplo Z-37. Por tanto, a partir de (3aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahidrociclopenta[d]pirido [1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3] oxazin-9-carboxamida racémica (7 mg, 0,012 mmol) y Pd al 10%/C (1 mg), se preparó (3aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidroxi-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decahidrociclopenta[d]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazin-9-carboxamida racémica (4 mg, 72%) sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 12,20 (s s, 1 H), 10,37 (s s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 5,16 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 4,64 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 3,97 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 2,49-2,20 (m, 2 H), 1,89-1,58 (m, 4 H), 0,936-0,840 (m, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 446 (M +1).

#### Ejemplo Z-53:

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-6-metil-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica.

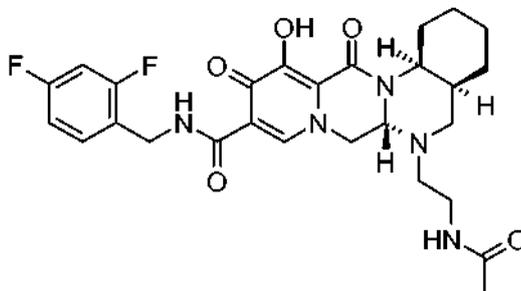




## Ejemplo Z-55:

(4aS,6aS,14aS)-6-[2-(acetilamino)etil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica.

5



a) Clorhidrato de N-[2-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)metil)amino)etil]acetamida racémico. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-38c-d a partir de [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (93 mg, 0,41 mmol) y N-(2-aminoetil)acetamida (63 mg, 0,615 mmol), se preparó clorhidrato de N-[2-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)metil)amino)etil]acetamida racémico en dos etapas en forma de un sólido de color blanco (82 mg), 71 % 2 etapas). RMN de  $^1\text{H}$  (metanol- $d_4$ /CDCl $_3$ ) 8,86 (s s, 1 H), 8,29 (s s, 1 H), 3,62-3,51 (m, 3 H), 3,40-3,28 (m, 4 H), 3,22-2,93 (m, 3 H), 2,47 (m, 1 H), 2,08-2,06 (m, 4 H), 1,83-1,75 (m, 2 H), 1,56-1,44 (m, 3 H), 1,23 (m, 1 H).

10

15

b) (4aS,6aS,14aS)-6-[2-(acetilamino)etil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de clorhidrato de N-[2-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)metil)amino)etil]acetamida racémica (82 mg, 0,349 mmol) y **16a** (50 mg, 0,106 mmol) se preparó el compuesto del título (24 mg, 36 %). Este material se desprotegió en una segunda etapa similar al procedimiento descrito en el ejemplo Z-37. Por tanto, a partir de (4aS,6aS,14aS)-6-[2-(acetilamino)etil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (24 mg, 0,0379 mmol) y Pd al 10 %/C (1 mg) se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de purificación por HPLC. RMN  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ) 12,59 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,61-4,50 (m, 3 H), 4,30 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,76 (m, 2 H), 2,48 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 1,89-1,23 (m, 12 H); ES $^+$  MS: 544 (M +1).

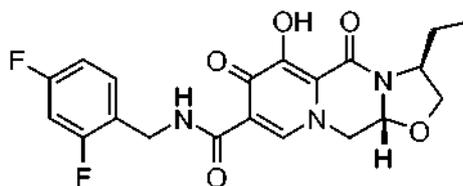
20

25

## Ejemplo Z-56:

(3S,11aR)-N[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

30



35

El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (40 mg, 0,09 mmol) y (2S)-2-amino-1-butanol (0,1 ml) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-N[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3, 5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (39 mg, 90 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3S,11aR)-N[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (37 mg, 99 %) en forma de un sólido teñido de blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  11,47 (s, 1 H), 10,26 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 6,77 (m, 2), 5,29 (m, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,47-4,32 (m, 3 H), 3,93-3,85 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 0,95 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3 H); ES $^+$  MS: 420 (M +1).

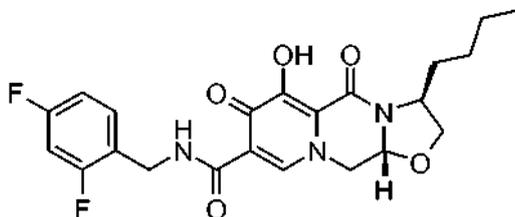
40

45

Ejemplo Z-57:

(3S,11aR)-3-butil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida.

5



El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (40 mg, 0,09 mmol) y (2S)-2-amino-1-hexanol (100 mg) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-3-butil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (43 mg, 94 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (3S,11aR)-3-butil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (33 mg, 92 %) en forma de un sólido teñido de blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,48 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 6,77 (m, 2), 5,28 (m, 1 H), 4,59-4,36 (m, 5 H), 3,83 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,58 (m, 1 H), 1,39-1,23 (m, 4 H), 0,90 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H);  $\text{ES}^+$  MS: 448 (M+1).

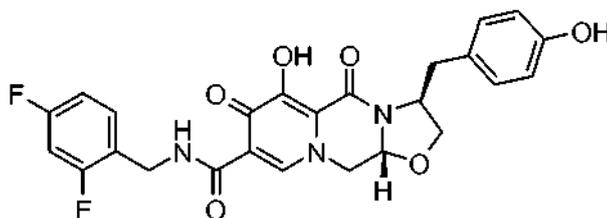
10

15

Ejemplo Z-58:

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[(4-hidroxifenil)metil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida

20



El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (40 mg, 0,09 mmol) y 4-[(2S)-2-amino-3-hidroxiopropil]fenol (43 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-hidroxifenil)metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)oxi]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (10 mg, 20 %). Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 y se purificó por HPLC preparativa para dar (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-[(4-hidroxifenil)metil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida (7 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10,43 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,00 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 6,82 (m, 2 H), 6,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 5,05 (m, 1 H), 4,67-4,57 (m, 4 H), 4,21 (dd,  $J = 8,8, 7,2$  Hz, 1 H), 3,94 (dd,  $J = 8,8, 6,4$  Hz, 1 H), 3,21 (dd,  $J = 13,2, 3,2$  Hz, 1 H), 2,90 (dd,  $J = 13,6, 8,8$  Hz, 1 H);  $\text{ES}^+$  MS: 498 (M+1).

25

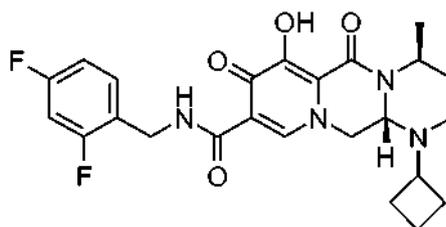
30

35

Ejemplo Z-59:

(4S,12aS)-1-ciclobutil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

40



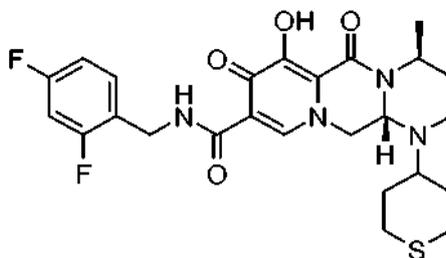
a) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-47. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,23 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,69-2,26 (m, 8H), 2,83 (m, 2H), 3,31-3,33 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 8,08 (s, <1H), 9,07 (s, <1H).

45

b) (4S,12aS)-1-ciclobutil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (80 mg, 0,17 mmol) y [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina en forma de base libre (96 mg, 0,68 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-1-ciclobutil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida (68 mg, 70 %) en forma de una película. Este material se hidrógeno en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-1-ciclobutil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida (57 mg, 100 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,31 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,46-1,70 (m, 4H), 1,91-2,12 (m, 4H), 2,52 (m, 1H), 2,90-2,93 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 4,16-4,29 (m, 3H), 4,57-4,66 (m, 2H), 4,99-5,05 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 12,51 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 473 (M+1).

#### Ejemplo Z-60:

(4S,12aS)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida.

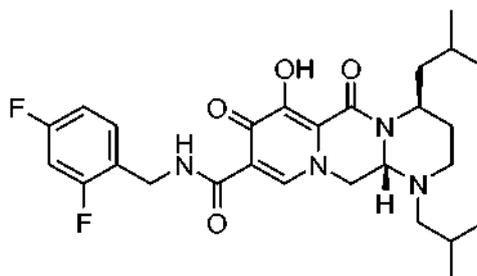


a) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilamina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-47. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,21 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 4H), 2,92-2,98 (m, 3H), 3,27-3,31 (m, 1H), 8,05 (s, <1H), 8,90 (s, <1H).

b) (4S,12aS)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (80 mg, 0,17 mmol) y [(3S)-3-aminobutil]tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilamina en forma de base libre (108 mg, 0,58 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida (56 mg, 54 %) en forma de una película. Este material se desbenciló en una segunda etapa de forma similar a la de Z-26 para dar (4S,12a,S)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida (56 mg, >100 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,30 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 3H), 1,97-2,11 (m, 2H), 2,60-2,76 (5H), 2,86 (m, 2H), 4,17-4,30 (m, 2H), 4,62-4,66 (m, 3H), 4,92-4,96 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,48 (s, 1H);  $\text{ES}^+$  MS: 519 (M+1).

