



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2320908 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.04.28
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.25
(86)	Europeisk søknadsnr	09800989.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.05.18
(30)	Prioritet	2008.07.25, US, 83612 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	VIIV Healthcare Company, Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA Shionogi & Co., Ltd., 1-8 Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP-Japan
(72)	Oppfinner	JOHNS, Brian, Alvin, c/o GlaxosmithklineCorporate Intellectual Property Dept.,Five Moore DriveP.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US-USA WEATHERHEAD, Jason, Gordon, c/o GlaxosmithklineCorporate Intellectual Property Dept.,Five Moore DriveP.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US-USA AOYAMA, Yasunori, c/o Shionogi & Co., Ltd.Intellectual Property Department12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-kuOsaka 553-0002, JP-Japan HAKOGI, Toshikazu, c/o Shionogi & Co., Ltd.Intellectual Property Department12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-kuOsaka 553-0002, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Dolutegravir-prodruget
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2006 116 356 US-A1- 2007 072 831 US-A1- 2008 161 271 WO-A1-2006/116764 Joshua Denver Thomas: "Improving the topical delivery of phenol-containing drugs: An alkylcarbonyloxymethyl and alkylcarbonyloxymethyl prodrug approach", PhD, UNIVERSITY OF FLORIDA, 2006., 31 December 2006 (2006-12-31), XP55004946, UNIVERSITY OF FLORIDA [retrieved on 2011-08-17] THOMAS ET AL: "Overcoming steric effects in the coupling reaction of alkylcarbonyloxymethyl (AOCOM) halides with phenols: an efficient synthesis of AOCOM phenolic prodrugs", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 1, 30 November 2006 (2006-11-30), pages 109-112, XP005785962, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2006.10.160

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

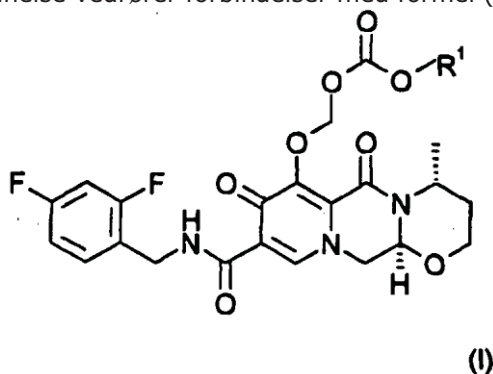
[0001] Humant immunsviktvirus ("HIV") er årsaken til ervervet immunsviktsyndrom ("AIDS"), en sykdom som kjennetegnes ved at immunsystemet, spesielt CD4⁺-T-celler, ødelegges, med en ledsagende mottakelighet for opportunistiske infeksjoner, og dettes
 5 forløper AIDS-relatert kompleks ("ARC"), et syndrom som kjennetegnes ved symptomer så som vedvarende generalisert lymfadenopati, feber og vekttap. HIV er et retrovirus, og omvandlingen av dets RNA til DNA oppnås via innvirkning av enzymet revers transkriptase. Forbindelser som hemmer funksjonen av revers transkriptase, hemmer replikasjonen av HIV i infiserte celler. Slike forbindelser er nyttige ved forebyggelse eller behandling av HIV-
 10 infeksjon i mennesker.

[0002] Et nødvendig trinn for HIV-replikasjon i humane T-celler er viralt kodet integrases integrasjon av proviralt DNA i vertcellens genom. Integrasjonen antas å medieres av integrase i en prosess som omfatter sammensetning av et stabilt nukleoproteinkompleks med virale DNA-sekvenser, spaltning av to nukleotider fra 3'-termini av det lineære provirale
 15 DNA og kovalent kobling av de innfelte 3'-OH-termini av det provirale DNA ved et forskjøvet kutt utført på målsetet av verten. Reparasjonssyntesen av den dannede spalt kan utføres av cellulære enzymer.

[0003] Det finnes et fortsatt behov for å finne nye terapeutiske midler for å behandle humane sykdommer. HIV-integrase er et attraktivt mål for å oppdage nye terapeutika, grunnet dets viktige rolle i virusinfeksjoner, spesielt HIV-infeksjoner. Integrasehemmere
 20 beskrives i WO2006/116764. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble utviklet for å levere aktive terapeutiske midler.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

[0004] Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som er prodroger for HIV-integrasehemmere og som derfor er nyttige ved hemming av HIV-replikasjon, forebyggelse og/eller behandling av HIV-infeksjon og ved behandling av AIDS og/eller ARC. Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel (I):



hvor:

30 R¹ er C₁-C₈-alkyl eller LR²; L er alkylen;

R² er

a) hydroksy;

b) alkoksy;

c) OR³ hvor R³ er P(O)(OH)₂ eller alkoksy;

35 d) heterocyklyl valgfritt substituert med okso eller C₁-C₈-alkyl;

e) $C(O)OR^4$ hvor R^4 er H, C_1 - C_8 -alkyl, eller XR^5 hvor X er alkylen og R^5 er C_6 - C_{10} -aryl, heterocyklyl, eller NR^6R^7 hvor R^6 og R^7 er uavhengig valgt fra gruppen omfattende H og C_1 - C_8 -alkyl; eller

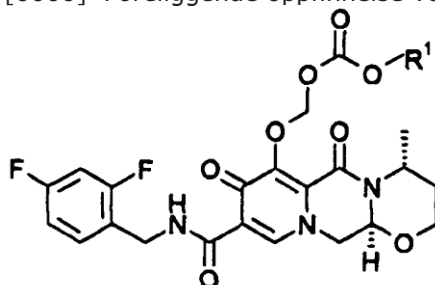
- h) $C(O)R^{10}$ hvor R^{10} er heterocyklyl valgfritt substituert med XR^{11} hvor R^{11} er
 5 heterocyklyl;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

[0005] Fig 1: Plasmakonsentrasjoner av: (4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12*a*-heksahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino-
 10 [2,1-*b*][1,3]oksazin-9-karboksamid (forbindelse 1 a på skjema 2) og en prodroge, eksempel 2.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0006] Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel (I):



(I)

15 hvor:

R^1 er C_1 - C_8 -alkyl eller LR^2 ; L er alkylen;

R^2 er

a) hydroksy;

b) alkoksy;

20 c) OR^3 hvor R^3 er $P(O)(OH)_2$ eller alkoksy;

d) heterocyklyl valgfritt substituert med okso eller C_1 - C_8 -alkyl;

e) $C(O)OR^4$ hvor R^4 er H, C_1 - C_8 -alkyl, eller XR^5 hvor X er alkylen og R^5 er C_6 - C_{10} -aryl, heterocyklyl, eller NR^6R^7 hvor R^6 og R^7 er uavhengig valgt fra gruppen omfattende H og C_1 - C_8 -alkyl; eller

- 25 h) $C(O)R^{10}$ hvor R^{10} er heterocyklyl valgfritt substituert med XR^{11} hvor R^{11} er heterocyklyl;
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0007] Foreliggende oppfinnelse vedrører også forbindelser med formel (I) hvor R^1 er C_{1-8} -alkyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 [0008] Foreliggende oppfinnelse vedrører også forbindelser med formel (I) hvor R^1 er LR^2 hvor L er C_{1-8} -alkylen og R^2 er hydroksy, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0009] Foreliggende oppfinnelse vedrører også forbindelser med formel (I) hvor R^1 er LR^2 hvor L er C_{1-8} -alkylen og R^2 og $-OP(O)(OH)_2$ eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35 [0010] Foreliggende oppfinnelse vedrører også forbindelser med formel (I) hvor R^1 er LR^2 hvor L er C_{1-8} -alkylen og R^2 og heterocyklyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0011] Foreliggende oppfinnelse vedrører også forbindelser med formel (I) valgt fra gruppen omfattende:

{[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metylmetylkarbonat;

{[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-(metyloksy)etylkarbonat;

{[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-hydroksyetylkarbonat;

{[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-(fosfonoksy)etylkarbonat;

{[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-(4-morfolinyl)etylkarbonat; og

farmasøytisk akseptable salter derav.