#### Ejemplo Z-61:

(4S,12aS)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidin-9-carboxamida.



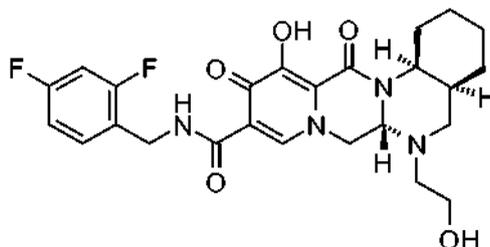
a) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-amino-5-metilhexil](2-metilpropil)amina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-32. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,87 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H), 0,97 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,34-1,41 (m, 1H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,58-1,66 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,72-2,73 (m, 2H), 3,03-3,06 (m, 2H), 3,29

(m, 2H), 8,07 (s, <1H), 8,71 (s, <1H).

b) (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (80 mg, 0,17 mmol) y [(3S)-3-amino-5-metilhexil](2-metilpropil)amina en forma de base libre (117 mg, 0,63 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (68 mg, 66 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (56 mg, 97 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97-1,00 (m, 6H), 1,37-1,83 (m, 5H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,90-2,93 (m, 1H), 4,19-4,40 (m, 3H), 4,59-4,70 (m, 2H), 4,96-4,97 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 12,59 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 517 (M+1).

#### Ejemplo Z-62:

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-6-(2-hidroxietyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida.

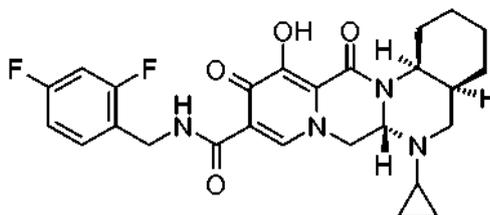


a) Clorhidrato de 2-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)metil)amino)etanol racémico. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-55a, a partir de [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (112 mg, 0,497 mmol) y 2-aminoetanol (0,04 ml, 0,746 mmol) se preparó bisclorhidrato de 2-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)metil)amino)etanol racémico en dos etapas (102 mg, 84 % durante 2 etapas). RMN de <sup>1</sup>H (metanol-*d*<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>) 8,81-8,40 (m, < 2 H), 8,16 (s s, 1 H), 4,02-3,93 (m, 2 H), 3,80 (s s, 2 H), 3,53 (m, 1 H), 3,36-2,93 (m, 6 H), 2,41 (s s, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,75-1,41 (m, 4 H).

b) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-6-(2-hidroxietyl)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de **16a** (45 mg, 0,0957 mmol) y clorhidrato de 2-(((1S,2S)-2-aminociclohexil)metil)amino)etanol racémico (102 mg, 0,418 mmol) se preparó (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(2-hidroxietyl)-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (7 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco después de cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente metanol al 1-12%/diclorometano). Este material se desprotegió en una segunda etapa similar al procedimiento descrito en el ejemplo Z-37. Por lo tanto, a partir de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(2-hidroxietyl)-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (7 mg, 0,0118 mmol) se preparó el compuesto del título después de purificación por HPLC (3 mg, 50 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 12,57 (s s, 1 H), 10,45 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 4,80 (m, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,62-3,20 (m, 3 H), 3,13 (m, 1 H), 2,74-2,71 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 1,90-137 (m, 12 H), 1,27-1,23 (m, 3 H), 1,12 (m, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 503 (M +1).

#### Ejemplo Z-63:

(4aS,6aS,14aS)-6-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica.

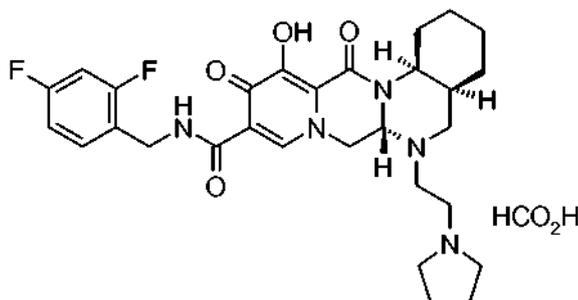


a) Clorhidrato de (1S,2S)-2-[(ciclopropilamino)metil]ciclohexanamina racémico. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-55a, a partir de [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (112 mg, 0,497 mmol) y ciclopropilamina (0,05 ml, 0,746 mmol) se preparó sal de bisclorhidrato de (1S,2S)-2-[(ciclopropilamino)metil]ciclohexanamina racémica en dos etapas (102 mg, 86 % durante 2 etapas). Este material se usó sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  (metanol- $d_4$ /CDCl $_3$ ) 8,31 (s s, 1 H), 3,75 (s s, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,76-1,15 (m, 8 H), 0,88-0,78 (m, 3 H).

b) (4aS,6aS,14aS)-6-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de **16a** (45 mg, 0,0957 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-2-[(ciclopropilamino)metil]ciclohexanamina racémico (102 mg, 0,425 mmol) se preparó (4aS,6aS,14aS)-6-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica en forma de un sólido de color blanco después de cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente metanol al 1-12 %/diclorometano). Este material se desprotegió en una segunda etapa similar al procedimiento descrito en el ejemplo Z-37. Por lo tanto, a partir de (4aS,6aS,14aS)-6-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (56 mg, 0,0949 mmol) se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 81 %). RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ) 12,10 (s s, < 1 H), 10,45 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,88 (m, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 4,61-4,49 (m, 4 H), 4,33 (m, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 1,86-0,86 (m, 10 H), 0,658 (m, 1 H), 0,499-0,32 (m, 2 H); ES $^+$  MS: 499 (M +1).

#### Ejemplo Z-64:

Sal del ácido fórmico de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica



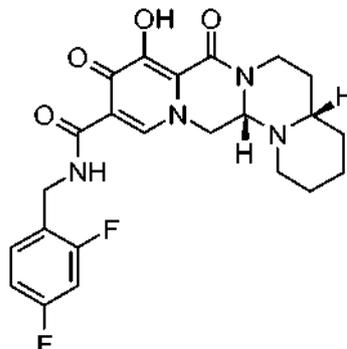
a) Clorhidrato de (1S,2S)-2-([2-(1-pirrolidinil)etil]amino)metil]ciclohexanamina racémico. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-55a, a partir de [(1S,2R)-2-formilciclohexil]carbamato de 1,1-dimetiletilo racémico (112 mg, 0,497 mmol) y 2-(1-pirrolidinil)etanamina (0,09 ml, 0,746 mmol) se preparó (1S,2S)-2-([2-(1-pirrolidinil)etil]amino)metil]ciclohexanamina racémica (88 mg, 60 % 2 etapas) en forma de sal de bisclorhidrato en dos etapas en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (metanol- $d_4$ /CDCl $_3$ ) 9,68 (s s, < 1 H), 9,24 (s s, < 1 H), 8,25 (s s, 1 H), 3,75- 3,04 (m, 11 H), 2,37 (s s, 1 H), 2,06-1,20 (m, 12 H).

b) Sal del ácido fórmico de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidroxi-11,13-dioxo-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de **16a** (30 mg, 0,0638 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-2-([2-(1-pirrolidinil)etil]amino)metil]ciclohexanamina racémico (88 mg, 0,296 mmol) se preparó (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 76 %) después de cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente metanol al 1-12 %/diclorometano). Este material se desprotegió en una segunda etapa similar al procedimiento descrito en el ejemplo Z-37. Por lo tanto, a partir de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)oxi]-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-10-carboxamida racémica (31 mg, 0,048 mmol) se preparó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por HPLC (18 mg, 66 %). RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ) 10,39 (s s, 1 H), 8,56 (s s, 1 H), 8,39 (s s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 4,76-4,40 (m, 6 H), 3,26-2,89 (m, 7 H), 2,73 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 2,02-1,18 (m, 14 H); ES $^+$  MS: 556 (M +1).

Ejemplo Z-65:

(4aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-hidroxi-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-11-carboxamida.

5



a) {2-[(2S)-2-piperidinil]etil}amina. Este compuesto se preparó de forma similar a la de su enantiómero descrito en el ejemplo Z-42a.

10

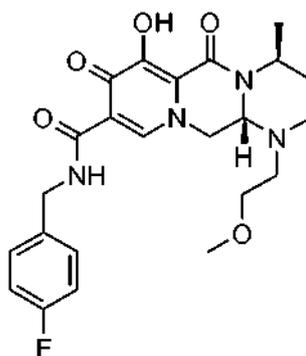
b) (4aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9-hidroxi-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-11-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de {2-[(2S)-2-piperidinil]etil}amina (28 mg, 0,218 mmol) y **16a** (30 mg, 0,0638 mmol) se preparó (4aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8,10-dioxo-9-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decahidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-11-carboxamida (29 mg, 82 %). Este material se desprotegió en una segunda etapa similar a la descrita en el ejemplo Z-37 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg, cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,44 (s s, 1 H), 10,48 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 4,68-4,57 (m, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,93 (s, 1H), 3,63-3,39 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,29 (s s, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,69-1,45 (m, 4 H), 1,30-1,24 (m, 2 H), 1,12 (s s, 1 H); ES<sup>+</sup> MS: 459 (M+1).