[0012] Begrepet "alkyl", alene eller i kombinasjon med hvilket som helst annet begrep, viser til et rettkjedet eller forgrenet mettet alifatisk hydrokarbonradikal som inneholder det angitte antall karbonatomer. Eksempler på alkylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isoamyl, n-heksyl og lignende.

[0013] Begrepet "alkylen" viser til et rettkjedet eller forgrenet divalent hydrokarbonradikal, som fortrinnsvis har fra ett til tolv karbonatomer, hvis intet annet er oppgitt. Eksempler på "alkylen" slik det brukes her omfatter, men er ikke begrenset til, metylen, etylen, propylen, butylen, isobutylen og lignende.

[0014] Begrepet "alkoksy" viser til et alkyletterrakal, hvor begrepet "alkyl" ble definert ovenfor. Eksempler på egnede alkyletterrakaler omfatter, men er ikke begrenset til, metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, sec-butoksy, tert-butoksy og lignende.

[0015] Begrepet "aryl" alene eller i kombinasjon med hvilket som helst annet begrep, viser til en karbocyklisk aromatisk enhet (så som fenyl eller naftyl) som inneholder det angitte antall karbonatomer, fortrinnsvis fra 6-10 karbonatomer. Eksempler på arylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, fenyl, naftyl, indenyl, azulenyl, fluorenyl, antraceny, fenantrenyl, tetrahydronaftyl, indanyl, fenantridinyl og lignende. Hvis intet annet er nevnt, omfatter begrepet "aryl" også hver mulige posisjonelle isomer av et aromatisk hydrokarbonradikal, så som i 1-naftyl, 2-naftyl, 5-tetrahydronaftyl, 6-tetrahydronaftyl, 1-fenantridinyl, 2-fenantridinyl, 3-fenantridinyl, 4-fenantridinyl, 7-fenantridinyl, 8-fenantridinyl, 9-fenantridinyl og 10-fenantridinyl. Eksempler på arylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, fenyl, naftyl, indenyl, azulenyl, fluorenyl, antraceny, fenantrenyl, tetrahydronaftyl, indanyl, fenantridinyl og lignende.

[0016] Begrepene "heterocyklus," "heterocyklisk" og "heterocyklyl" viser slik de brukes her, til et 3- til 7-leddet monocyklisk heterocyklisk ring eller 8- til 11-leddet bicyklisk heterocyklisk ringsystem, hvor hver ring er enten mettet, delvis mettet eller umettet, og som hvis den er monocyklisk, valgfritt kan være benzokondensert. Hver heterocyklus består av ett eller flere karbonatomer og fra ett til fire heteroatomer valgt fra gruppen omfattende N, O og S, og hvor nitrogen- og svovel-heteroatomene valgfritt kan være oksidert, og

nitrogenatomet valgfritt kan være kvaternisert, og medregnet hvilken som helst bicykliske gruppe hvor hvilken som helst av de ovenfor definert heterocykliske ringer er kondensert med en benzenring. Den heterocykliske ring kan være bundet ved hvilket som helst karbon- eller heteroatom, forutsatt at bindingen fører til dannelse av en stabil struktur. Foretrukne heterocykluser omfatter 5- til 7-leddede monocykliske heterocykluser og 8- til 10-leddede bicykliske heterocykluser. Når den heterocykliske ring har substituenten, er det underforstått at substituentene kan være bundet til hvilket som helst atom i ringen, være seg et heteroatom eller et karbonatom, forutsatt at det dannes en stabil kjemisk struktur.

"Heteroaromatiske stoffer" eller "heteroaryl" er omfattet i heterocyklusene som ble definert ovenfor, og viser generelt til en heterocyklus hvor ringsystemet er et aromatisk monocyklisk eller polycyklisk ringradikal som inneholder fem til tyve karbonatomer, fortrinnsvis fem til ti karbonatomer, hvor ett eller flere ringkarbonatomer, fortrinnsvis ett til fire, hver er erstattet med et heteroatom så som N, O, S og P. Foretrukne heteroarylgrupper omfatter 5- til 6-leddede monocykliske heteroaryler og 8- til 10-leddede bicykliske heteroaryler. Også omfattet innen rammen for begrepet "heterocyklus", "heterocyklisk" eller "heterocyklyl" er en gruppe hvor en ikke-aromatisk heteroatom-holdig ring er kondensert med én eller flere aromatiske ringer, så som i et indolinyll, kromanyl, fenantridinyll eller tetrahydrokinolinyll, hvor radikalet eller festepunktet er på den ikke-aromatiske heteroatom-holdige ring. Hvis intet annet er nevnt, omfatter begrepet "heterocyklus", "heterocyklisk" eller "heterocyklyl" også alle mulige posisjonelle isomer av et heterocyklisk radikal, så som i 1-indolinyll, 2-indolinyll, 3-indolinyll. Eksempler på heterocykluser omfatter imidazolyl, imidazolinoyll, imidazolidinyll, kinolyl, isokinolyl, indolyl, indazolyl, indazolinolyl, perhydropyridazyl, pyridazyl, pyridyl, pyrrolyll, pyrrolinyll, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, kinoksolyl, piperidinyl, pyranyl, pyrazolinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, morfolinyll, tiamorfolinyll, furyll, tienyl, triazolyl, tiazolyl, karbolinyll, tetrazolyl, tiazolidinyll, benzofuranoyll, tiamorfolinylsulfon, oksazolyl, oksadiazolyl, benzoksazolyl, oksopiperidinyl, oksopyrrolidinyl, oksoazepinyll, azepinyll, isoksozolyl, isotiazolyl, furazanyll, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyll, tiazolyl, tiadiazoyll, dioksolyl, dioksinyll, oksatiolyl, benzodioksolyl, ditiolyl, tiofenyl, tetrahydrotiofenyl, sulfolanyll, dioksanyll, dioksolanyll, tetrahydrofurodihydrofuranlyll, tetrahydropyranodihydrofuranlyll, dihydropyranlyll, tetrahydrofurofuranlyll og tetrahydropyranofuranlyll.

[0017] Begrepet "heteroatom" betyr nitrogen, oksygen eller svovel og omfatter eventuelle oksiderte former for nitrogen, så som $N(O) \{N^+-O^-\}$ og svovel så som $S(O)$ og $S(O)_2$, og kvaternisert form for ethvert basisk nitrogen.

[0018] En kombinasjon av substituenten eller variabler er kun tillatt hvis en slik kombinasjon fører til en stabil eller kjemisk mulig forbindelse.

[0019] Hvis intet annet er nevnt, skal strukturer som avbildes heri også omfatte alle stereokjemiske former for strukturen, dvs. R- og S-konfigurasjon for hvert asymmetriske senter. Dermed er racemater og racemiske blandinger, enkelte enantiomerer, diastereomere blandinger og enkelte diastereoisomerer av foreliggende forbindelser uttrykkelig omfattet innen rammen for oppfinnelsen. Selv om de bestemte forbindelser som eksemplifiseres heri kan være avbildet i en bestemt stereokjemisk konfigurasjon, ser man også for seg forbindelser som har enten motsatt stereokjemi i et gitt kiralt senter, eller blandinger derav.