20

Ejemplo Z-66:

(4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

25



a) Bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil][2-(metiloxi)etil]amina. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-47, a partir de [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (76 mg, 0,406 mmol) y 2-(metiloxi)etil]amina (0,05 ml, 0,609 mmol) se preparó [(3S)-3-aminobutil][2-(metiloxi)etil]amina en forma de la sal de bisclorhidrato en dos etapas (19 mg, cuantitativo). RMN de <sup>1</sup>H (metanol-*d*<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (< 1 H), 8,24 (< 1 H), 3,68 (s s, 2 H), 3,49 (s s, 1 H), 3,34 (s s, 4 H), 3,15 (s s, 4 H), 2,26-2,11 (m, 2 H), 1,35 (s s, 3 H).

30

b) (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de **16** (15 mg, 0,034 mmol) y bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil][2-(metiloxi)etil]amina (19 mg, 0,087 mmol), se preparó (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-1-[2-(metiloxi)etil]-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida en forma de un sólido de color blanco después de cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 1-12 %/diclorometano). Este material se desprotegió en una segunda etapa similar a la descrita en el ejemplo Z-37 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (9 mg, 60 %, 2 etapas). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,56 (s, 1 H), 10,51 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 4,65-4,59 (m, 2 H), 4,53 (m, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 3,61-

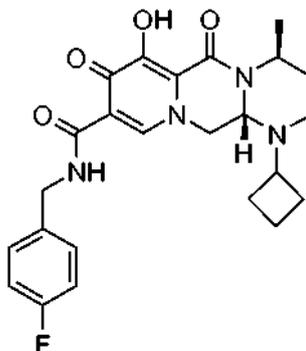
40

3,40 (m, 2 H), 3,34-3,13 (m, 3 H), 3,08 (m, 1 H), 2,94-2,84 (m, 2 H), 2,68 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,50 (m, 1 H), 1,35 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,14 (m, 1 H);  $ES^+$  MS: 459 (M+1).

Ejemplo Z-67:

5

(4S,12aS)-1-ciclobutil-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.



10

a) Bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-47, a partir de [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (76 mg, 0,406 mmol) y ciclobutilamina (0,05 ml, 0,609 mmol) se preparó bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina en dos etapas (23 mg, 27 %). RNM de  $^1H$  (metanol- $d_4$ /CDCl $_3$ )  $\delta$  8,86 (s, < 1 H), 7,97 (s, < 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,74 (m, 2 H), 2,14-2,08 (m, 4 H), 1,94-1,62 (m, 5 H), 1,13 (d,  $J = 6$  Hz, 1 H).

15

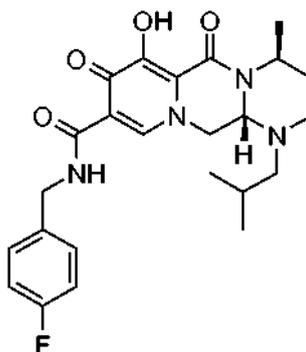
b) (4S,12aS)-1-ciclobutil-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35a, a partir de **16** (18 mg, 0,39 mmol) y bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina (23 mg, 0,107 mmol), se preparó (4S,12aS)-1-ciclobutil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. Este material se desprotegió en una segunda etapa similar a la descrita en el ejemplo Z-37 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de purificación por HPLC (4,5 mg, 25 % 2 etapas). RNM de  $^1H$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  12,54 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 5,02 (m, 1 H), 4,61-4,57 (m, 2 H), 4,26-4,14 (m, 3 H), 3,05 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 2,05-1,87 (m, 3 H), 1,84-1,61 (m, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 1,32 (m, 3 H);  $ES^+$  MS: 455 (M+1).

20

25

Ejemplo Z-68: (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida

30



a) Bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil](2-metilpropil)amina. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-47, este compuesto se preparó a partir de [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato 1,1-dimetiletilo (76 mg, 0,406 mmol) y (2-metilpropil)amina (0,06 ml, 0,609 mmol) en dos etapas como la sal de bisclorhidrato (22 mg, 25 %). RNM de  $^1H$  (metanol- $d_4$ /CDCl $_3$ )  $\delta$  3,25 (s s, 1 H), 2,91 (s s, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,02-1,93 (m, 3 H), 1,17 (m, 3 H), 0,88 (m, 6 H).

35

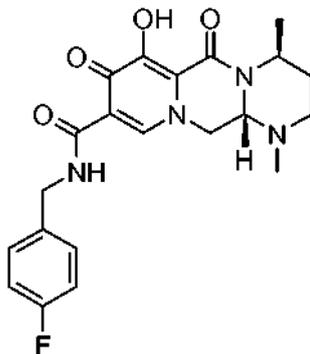
b) (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de **16** (16 mg, 0,035 mmol) y bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil](2-metilpropil)amina (20 mg, 0,0925 mmol), (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-

40

octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida se preparó en forma de un sólido de color blanco. Este material se desprotegió en una segunda etapa de forma similar a la descrita en el ejemplo Z-37 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (13 mg, 68 % 2 etapas). RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,57 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 6,99 (m, 2 H), 4,98 (m, 1 H), 4,63-4,54 (m, 2 H), 4,45 (m, 1 H), 4,26-4,16 (m, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 2,14-2,03 (m, 2 H), 1,63 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H), 1,33 (m, 3 H), 1,09 (m, 1 H), 0,850 (m, 3 H), 0,789 (m, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 457 (M+1).

Ejemplo Z-69:

10 (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

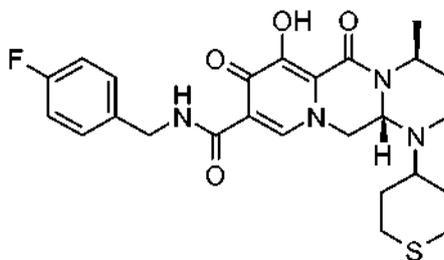


15 a) Bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]metilamina. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-47, este compuesto se preparó a partir de [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (76 mg, 0,409 mmol) y exceso de metilamina (2 M en tetrahidrofurano) en dos etapas como sal de bisclorhidrato (17 % 2 etapas). RNM de <sup>1</sup>H (metanol-*d*<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ 3,16 (m, 1 H), 3,08 (s, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,88 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,09 (m, 3 H).

20 b) (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. De una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-35, a partir de **16** (18 mg, 0,0398 mmol) y bisclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]metilamina (19 mg, 0,109 mmol), (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida se preparó en forma de un sólido de color blanco. Este material se desprotegió en una segunda etapa de forma similar a la descrita en el ejemplo Z-37 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (7 mg, 44 % 2 etapas). RNM de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,53 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 6,99 (m, 2 H), 5,04 (1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,23 (s, 3 H), 2,83-2,80 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,13 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H), 1,34 (m, 3 H); ES<sup>+</sup> MS: 415 (M+1).

Ejemplo Z-70:

35 (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

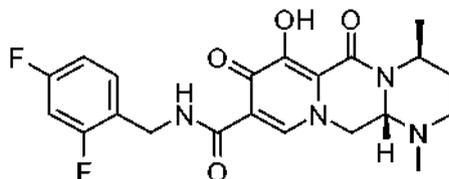


40 El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (25 mg, 0,055 mmol) y [(3S)-3-aminobutil]tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamina en forma de base libre (48 mg, 0,26 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenil-metil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (16 mg, 49 %) en forma de una película. Este material se desbenciló en una segunda etapa de forma similar a la de Z-26 para dar (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (8 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,72-2,10 (m, 5H), 2,56-2,76 (m, 5H), 2,84-2,87 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 2,8, 14,0 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 3,4, 14,2 Hz, 1H), 4,92-

4,97 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 10,48 (m, 1H), 12,48 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 501 (M+1).

Ejemplo Z-71:

- 5 (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

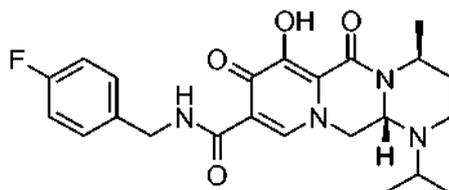


- 10 a) Se preparó diclorhidrato de [(3S)-3-aminobutil]metilamina de una forma similar a la descrita en el ejemplo Z-47. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,89-2,93 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 8,02 (s, <1H), 8,81 (s, <1H).

- 15 b) (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida. El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16a** (40 mg, 0,085 mmol) y [(3S)-3-aminobutil]metilamina en forma de base libre (24 mg, 0,23 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar  
20 (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,4-dimetil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (39 mg, 89 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (32 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,46-1,50 (m, 1H), 2,12-2,14 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 4,24 (m, 3H), 4,62 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 12,50 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 433 (M+1).

Ejemplo Z-72:

- 30 (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.



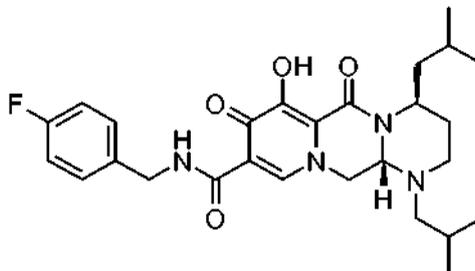
- 35 El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (27 mg, 0,060 mmol) y [(3S)-3-aminobutil](1-metiletil)amina en forma de base libre (67 mg, 0,51 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12a,S)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (18 mg, 56 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar  
40 (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (15 mg, >100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,82-2,88 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 4,30-4,33 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,97-5,00 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 10,51 (m, 1H), 12,55 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 443 (M+1).

45

## Ejemplo Z-73:

(4S,12aS)-N-(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida.

5



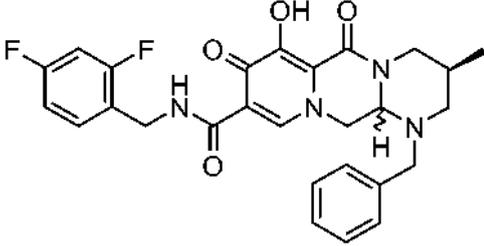
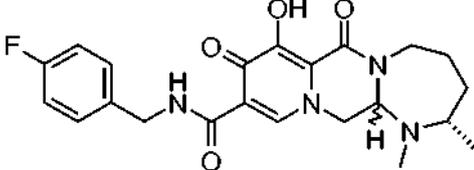
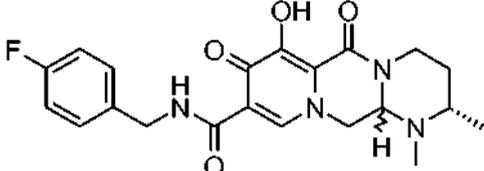
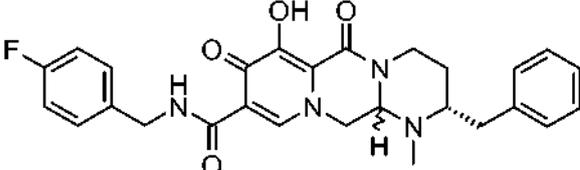
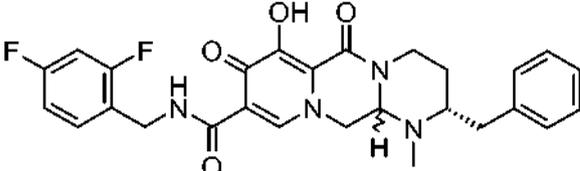
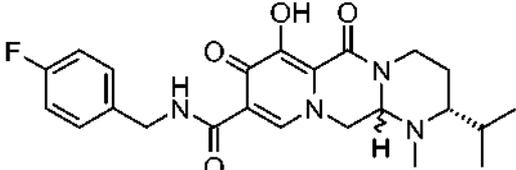
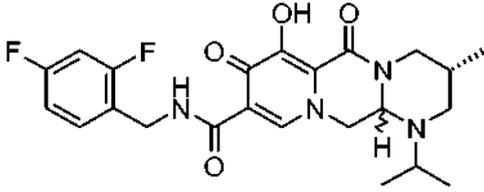
El compuesto del título se fabricó en dos etapas usando un proceso similar al descrito en el ejemplo Z-2. **16** (25 mg, 0,055 mmol) y [(3S)-3-amino-5-metilhexil](2-metilpropil)amina en forma de base libre (21 mg, 0,11 mmol) se hizo reaccionar en diclorometano (2 ml) con ácido acético para dar (4S,12a,S)-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (8 mg, 25 %) en forma de una película. Este material se hidrogenó en una segunda etapa como se describe en el ejemplo Z-2 para dar (4S,12a,S)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida (5 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RNM de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97-1,00 (m, 6H), 1,37-1,66 (m, 5H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 4,93-4,99 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,49 (m, 1H), 12,61 (s, 1H); ES<sup>+</sup> MS: 499 (M+1).

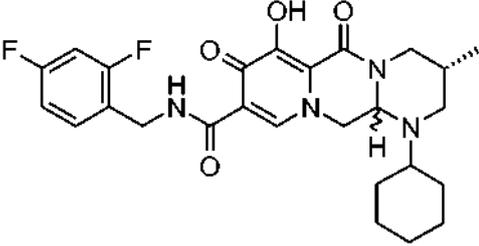
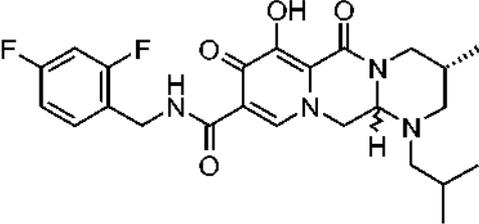
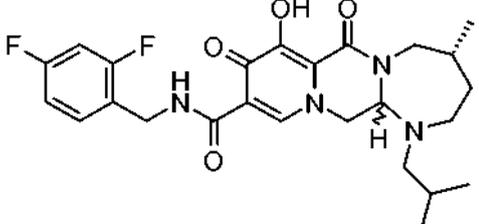
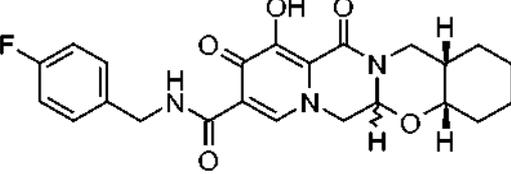
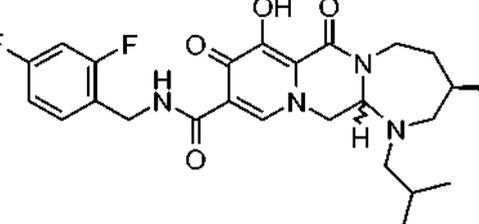
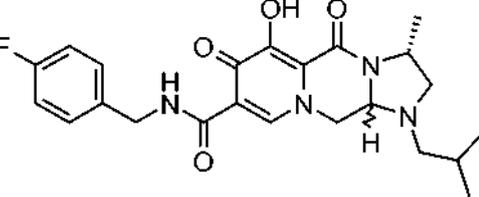
## 20 Ejemplos ZZ-1 a ZZ-24

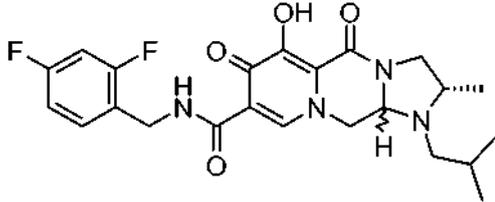
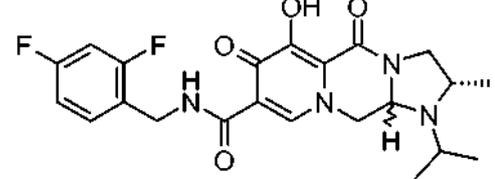
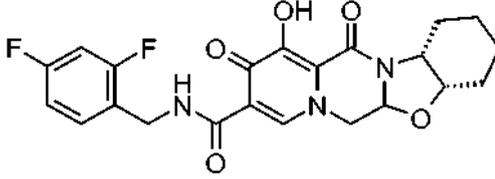
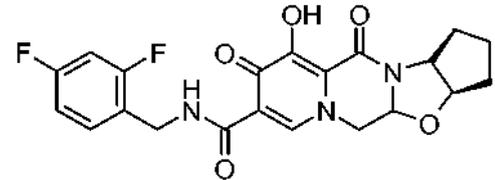
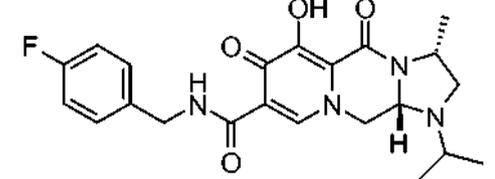
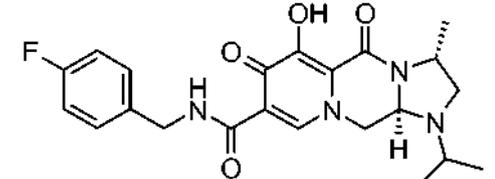
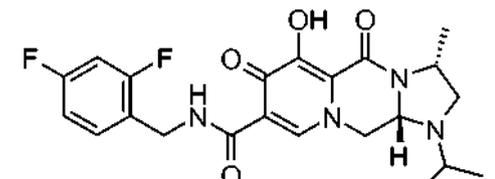
Los ejemplos de la tabla siguiente se aislaron en forma de una mezcla de diastereómeros que varía de proporciones 1:1 a > 10:1 de estereoisómeros en el centro indicado como indefinido. Los datos de caracterización indicados consisten en las señales espectrales de masa para iones moleculares (M+1) de los compuestos usando métodos de ionización por electropulverización en modo positivo usando técnicas CL/EM bien conocidas en la técnica. Los tiempos de retención indicados se refieren a los picos de UV observados confirmados por métodos de RMN para los ejemplos siguientes usando el siguiente gradiente en una columna de HPLC de fase inversa phenomenex C18 (150 mm X 4,6 mm 5 micrómetros). Disolvente A = agua w/ ácido fórmico al 0,1%, disolvente B = acetonitrilo w/ ácido fórmico al 0,1%. Gradiente = B al 10% durante 1 min, gradiente del 10 % al 90 % de B de 1 a 9 min, aumentando al 100 % de B a los 9,01 min y manteniéndose al 100 % de B durante 2 min. En varios casos los diastereómeros no se separaron por las condiciones HPLC convencionales indicadas anteriormente y por lo tanto se indican en forma de un tiempo de retención único.