[0020] Hvis intet annet er nevnt, skal strukturene som avbildes heri, også omfatte forbindelser som kun skiller seg ved et nærvær av ett eller flere isotopisk anrikede atomer. For eksempel ligger forbindelser som har foreliggende struktur unntatt at et hydrogen er blitt erstattet med et deuterium eller tritium, eller at et karbon er blitt erstattet med et ^{13}C - eller ^{14}C -anriket karbon, også innen rammen for oppfinnelsen.

[0021] Det vil være åpenbart for en fagperson at visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan foreligge i alternative tautomere former. Alle slike tautomere former for foreliggende forbindelser ligger innen rammen for oppfinnelsen. Hvis intet annet er nevnt, skal visning av én tautomer også omfatte den andre.

5 [0022] Begrepet "farmasøytisk virksom mengde" viser til en mengde som er effektiv for å behandle en virusinfeksjon, for eksempel en HIV-infeksjon, i en pasient, enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre midler. Begrepet "behandle" viser slik det brukes her, til lindring av symptomer for en bestemt forstyrrelse i en pasient, eller forbedring av en påvisbar måling som forbindes med den bestemte forstyrrelse, og kan omfatte
10 undertrykkelse av gjenopptreden av symptom i en asymptomatisk pasient så som en pasient hvor en virusinfeksjon har blitt latent. Begrepet "profylaktisk virksom mengde" viser til en mengde som virksomt forebygger en virusinfeksjon, for eksempel en HIV-infeksjon, eller forebygger opptreden av symptomer på en slik infeksjon, i en pasient. Slik det brukes her, viser begrepet "pasient" til et pattedyr, medregnet et menneske.

15 [0023] Begrepet "farmasøytisk akseptabel bærer eller adjuvans " viser til en bærer eller adjuvans som kan administreres til en pasient, sammen med en forbindelse ifølge oppfinnelsen, og som ikke ødelegger den farmakologiske aktivitet derav og som er ikke-toksisk når den administreres i doser som er tilstrekkelige for å levere en terapeutisk mengde av det antivirale middel.

20 [0024] Begrepet "behandling" viser slik som det brukes her til lindring av symptomene på en bestemt forstyrrelse i en pasient, eller forbedring av en påvisbar måling som forbindes med en bestemt forstyrrelse, og kan omfatte undertrykkelse av gjenopptreden av symptomer i en asymptomatisk pasient, så som en pasient hvor en virusinfeksjon har blitt latent. Behandling omfatter også profylakse, som viser til å forebygge en sykdom eller
25 tilstand eller forebygge opptreden av symptomer på en slik sykdom eller tilstand i en pasient. Slik som det brukes her, viser begrepet "pasient" til et pattedyr, medregnet et menneske.

[0025] Slik som det brukes her, viser begrepet "individ" til en pasient, et dyr eller en biologisk prøve. Begrepet "biologisk prøve" omfatter slik som det brukes her, uten
30 begrensning, cellekulturer eller ekstrakter derav; preparater av et enzym som er egnet for *in vitro*-assay; biopsimateriale hentet fra et pattedyr eller ekstrakter derav; og blod, spytt, urin, avføring, sæd, tårer eller andre kroppsvæsker eller ekstrakter derav.

[0026] Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter slike som er avledet fra farmasøytisk akseptable uorganiske eller organiske syrer eller baser.
35 Eksempler på egnede syrer omfatter saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, perklorisyre, fumarsyre, maleinsyre, fosforsyre, glykolsyre, melkesyre, salicylsyre, ravsyre, toluen-p-sulfonsyre, vinsyre, eddiksyre, sitronsyre, metanesulfonsyre, etansulfonsyre, maursyre, benzosyre, malonsyre, naftalen-2-sulfonsyre og benzensulfonsyre. Andre syrer, så som oksalsyre, kan, selv om de i og for seg ikke er farmasøytisk akseptable, brukes ved
40 fremstilling av salts som er nyttige som mellomprodukter for å erholde forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter.

[0027] Salter avledet fra egnede baser omfatter alkalimetall- (f.eks. natrium-), alkalijordmetall- (f.eks. magnesium-), ammonium-, NW_4^+ (hvor W er C_{1-4} -alkyl) og andre aminsalter. Fysiologisk akseptable salter av et hydrogenatom eller en aminogruppe omfatter
45 salter eller organiske karboksylsyrer så som eddiksyre, melkesyre, vinsyre, eplesyre, isetioninsyre, laktobionsyre og ravsyre; organiske sulfonsyrer så som metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre og p-toluensulfonsyre og uorganiske syrer så som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre og sulfamsyre. Fysiologisk akseptable salter av en forbindelse med en

hydroksygruppe omfatter anionet av forbindelsen i kombinasjon med et egnet kation så som Na^+ , NH_4^+ og NW_4^+ (hvor W er en C_{1-4} -alkylgruppe). Foretrukne salter omfatter natrium-, kalsium-, kalium- og hydrokloridsalter.

[0028] Andre forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles av en fagperson ved å følge lærdommen i beskrivelsen sammen med kunnskaper innen faget, ved bruk av reagensmidler som lett kan syntetiseres eller som er tilgjengelige i handelen.

[0029] Enhver henvisning til en av forbindelsene ovenfor omfatter også en henvisning til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0030] Salter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved bruk av fremgangsmåter som er kjent for en fagperson. For eksempel vil behandling av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med en egnet base eller syre i et egnet løsemiddel gi det tilsvarende salt.

[0031] Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttige som prodroger for å levere terapeutiske forbindelser, for eksempel forbindelser som beskrives i WO2006/116764, so har vist seg å ha HIV-integrase-hemmende aktivitet. Ett trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåter for behandling eller forebyggelse av virusinfeksjon, for eksempel en HIV-infeksjon, i en biologisk prøve, omfattende å bringe den biologiske prøve i berøring med forbindelser med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav. Et annet trekk av foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåter ved behandling eller forebyggelse av virusinfeksjon, for eksempel en HIV-infeksjon, i en pasient, omfattende å administrere til pasienten en terapeutisk virksom mengde av forbindelser med formel (I) eller (Ia) eller farmasøytisk akseptable salter derav.

[0032] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er spesielt godt egnet for behandling eller forebyggelse av HIV-infeksjoner og forbundne tilstander. Henvisning heri til behandling strekker seg til profylakse samt behandling av etablerte infeksjoner, symptomer og forbundne kliniske tilstander så som AIDS-relatert kompleks (ARC), Kaposi's sarkoma og AIDS-demens.

[0033] I henhold til én utførelse av oppfinnelsen kan forbindelser med formel (I) eller salter derav formuleres i sammensetninger. I en foretrukket utførelse er sammensetningen en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse med formel (I) og farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans eller vehikkel. I én utførelse, omfatter sammensetningen en mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse som er virksom for å behandle eller forebygge virusinfeksjon, for eksempel en HIV-infeksjon, i en biologisk prøve eller i en pasient. I en annen utførelse kan forbindelser ifølge oppfinnelsen og farmasøytiske sammensetninger derav, som omfatter en mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse som er virksom for å hemme virusreplikasjon eller å behandle eller forebygge en virusinfeksjon eller viral sykdom eller forstyrrelse, for eksempel en HIV-infeksjon, og en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans eller et vehikkel, formuleres for administrasjon til en pasient, for eksempel for oral administrasjon.