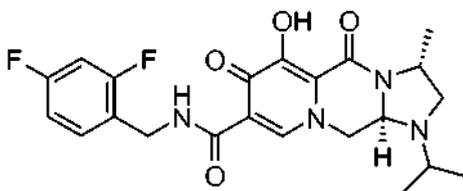
[Tabla A]

Ejemplo n.º	Estructura	Datos observados de CL/EM o HPLC
ZZ-1		ES <sup>+</sup> EM: 419 (M +1)
ZZ-2		ES <sup>+</sup> EM: 406 (M +1)

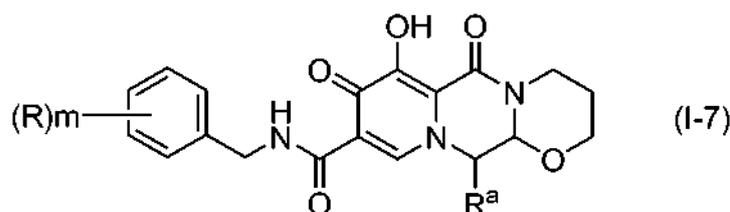
Ejemplo n.º	Estructura	Datos observados de CL/EM o HPLC
ZZ-3		ES <sup>+</sup> EM: 509 (M +1)
ZZ-4		ES <sup>+</sup> EM: 429 (M +1)
ZZ-5		ES <sup>+</sup> EM: 415 (M +1)
ZZ-6		ES <sup>+</sup> EM: 491 (M +1)
ZZ-7		ES <sup>+</sup> EM: 509 (M +1)
ZZ-8		ES <sup>+</sup> EM: 443 (M +1)
ZZ-9		ES <sup>+</sup> EM: 461 (M +1)

Ejemplo n.º	Estructura	Datos observados de CL/EM o HPLC
ZZ-10		ES <sup>+</sup> EM: 501 (M +1)
ZZ-11		ES <sup>+</sup> EM: 475 (M +1)
ZZ-12		ES <sup>+</sup> EM: 489 (M +1)
ZZ-13		ES <sup>+</sup> EM: 460 (M +1)
ZZ-14		ES <sup>+</sup> EM: 442 (M +1)
ZZ-15		ES <sup>+</sup> EM: 489 (M +1)
ZZ-16		8,174 y 8,295 min.

Ejemplo n.º	Estructura	Datos observados de CL/EM o HPLC
ZZ-17		ES <sup>+</sup> EM: 461 (M +1)
ZZ-18		ES <sup>+</sup> EM: 447 (M +1)
ZZ-19		ES <sup>+</sup> EM: 446 (M +1)
ZZ-20		ES <sup>+</sup> EM: 432 (M +1)
ZZ-21		7,368 min
ZZ-22		7,150 min
ZZ-23		ES <sup>+</sup> EM: 447 (M +1)

Ejemplo n.º	Estructura	Datos observados de CL/EM o HPLC
ZZ-24		ES <sup>+</sup> EM: 447 (M +1)

La presente invención también incluye los compuestos siguientes.



5

[Tabla B]

N.º	(R) m	R <sup>a</sup>
1	4- F	- CH <sub>3</sub>
2	4- F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	4- F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4	2, 4 - F	- CH <sub>3</sub>
5	2, 4 - F	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6	2, 4 - F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
7	2 - F, 3 - Cl	- CH <sub>3</sub>
8	2 - F, 3 - Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
9	2 - F, 3 - Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

#### Ejemplo experimental 1

10 Se investigó la actividad inhibidora de la integrasa del VIH en base al siguiente método de ensayo.

##### (1) Preparación de la solución de ADN

15 Mediante el mismo método que el descrito en el Ejemplo experimental 1 del documento WO 2004/024693, se prepararon una solución de sustrato de ADN (2 pmol/μl) y una solución de ADN diana (5 pmol/μl). Tras hervir cada solución de ADN diana una vez, se redujo lentamente la temperatura para templar las cadenas complementarias, que se usaron. Cada secuencia de un sustrato de ADN y un ADN diana es como se describe en el mismo ejemplo experimental.

##### 20 (2) Medición de la velocidad de inhibición (valor de CI<sub>50</sub>)

Se disolvió estreptavidina (fabricada por Vector Laboratories) en una solución tampón de carbonato 0,1 M (composición: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 90 mM, NaHCO<sub>3</sub> 10 mM) hasta una concentración de 40 μg/ml. Se añadieron cada 50 μl de esta solución a un pocillo de una inmunoplaaca (fabricada por NUNC), se dejó reposar esto a 4 °C durante una noche para que se adsorbiera. Luego, se lavó cada pocillo con un tampón de fosfato (composición: NaCl 13,7 mM, KCl 0,27 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,43 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,14 mM) dos veces y 300 μl de un tampón de fosfato que contenía leche desnatada al 1 % para bloquearlo durante 30 minutos. Además, se lavó cada pocillo con un tampón de fosfato dos veces, se añadieron 50 μl de una solución de sustrato de ADN (2 pmol/μl) para adsorberse a temperatura ambiente durante 30 minutos mientras se agitaba, y se lavó esto con un tampón de fosfato dos veces y, a continuación, agua destilada una vez.

25

30

A continuación, a cada pocillo preparado como se ha descrito anteriormente, se añadieron 12 µl de un tampón (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), MnCl<sub>2</sub> 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25%, 500 µg/ml de fracción V de albúmina de suero bovino) y 51 µl de una solución de reacción preparada a partir de 39 µl de agua destilada. A continuación, se añadieron 9 µl de una solución de integrasa (30 pmol), y se mezcló bien la mezcla. A un pocillo como control negativo (CN), se añadieron 9 µl de una solución de dilución (composición: MOPS 20 mM (pH 7,2), glutamato de potasio 400 mM, EDTA 1 mM, NP-40 al 0,1 %, glicerol al 20 %, DTT 1 mM, urea 4 M), y se mezcló bien esto usando un mezclador de placas.

Tras incubar la placa a 30 °C durante 60 minutos, se desechó la solución de reacción, tras lo que se lavó con 250 µl de un tampón de lavado (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25 %, 500 µg/ml de fracción V de albúmina de suero bovino) tres veces.

A continuación, se añadieron a cada pocillo 12 µl de un tampón (composición: MOPS 150 mM (pH 7,2), MgCl<sub>2</sub> 75 mM, 2-mercaptoetanol 50 mM, glicerol al 25 %, 500 µg/ml de fracción V de albúmina de suero bovino) y 53 µl de una solución de reacción preparada a partir de 41 µl de agua destilada. Después, se añadieron 6 µl de una solución de un compuesto de prueba en DMSO a cada pocillo y se añadieron 6 µl de DMSO a un pocillo como un control positivo (CP), tras lo que se mezcló bien usando un mezclador de placas. Tras incubar la placa a 30 °C durante 30 minutos, se añadió 1 µl de un ADN diana (5 pmol/µl), y se mezcló bien esto usando un mezclador de placas.

Tras incubar cada placa a 30 °C durante 10 minutos, se desechó la solución de reacción, tras lo que se lavó con un tampón de fosfato dos veces. Entonces, se diluyó un anticuerpo anti-digoxigenina marcado con fosfatasa alcalina (fragmento Fab de oveja:

fabricado por Boehringer) 2,000 veces con una solución de dilución de anticuerpos, se añadieron 100 µl de diluyente para que se uniera a 30 °C durante 1 hora, y esto se lavó sucesivamente con un tampón de fosfato que contenía Tween 20 al 0,05 % dos veces, y un tampón de fosfato una vez. A continuación, se añadieron 150 µl de un tampón colorante de fosfatasa alcalina (composición: fosfato de paranitrofenilo 10 mM (fabricado por Vector Laboratories), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 100 mM, Tris-HCl 100 mM (pH 9,5)) para que reaccionara a 30 °C durante 2 horas, se añadieron 50 µl de una solución de NaOH 1 N para detener la reacción, se midió una absorbancia (DO<sub>405nm</sub>) de cada pocillo, y se obtuvo una velocidad de inhibición (CI<sub>50</sub>) de acuerdo con la siguiente ecuación de cálculo.

$$\text{Velocidad de inhibición (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - CN \text{ abs.}) / (CP \text{ abs.} - CN \text{ abs.})\}]$$

C abs.: absorbancia del pocillo de compuesto  
 CN abs.: absorbancia del CN  
 CP abs.: absorbancia del CP

Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 1]