[0034] Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser ifølge oppfinnelsen for anvendelse i medisinsk terapi, for eksempel for behandling eller forebyggelse av en virusinfeksjon, for eksempel en HIV-infeksjon og forbundne tilstander. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er spesielt nyttige for behandling av AIDS og relaterte kliniske tilstander så som AIDS-relatert kompleks (ARC), progressiv generalisert lymfadenopati (PGL), Kaposi's sarkoma, trombocytopeni purpura, AIDS-relaterte neurologiske tilstander så som AIDS-demenskompleks, multippel sklerose eller tropisk paraparese, anti-HIV-antistoff-positive og HIV-positive tilstander, medregnet slike tilstander i asymptomatiske pasienter.

[0035] Foreliggende oppfinnelse omfatter videre anvendelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av et legemiddel for administrasjon til et individ for behandling av en virusinfeksjon, spesielt HIV-infeksjon.

[0036] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også brukes i adjuvant terapi ved
5 behandling av HIV-infeksjoner eller HIV-assosierte symptomer eller effekter, for eksempel Kaposi's sarkoma.

[0037] Når det heri henvises til behandling, strekker seg dette til profylakse samt behandling av etablerte tilstander, forstyrrelser og infeksjoner, symptomer på disse og forbundet Ovennevnte forbindelser ifølge oppfinnelsen og deres farmasøytisk akseptable
10 salter kan brukes i kombinasjon med andre terapeutiske midler for behandling av ovennevnte infeksjoner eller tilstander. Kombinasjonsterapier ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter administrasjon av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et annet farmasøytisk aktivt middel. Den eller de aktive ingredienser og farmasøytisk aktive midler kan administreres samtidig (dvs. parallelt)
15 i enten samme farmasøytiske sammensetning eller forskjellige farmasøytiske sammensetninger, eller sekvensielt i hvilken som helst rekkefølge. Mengden aktiv(e) ingrediens(er) og farmasøytisk aktivt middel eller aktive midler og de relative tidspunkter for administrasjonen vil velges slik at man oppnår den ønskede kombinerte terapeutiske virkning.

[0038] Eksempler på andre terapeutiske midler omfatter:

Revers transkriptasehemmende nukleotider så som zidovudine, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abakavir, stavudin, adefovir, adefovirdipivoksil, fozivudin, todoksil, emtricitabin, alovudin, amdoksovir, elvucitabin og lignende midler;

Ikke-nukleotide revers transkriptasehemmere (omfattende midler som har
25 antioksidasjonsaktivitet så som immunocal, oltipraz osv.) så som nevirapin, delavirdin, efavirenz, lovirid, immunocal, oltipraz, capravirin, TMC-278, TMC-125, etravirin og lignende midler;

Proteasehemmere så som sakinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, raltegravir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir og lignende
30 midler;

Inntedenhemmere så som enfuvirtide (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix og lignende midler;

Integrasehemmere så som L-870,810, raltegravir og lignende midler;

Spirehemmere så som PA-344 og PA-457 og lignende midler; og

CXCR4- og/eller CCR5-hemmere så som vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc
35 (UK 427,857), TAK449 og lignende midler.

[0039] Foreliggende oppfinnelse omfatter videre anvendelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av et legemiddel for samtidig eller sekvensiell administrasjon med minst ett ytterligere terapeutisk middel, slik som dem som ble angitt ovenfor.

[0040] Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres med et middel
40 som er kjent for å hemme eller redusere metabolismen av forbindelser, for eksempel ritonavir. Følgelig vedrører foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte ved behandling eller forebyggelse av en sykdom som beskrevet ovenfor, ved administrasjon av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i kombinasjon med en metabolsk hemmer. En slik
45 kombinasjon kan administreres samtidig eller sekvensielt.

[0041] En egnet dose for hver av de ovennevnte tilstander vil generelt være i området fra 0,01 til 250 mg per kg kroppsvekt av mottakeren (f.eks. et menneske) per dag, fortrinnsvis i området fra 0,01 til 100 mg per kg kroppsvekt per dag. Hvis intet annet er

nevnt, beregnes alle vektangivelser for aktive ingredienser som moderforbindelsen med formel (I); for salter eller estere derav ville vekten heves proporsjonalt. Den ønskelige dose kan presenteres som én, to, tre, fire, fem, seks eller flere deldoser som administreres i egnede intervaller i løpet av dagen. I enkelte tilfeller kan den ønskelige dose gis på

5 alternerende dager. Disse deldoser kan administreres i enhetsdoseringsformer, som for eksempel inneholder 1 til 1000 mg, 20 til 500 mg, 10 til 500 mg eller 1 til 400 mg aktiv ingrediens per enhetsdoseringsform.

[0042] Selv om det er mulig å administrere den aktive ingrediens alene, er det å foretrekke å presentere den som en farmasøytisk sammensetning. Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter minst én aktiv ingrediens som definert ovenfor, sammen med én eller flere akseptable bærere for den og valgfritt andre terapeutiske midler. Hver bærer må være akseptabel i den forstand at den er kompatibel med de øvrige ingredienser i sammensetningen og ikke skadelige for pasienten.

10

[0043] Farmasøytiske sammensetninger omfatter slike som er egnet for oral, rektal, nasal, topisk (medregnet transdermal, bukkal og sublingual), vaginal eller parenteral (medregnet subkutan, intramuskulær, intravenøs, intradermal og intravitreal) administrasjon. Sammensetningene kan beleilig presenteres i enhetsdoseringsform og kan fremstilles ved bruk av hvilke som helst metoder som er velkjent innen farmasien. Slike metoder representerer et ytterligere trekk av foreliggende oppfinnelse og omfatter trinnet å

20 bringe den aktive ingrediens i forbindelse med bæreren, som omfatter én eller flere hjelpestoffer. Generelt fremstilles sammensetningene ved å bringe sammen den aktive ingrediens enhetlig å nært med flytende bærere eller findelte faste bærere eller begge deler, og deretter forme produktet om nødvendig.

[0044] Foreliggende oppfinnelse omfatter videre en farmasøytisk sammensetning som definert ovenfor, hvor en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et annet terapeutisk middel presenteres atskilt fra hverandre som et sett med deler.

25

[0045] Sammensetninger som er egnet for transdermal administrasjon, kan presenteres som atskilte plastre som er tilrettelagt for å holdes i nær berøring med mottakerens epidermis over et lengre tidsrom. Slike plastre inneholder hensiktsmessig den aktive forbindelse 1) i en valgfritt bufret, vandig oppløsning eller 2) oppløst og/eller dispergert i et klebemiddel eller 3) dispergert i en polymer. En egnet konsentrasjon av den aktive forbindelse er ca. 1% til 25%, fortrinnsvis ca. 3% til 15%. Som en bestemt mulighet, kan den aktive forbindelse leveres via plasteret ved elektrotransport eller iontoforese slik

35 som det beskrives generelt i Pharmaceutical Research 3(6), 318 (1986).

[0046] Farmasøytiske sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse som er egnet for oral administrasjon, kan presenteres som atskilte enheter så som kapsler, ovale tabletter, "cachets" eller runde tabletter, som hver inneholder en forutbestemt mengde aktiv ingrediens; som et pulver eller granuler; som en oppløsning eller en suspensjon i en vandig eller ikke-vandig væske; eller som en flytende olje-i-vann-emulsjon eller en flytende vann-i-olje-emulsjon. Den aktive ingrediens kan også presenteres som bolus, latverge eller pasta.