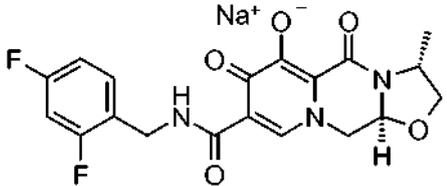
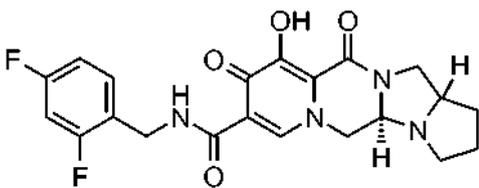
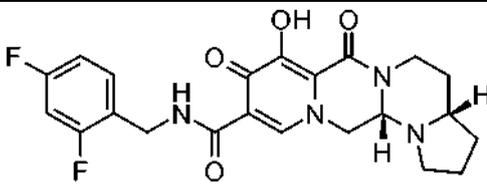
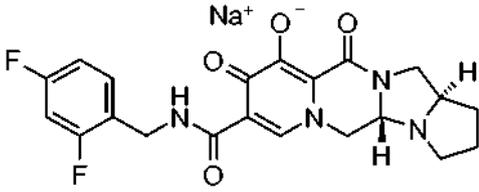
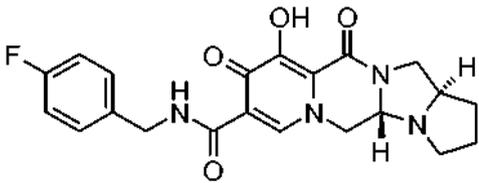
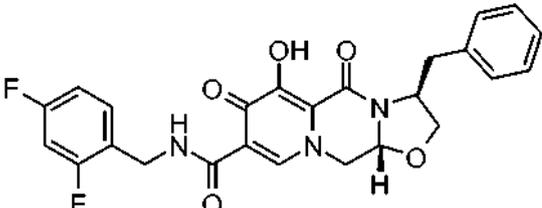
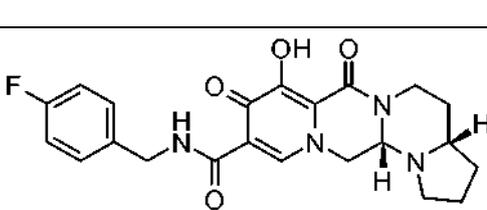
Ejemplo n.º	Actividad inhibidora de la integrasa (CI <sub>50</sub> , ng/ml)
C-2	3,3
F-2	3,8
H-2	3,2

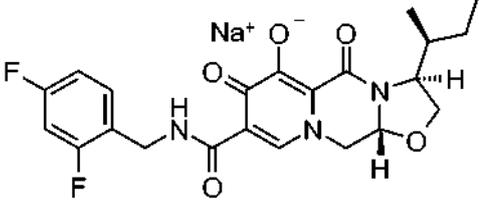
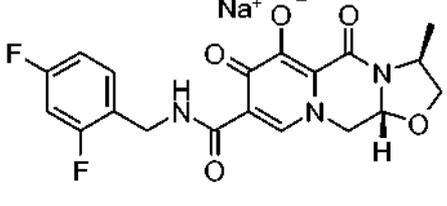
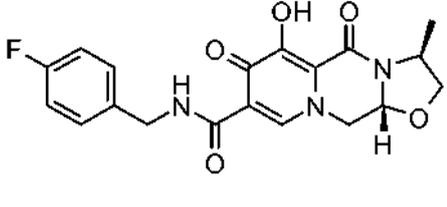
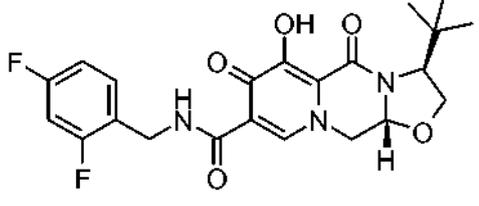
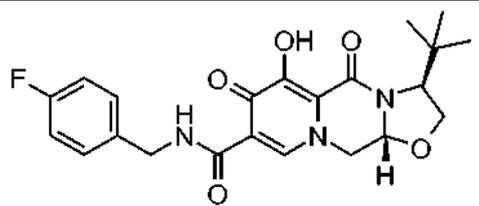
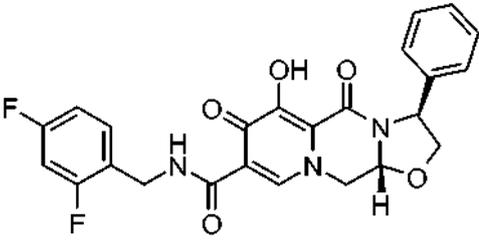
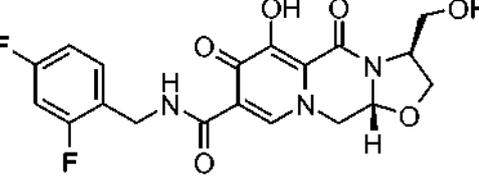
El presente compuesto mostró una potente acción inhibidora de la integrasa contra el VIH.

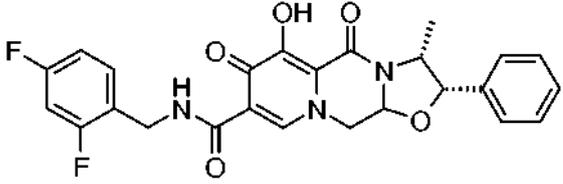
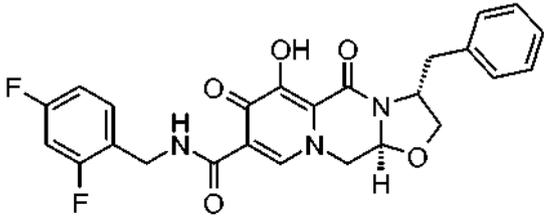
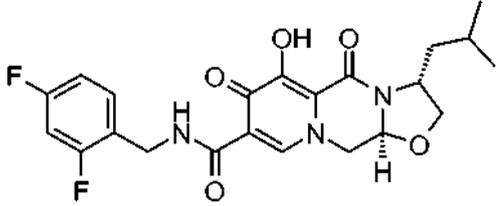
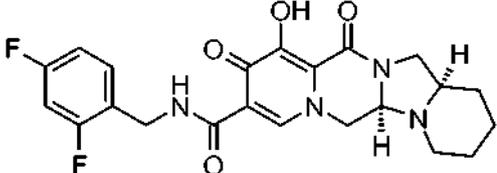
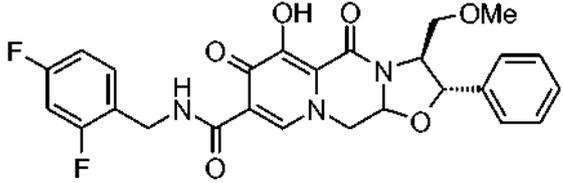
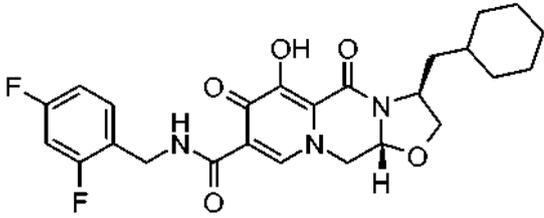
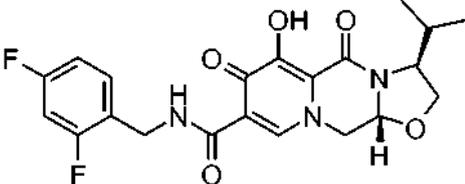
#### Ejemplo experimental 2

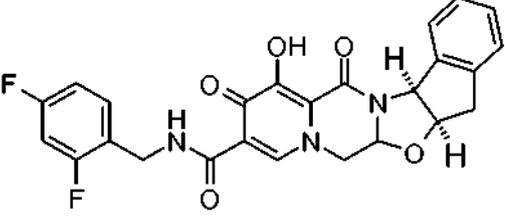
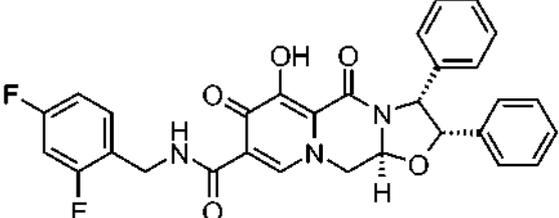
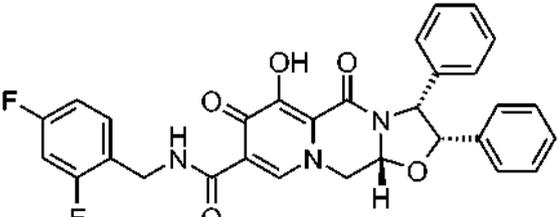
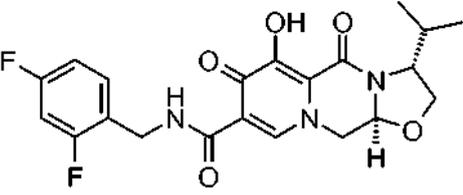
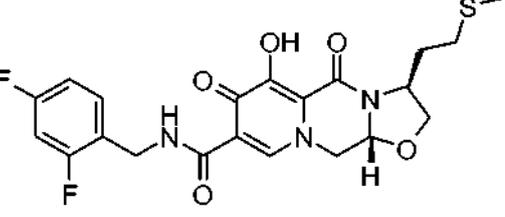
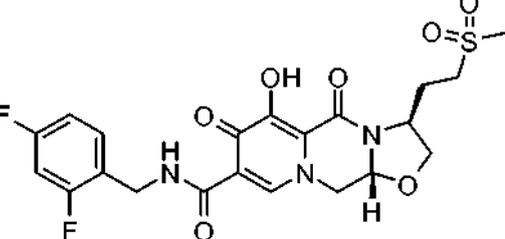
Para el ensayo, se usó un derivado de células 293T que expresaba un factor de unión para mejorar la adherencia al plástico. Se produjo un vector del VIH de pseudotipo VSV-g que expresa luciferasa (denominado en la presente memoria PHIV) por transfección de células con el plásmido del vector pGJ3-Luci (Jármy, G. *et al.*, *J. Medical Virology*, 64:223-231, 2001) y pVSV-g (Clontech). Se mezclaron las células con el vector PVIH y luego se mezclaron con compuestos diluidos en serie. Después de la incubación a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante dos días, se leyeron las placas usando el reactivo de ensayo de luciferasa Steady Glo (Promega) según las recomendaciones del fabricante. Para evaluar la inhibición no específica de VIH, se realizó un ensayo similar, a excepción del reemplazo de la mezcla de células/vector PHIV por células que habían sido previamente transducidas y luciferasa expresada constitutivamente.