40

[0047] En tablett kan fremstilles ved kompresjon eller støping, valgfritt med én eller flere hjelpestoffer. Komprimerte tabletter kan fremstilles i en egnet maskin ved å komprimere de aktive ingredienser i frittflytende form, så som et pulver eller granuler, valgfritt blandet med et bindemiddel (f.eks. povidon, gelatin, hydroksypropylmetylcellulose), smøremiddel, inert fortynningsmiddel, konserveringsmiddel, desintegrasjonsmiddel (f.eks. natriumstivelsesglykolat, fornettet povidon, fornettet natriumkarboksymetylcellulose), overflateaktive eller dispergerende midler. Støpte tabletter kan fremstilles ved å støpe en

45

blanding av den pulverformede forbindelse, fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel, i en egnet maskin. Tablettene kan valgfritt belegges eller forsynes med skår, og kan formuleres slik at det tilveiebringes langsom eller regulert frigivning av de aktive ingredienser deri ved bruk av for eksempel hydroksypropylmetylcellulose i varierende forhold for å tilveiebringe den ønskede frigivningsprofil. Tablettene kan valgfritt forsynes med et enterisk belegg for å tilveiebringe frigivning i andre deler av mage/tarm-systemet enn magesekken.

[0048] Farmasøytiske sammensetninger som er egnet for topisk administrasjon i munnen, omfatter sugetabletter som omfatter den aktive ingrediens i en smaksatt basis, vanligvis sakkarose og akasie eller tragant, pastiller omfattende den aktive ingrediens i en inert basis så som gelatin og glycerin eller sakkarose og akasie, og munnvann omfattende den aktive ingrediens i en egnet flytende bærer.

[0049] Farmasøytiske sammensetninger som er egnet for vaginal administrasjon, kan presenteres som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skummer eller spray.

Farmasøytiske sammensetninger kan i tillegg til den aktive ingrediens, inneholde slike bærere som er kjent innen faget for å være egnet.

[0050] Farmasøytiske sammensetninger for rektal administrasjon kan presenteres som suppositorium med en egnet bærer, omfattende for eksempel kakaosmør eller et salicylat eller andre materialer som det er vanlig å bruke innen faget. Suppositoriene kan hensiktsmessig formes ved å blande sammen den aktive kombinasjon med den eller de bløtgjorte eller smeltede bærere, fulgt av avkjøling og forming i former.

[0051] Farmasøytiske sammensetninger som er egnet for parenteral administrasjon, omfatter vandige og ikke-vandige isotoniske sterile injeksjonsoppløsninger som kan inneholder antioksidanter, buffere, bakteriestater og oppløste stoffer som gjør den farmasøytiske sammensetning isotonisk med blodet til den tenkte mottaker; og vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan omfatte suspensjonsmidler og fortykningsmidler; og liposomer eller andre mikropartikkelsystemer som er utformet slik at forbindelsen målrettes mot blodkomponenter eller ett eller flere organer. De farmasøytiske sammensetninger kan presenteres i forseglede enhetsdose- eller flerdosebeholder, for eksempel ampuller og glass, og kan lagres i frysetørket (lyofilisert) tilstand som kun krever tilsetning av den sterile flytende bærer, for eksempel vann for injeksjon, umiddelbart før bruk. Provisoriske injeksjonsoppløsninger og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter av en type som ble beskrevet ovenfor.

[0052] Farmasøytiske enhetsdoseringsammensetninger omfatter slike som inneholder en daglig dose eller en daglig deldose av den aktive ingrediens som nevnt ovenfor, eller en egnet andel derav.

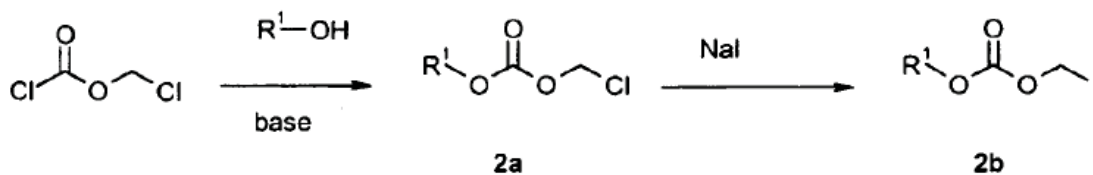
[0053] Det er underforstått at i tillegg til ingrediensene som nevnes eksplisitt ovenfor, kan de farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen omfatte andre midler som er vanlige innen faget i forbindelse med den aktuelle type farmasøytisk sammensetning. For eksempel kan slike som er egnet for oral administrasjon, omfatte ytterligere midler så som søtstoffer, fortykningsmidler og smaksstoffer.

[0054] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i henhold til de følgende reaksjonsskjemaer og eksempler, eller modifikasjoner derav, ved bruk av lett tilgjengelige utgangsstoffer, reagensmidler og konvensjonelle synteseprosedyrer. I disse omsetninger er det også mulig å benytte seg av varianter som er kjent for personer med vanlige kunnskaper innen faget.

[0055] (4R, 12aS)-N-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-9-karboksamid

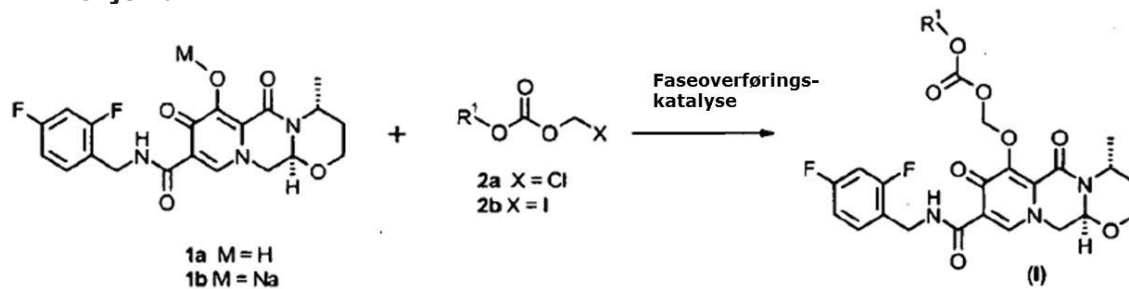
kan fremstilles ved bruk av fremgangsmåter som er kjent innen faget, også metoder som beskrives i WO2006/116764.