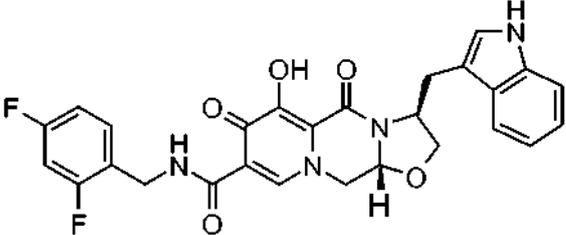
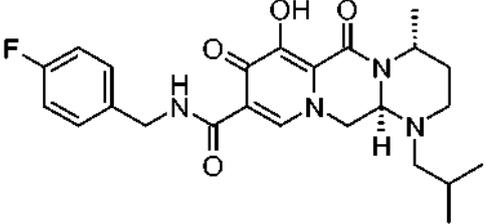
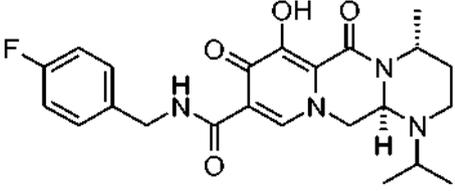
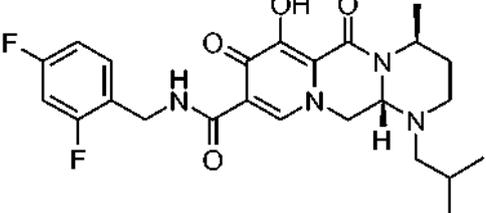
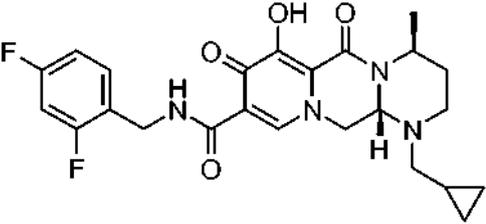
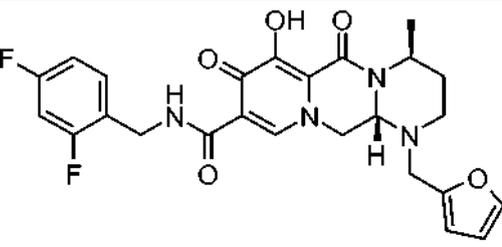
[Tabla 2]

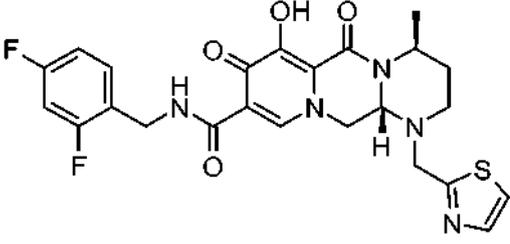
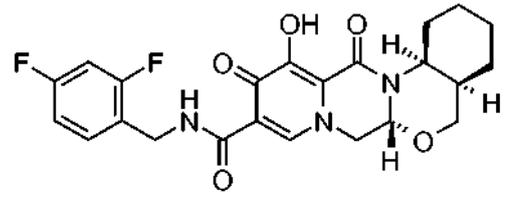
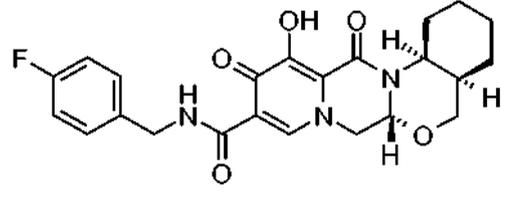
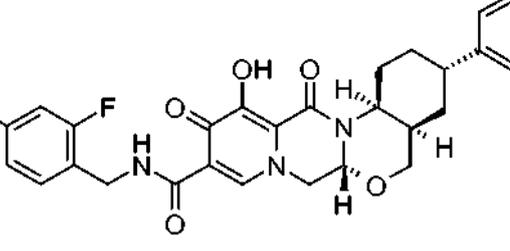
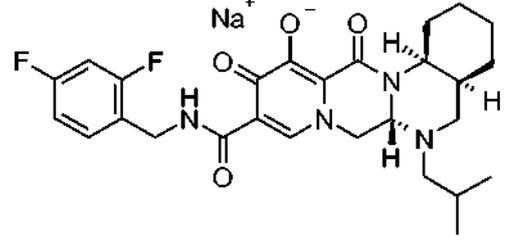
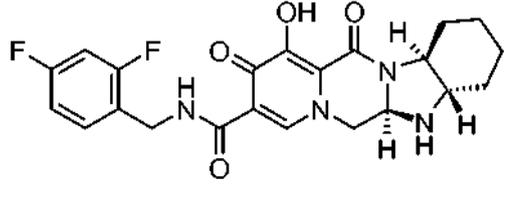
Número de ejemplo	PHIV $Cl_{50}$ *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
<p>Z-1</p> 	*
<p>Z-2</p> 	*
<p>Z-3</p> 	*
<p>Z-4</p> 	*
<p>Z-5</p> 	*
<p>Z-6</p> 	*
<p>Z-7</p> 	*

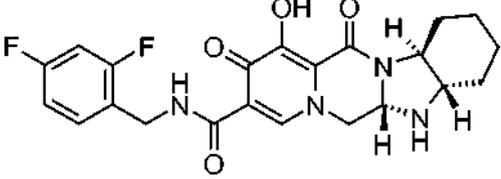
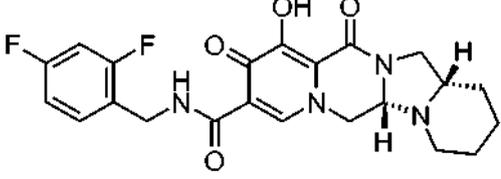
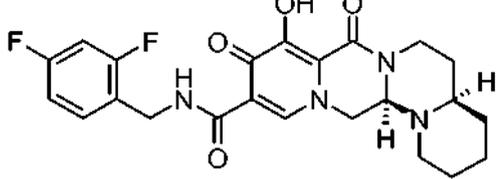
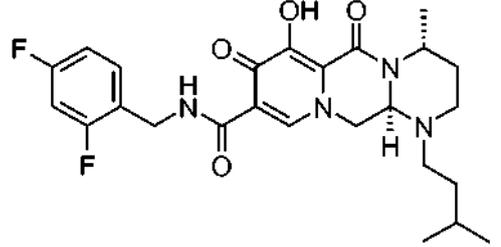
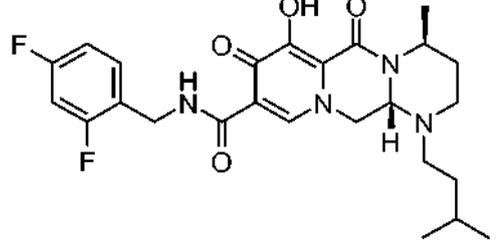
Número de ejemplo	PHIV Cl <sub>50</sub> *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
<p>Z-8</p> 	**
<p>Z-9</p> 	*
<p>Z-10</p> 	*
<p>Z-11</p> 	*
<p>Z-12</p> 	*
<p>Z-13</p> 	**
<p>Z-14</p> 	**