Skjema 1

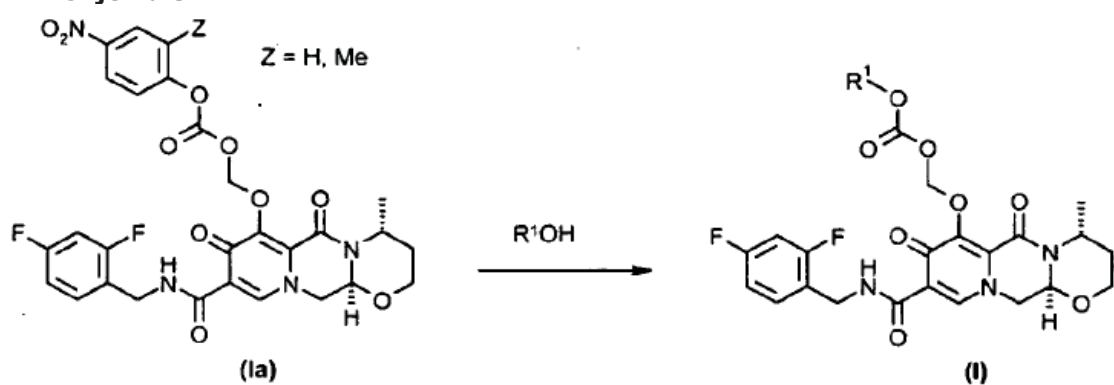


5

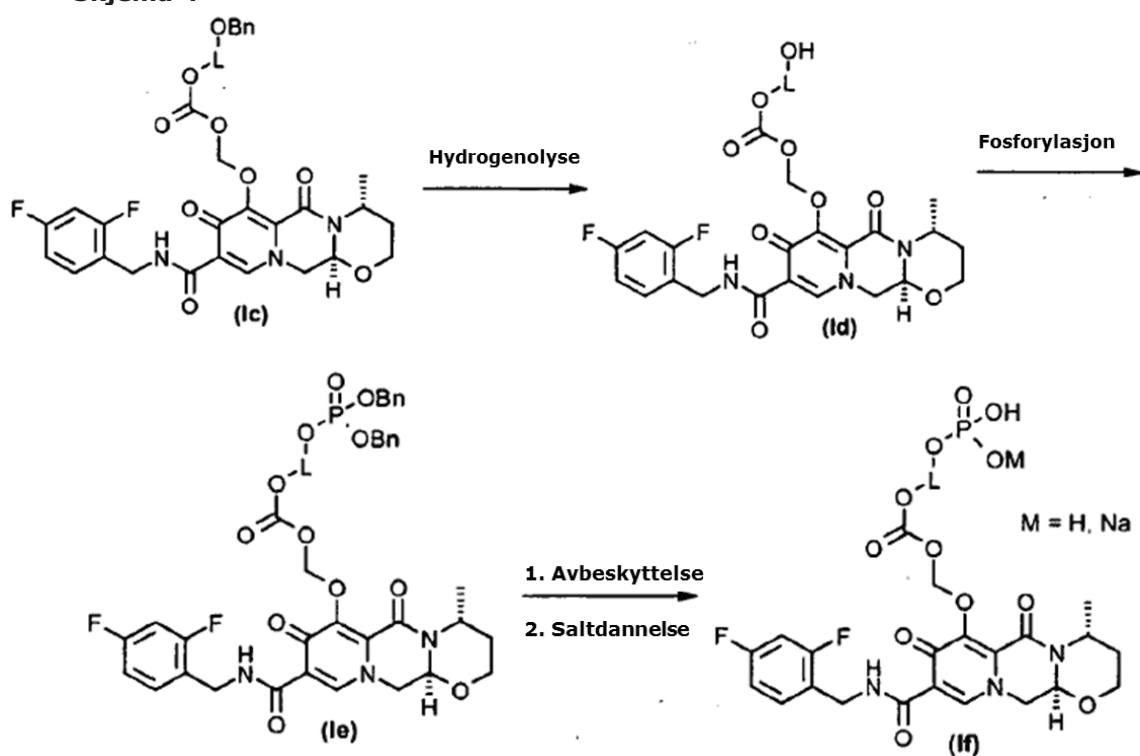
Skjema 2



Skjema 3

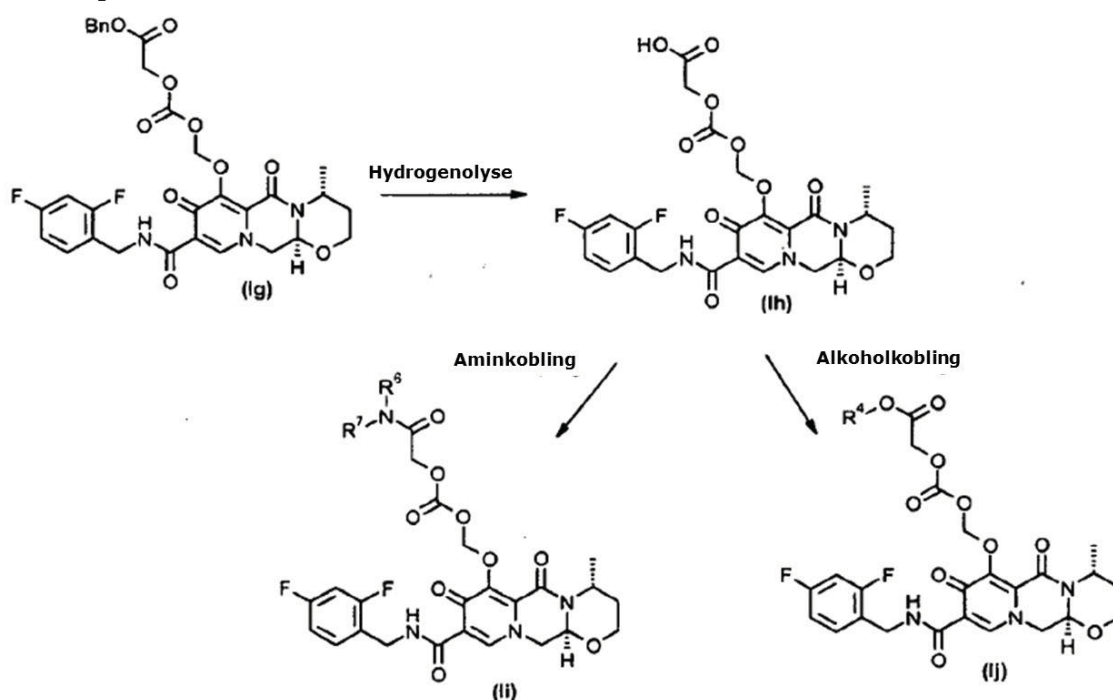


Skjema 4



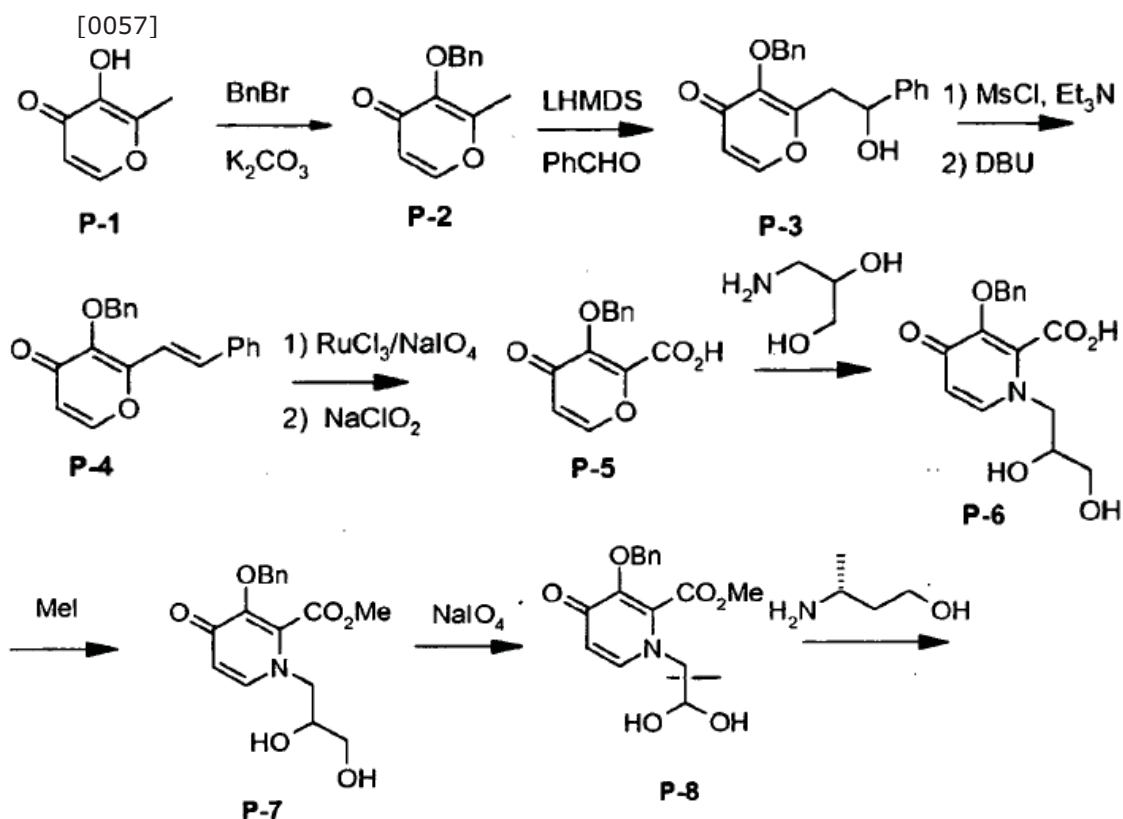
10

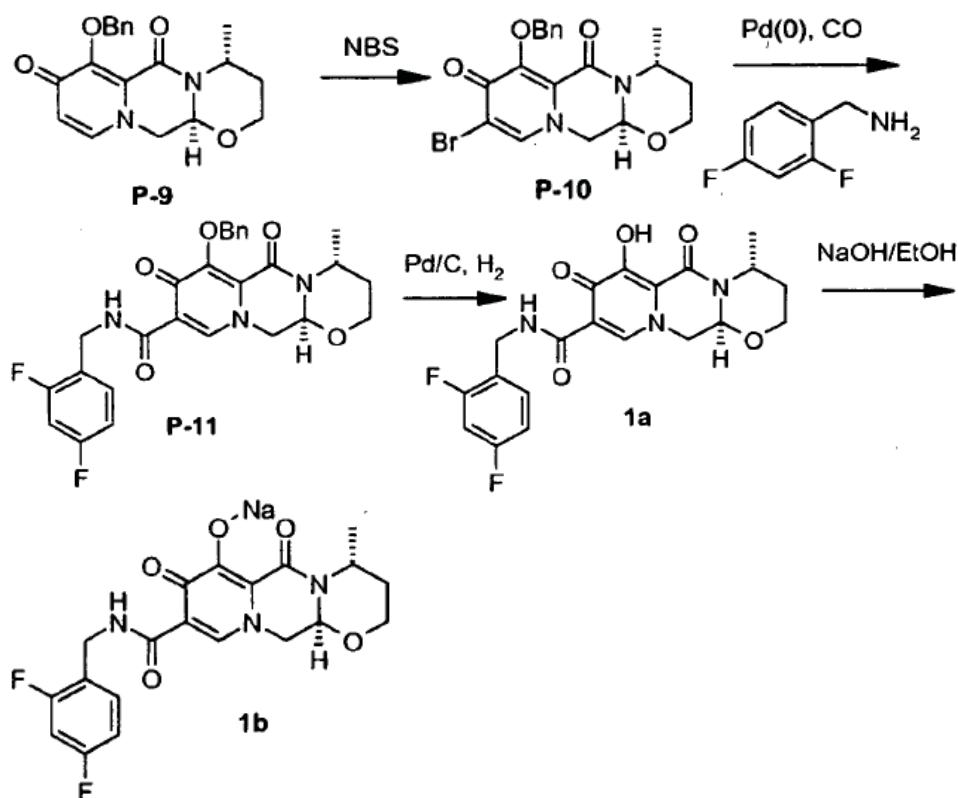
Skjema 5



[0056] De følgende eksempler har kun illustrasjonsformål, og skal ikke begrense rammen for oppfinnelsen på noen måte.

- 5 **Fremstilling 1: (4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12*a*-heksahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]-oksazin-9-karboksamidnatriumsalt (forbindelse 1*b*, skjema 2).**





a) Syntese av 2-metyl-3-[(fenylmetyl)oksy]-4*H*-pyran-4-on (forbindelse **P-2**). Til en oppslemming av 2000 g av forbindelse **P-1** (1,0 ekv.) i 14,0 L MeCN tilsatte man 2848 g benzylbromid (1,05 ekv.) og 2630 g K₂CO₃ (1,2 ekv.). Blandingen ble omrørt ved 80°C i 5 h og avkjølt til 13°C. Felningen ble filtrert og vasket med 5,0 L MeCN. Filtratet ble inndampet, og 3,0 L THF ble tilsatt til residuet. THF-oppløsningen ble inndampet for å gi 3585 g urensset forbindelse **P-2** som en olje. Forbindelse **P-2** ble brukt i det følgende trinn uten ytterligere rensing. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H), 6,37 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

b) Syntese av 2-(2-hydroksy-2-fenyletyl)-3-[(fenylmetyl)oksy]-4*H*-pyran-4-on (forbindelse **P-3**). Til 904 g av den urensede forbindelse **P-2** tilsatte man 5,88 L THF, og oppløsningen ble avkjølt til -60°C. 5,00 L 1,0 M litium-bis-(trimetylsilylamid) i THF (1,25 ekv.) ble tilsatt dråpevis i 2 h til oppløsningen av forbindelse **2** ved -60°C. Deretter tilsatte man en oppløsning av 509 g benzaldehyd (1,2 ekv.) i 800 mL THF ved -60°C, og reaksjonsblandingen fikk stå ved -60°C i 1 h. THF-oppløsningen ble helt i en blanding av 1,21 L kons. HCl, 8,14 L isvann og 4,52 L EtOAc ved mindre enn 2°C. Det organiske sjikt ble vasket med 2,71 L saltvann (to ganger), og det vandige sjikt ble ekstrahert med 3,98 L EtOAc. De sammenslåtte organiske sjikt ble inndampet. Til blandingen tilsatte man 1,63 L toluen, og det hele ble inndampet (to ganger) for å gi en toluenoppslemming av forbindelse **P-3**. Filtrering, vasking med 0,90 L kald toluen og tørking gav 955 g av forbindelse **P-3** (74% utbytte fra forbindelse **P-1**) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 10H), 6,38 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 5,16 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 5,09 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J*=4,8, 9,0 Hz, 1H), 3,01 (dd, *J*=9,0, 14,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J*=4,8, 14,1 Hz, 1H).

c) Syntese av 2-[(*E*)-2-fenyletenyl]-3-[(fenylmetyl)oksy]-4*H*-pyran-4-on (forbindelse **P-4**). Til en oppløsning av 882 g av forbindelse **P-3** (1,0 ekv.) i 8,82 L THF tilsatte man 416 g Et₃N (1,5 ekv.) og 408 g metansulfonylchlorid (1,3 ekv.) ved mindre enn 30°C. Etter at man hadde bekreftet at forbindelse **P-3** var forsvunnet, tilsatte man 440 mL NMP og 1167 g DBU

(2,8 ekv.) til reaksjonsblandingen ved mindre enn 30°C, og reaksjonsblandingen fikk stå i 30 min. Blandingen ble nøytralisert med 1,76 L 16% svovelsyre, og det organiske sjikt ble vasket med 1,76 L 2% Na₂SO₃ aq. Etter inndamping av det organiske sjikt tilsatte man 4,41 L toluen, og blandingen ble inndampet (tre ganger). Etter tilsetning av 4,67 L heksan ble blandingen avkjølt med isbad. Filtrering, vasking med 1,77 L heksan og tørking gav 780 g av forbindelse **P-4** (94% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,50-7,25 (m, 10H), 7,22 (d, J=16,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J=16,2 Hz, 1H), 6,41 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

d) Syntese av 4-okso-3-[(fenylmetyl)oksy]-4H-pyran-2-karboksylysyre (forbindelse **P-5**). Til en blanding av 822 g av forbindelse **P-4** (1,0 ekv.) og 11,2 g RuCl₃·nH₂O (0,02 ekv.) i 2,47 L MeCN, 2,47 L EtOAc og 2,47 L H₂O tilsatte man 2310 g NaIO₄ (4,0 ekv.) ved mindre enn 25°C. Etter at det hele hadde fått stå i 1 h, tilsatte man 733 g NaClO₂ (3,0 ekv.) til blandingen ved mindre enn 25°C. Etter at det hele hadde fått stå i 1 h, ble felningen filtrert og vasket med 8,22 L EtOAc. Til filtratet tilsatte man 1,64 L 50% Na₂S₂O₃ aq, 822 mL H₂O og 630 mL kons. HCl. Det vandige sjikt ble ekstrahert med 4,11 L EtOAc, og de organiske sjikt ble slått sammen og inndampet. Til residuet tilsatte man 4 L toluen, og blandingen ble inndampet og avkjølt med isbad. Filtrering, vasking med 1 L toluen og tørking gav 372 g av forbindelse **P-5** (56% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,6 (brs, 1H), 5,31 (s, 2H).

e) Syntese av 1-(2,3-dihydroksypropyl)-4-okso-3-[(fenylmetyl)oksy]-1,4-dihydro-2-pyridinkarboksylysyre (forbindelse **P-6**). En blanding av 509 g av forbindelse **P-5** (1,0 ekv.) og 407 g 3-aminopropan-1,2-diol (2,5 ekv.) i 1,53 L EtOH ble omrørt ved 65°C i 1 h og ved 80°C i 6 h. Etter tilsetning av 18,8 g 3-aminopropan-1,2-diol (0,1 ekv.) i 200 mL EtOH, ble blandingen omrørt ved 80°C i 1 h. Etter tilsetning av 18,8 g 3-aminopropan-1,2-diol (0,1 ekv.) i 200 mL EtOH, ble blandingen omrørt ved 80°C i 30 min. Etter avkjøling og tilsetning av 509 mL H₂O, ble blandingen inndampet. Til residuet tilsatte man 2,54 L H₂O og 2,54 L AcOEt. Etter separasjon ble det vandige sjikt vasket med 1,02 L EtOAc. Til det vandige sjikt tilsatte man 2,03 L 12% svovelsyre ved mindre enn 12°C for å gi krystaller av forbindelse **P-6**. Filtrering, vasking med 1,53 L kald H₂O og tørking gav 576 g av forbindelse **P-6** (83% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 6,40 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, J=4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, J=6,0, 10,8 Hz, 1H).

f) Syntese av metyl-1-(2,3-dihydroksypropyl)-4-okso-3-[(fenylmetyl)oksy]-1,4-dihydro-2-pyridinkarboksylat (forbindelse **P-7**). Til en oppslemming av 576 g av forbindelse **P-6** (1,0 ekv.: 5,8% H₂O forelå) i 2,88 L NMP tilsatte man 431 g NaHCO₃ (3,0 ekv.) og 160 mL metyljodid (1,5 ekv.), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Etter avkjøling til 5°C, tilsatte man 1,71 L 2N HCl og 1,15 L 20% NaCl aq to blandingen ved mindre enn 10°C for å gi krystaller av forbindelse 7. Filtrering, vasking med 1,73 L H₂O og tørking gav 507 g av forbindelse **P-7** (89% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 6,28 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J=5,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,83 (t, J=5,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=2,4, 14,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J=9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H).

g) Syntese av metyl-1-(2,2-dihydroksyetyl)-4-okso-3-[(fenylmetyl)oksy]-1,4-dihydro-2-pyridinkarboksylat (forbindelse **P-8**). Til en blanding av 507 g av forbindelse **P-7** (1,0 ekv.) i 5,07 L MeCN, 5,07 L H₂O og 9,13 g AcOH (0,1 ekv.) tilsatte man 390 g NaIO₄ (1,2 ekv.), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Etter tilsetning av 1,52 L 10%

Na₂S₂O₃ aq., ble blandingen inndampet og avkjølt til 10°C. Filtrering, vasking med H₂O og tørking gav 386 g av forbindelse **P-8** (80% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,33 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 6,29 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,95-4,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, *J*=5,1 Hz, 2H).

5 h) Syntese av (4*R*,12*aS*)-4-metyl-7-[(fenylmetyl)oksy]-3,4,12,12*a*-tetrahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oksazin-6,8-dion (forbindelse **P-9**). Etter oppløsning av en blanding av 378 g av forbindelse **P-8** (1,0 ekv.) i 3,78 L MeOH under oppvarming, ble oppløsningen inndampet. Til residuet tilsatte man 1,51 L toluen, og blandingen ble inndampet. Til residuet tilsatte man 1,89 L toluen, 378 mL AcOH og 137 g (*R*)-3-aminobutan-1-ol (1,3 ekv.), og blandingen ble oppvarmet til 90°C, omrørt ved 90°C i 2,5 h og inndampet. Til residuet tilsatte man 1,89 L toluen, og blandingen ble inndampet. Residuet ble ekstrahert med 3,78 L og 1,89 L CHCl₃ og vasket med 2 x 1,89 L H₂O. De organiske sjikt ble slått sammen og inndampet. Til residuet tilsatte man 1,89 L EtOAc, og blandingen ble inndampet. Etter tilsetning av 1,89 L EtOAc, filtrering, vasking med 1,13 L EtOAc og tørking
15 fikk man 335 g av forbindelse **P-9** (83% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,14 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 6,47 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 5,35 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J*=3,9, 6,3 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,07 (dd, *J*=3,9, 13,5 Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H), 1,48 (ddd, *J*=2,4, 4,5, 13,8 Hz, 1H), 1,30 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

20 i) Syntese av (4*R*,12*aS*)-9-brom-4-metyl-7-[(fenylmetyl)oksy]-3,4,12,12*a*-tetrahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oksazin-6,8-dion (forbindelse **P-10**). Til en oppslemming av 332 g av forbindelse **P-9** (1,0 ekv.) i 1,66 L NMP tilsatte man 191 g NBS (1,1 ekv.), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Etter tilsetning av 1,26 L H₂O ble blandingen omrørt i 30 min. Etter tilsetning av 5,38 L H₂O og blandingen hadde fått stå
25 ved 10°C i 30 min og ved 5°C i 1 h, filtrering, vasking med 1,33 L kald H₂O og tørking fikk man 362 g av forbindelse **P-10** (89% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 3H), 5,33 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 5,25 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J*=3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,11 (dd, *J*=3,9, 13,2 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,49 (ddd, *J*=2,4, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*=6,9
30 Hz, 3H).

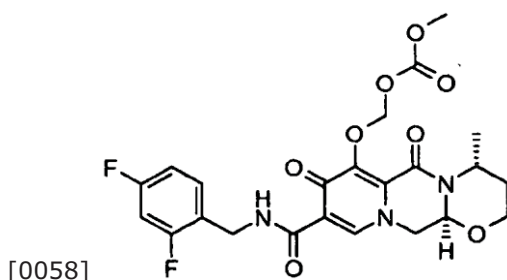
j) Syntese av (4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorfenyl)metyl]-4-metyl-6,8-diokso-7-[(fenylmetyl)oksy]-3,4,6,8,12,12*a*-heksahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]-oksazin-9-karboksamid (forbindelse **