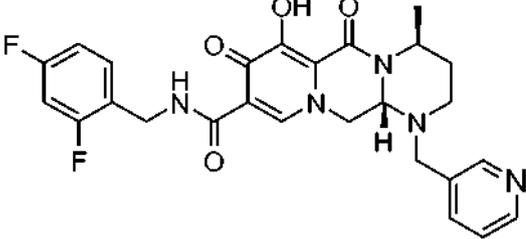
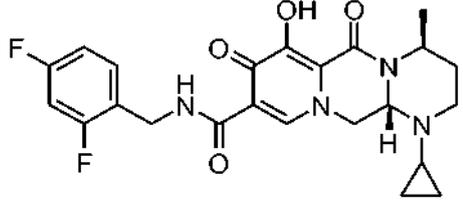
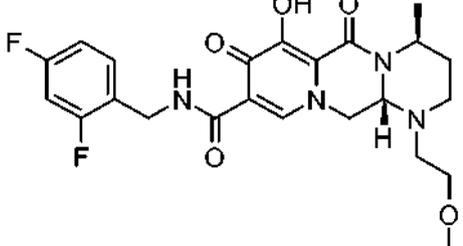
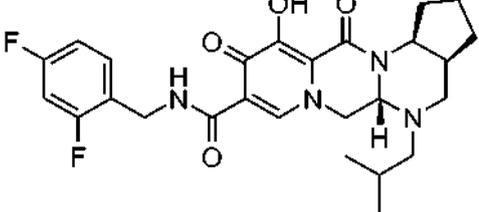
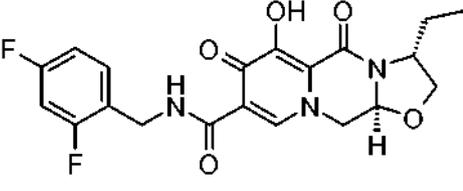
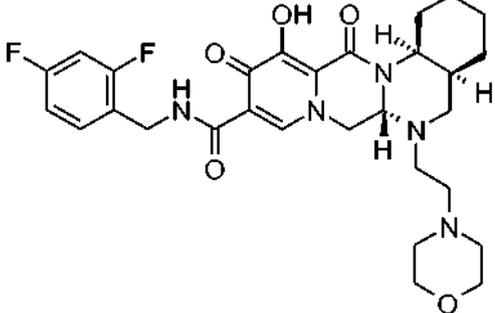
Número de ejemplo	PHIV Cl <sub>50</sub> *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
 <p>Z-15</p>	*
 <p>Z-16</p>	*
 <p>Z-17</p>	*
 <p>Z-18</p>	*
 <p>Z-19</p>	*
 <p>Z-20</p>	**
 <p>Z-21</p>	*

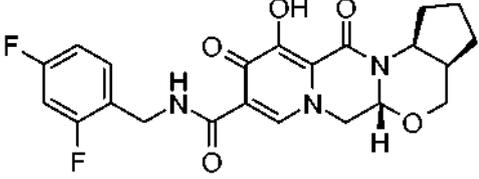
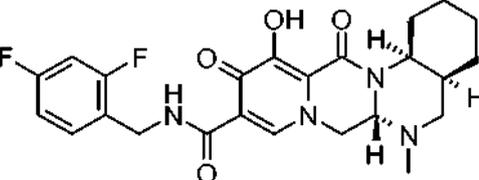
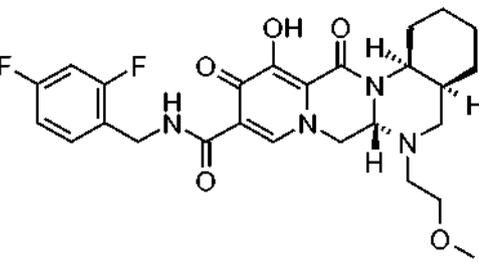
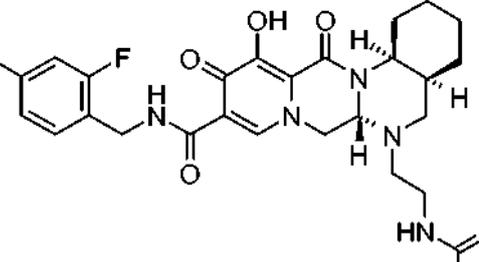
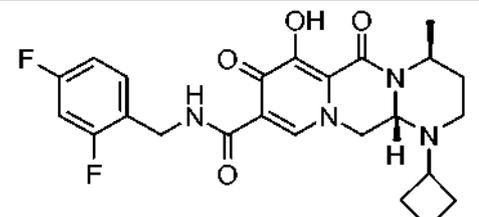
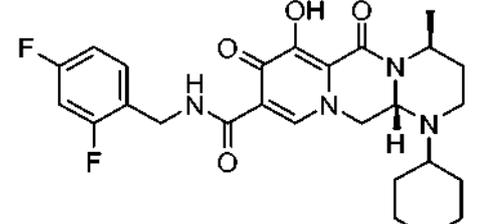
Número de ejemplo	PHIV Cl <sub>50</sub> *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
<p>Z-22</p> 	*
<p>Z-23</p> 	*
<p>Z-24</p> 	*
<p>Z-25</p> 	*
<p>Z-26</p> 	*
<p>Z-27</p> 	***

Número de ejemplo	PHIV Cl <sub>50</sub> *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
 <p>Z-28</p>	*
 <p>Z-29</p>	*
 <p>Z-30</p>	*
 <p>Z-31</p>	*
 <p>Z-32</p>	*
 <p>Z-33</p>	*

Número de ejemplo	PHIV Cl <sub>50</sub> *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
<p>Z-34</p> 	*
<p>Z-35</p> 	*
<p>Z-36</p> 	*
<p>Z-37</p> 	*
<p>Z-38</p> 	**
<p>Z-39</p> 	*

Número de ejemplo	PHIV Cl <sub>50</sub> *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
<p>Z-40</p> 	*
<p>Z-41</p> 	*
<p>Z-42</p> 	*
<p>Z-43</p> 	*
<p>Z-44</p> 	*
<p>Z-45</p> 	*

Número de ejemplo	PHIV Cl <sub>50</sub> *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
<p>Z-46</p> 	*
<p>Z-47</p> 	*
<p>Z-48</p> 	*
<p>Z-49</p> 	*
<p>Z-50</p> 	*
<p>Z-51</p> 	*

Número de ejemplo	PHIV Cl <sub>50</sub> *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
<p>Z-52</p> 	<p>*</p>
<p>Z-53</p> 	<p>*</p>
<p>Z-54</p> 	<p>*</p>
<p>Z-55</p> 	<p>**</p>
<p>Z-59</p> 	<p>*</p>
<p>Z-60</p> 	<p>*</p>

Ejemplo de formulación

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

5

(Ejemplo de formulación 1)

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

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

10

(Ejemplo de formulación 2)

Se prepara un comprimido usando los siguientes ingredientes

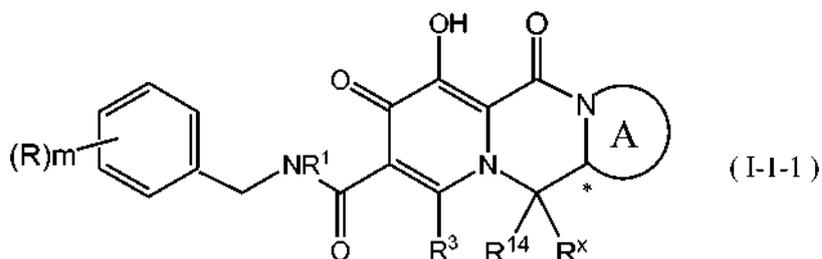
	Dosis (mg/comprimido)
Ingrediente activo	250
Celulosa (microcristalina)	400
Dióxido de silicio (ahumado)	10
Ácido esteárico	5
Total	665 mg

15

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

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

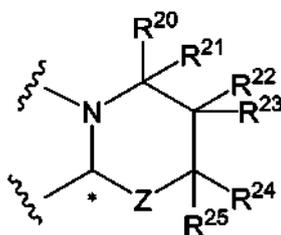


5

donde,

El anillo A es

10



Z = O o NR<sup>26</sup> (A-1);

- 15 cada uno de R<sup>20</sup> a R<sup>26</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 la estereoquímica de un carbono asimétrico representado por \* muestra configuración R- o S- o una mezcla de  
 las mismas;  
 R<sup>14</sup> y R<sup>X</sup> son hidrógeno;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno;  
 20 R<sup>1</sup> es hidrógeno;  
 R es halógeno y  
 m es un número entero de 0 a 3;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde uno de R<sup>20</sup> a R<sup>25</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> y los otros son hidrógenos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 seleccionado entre:

30

(4R,12aR)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-

octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida;

(4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-

octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida;

35

(4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-

octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida;

(4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidroxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-

octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidina-9-carboxamida;

40

(4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-

octahidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxamida;

4-fluoro-bencilamida de ácido (2R,9aS)-5-hidroxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-

diaza-antracen-7-carboxílico;

enantiómeros de los mismos; diastereómeros de los mismos; mezclas de enantiómeros de los mismos; mezclas de  
 diastereómeros de los mismos, mezclas de enantiómeros y diastereómeros de los mismos y sales  
 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que es 2,4,-difluoro-bencilamida de ácido  
 (4S,9aR)-5-hidroxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antracen-7-carboxílico o una  
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.
- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto, sal o solvato como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 10 8. Un compuesto, sal o solvato como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como un agente antivírico.
9. Un compuesto, sal o solvato como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como un agente contra el VIH.
- 15 10. Un compuesto, sal o solvato como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en terapia conjunta contra el VIH con un agente terapéutico adicional seleccionado entre inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa.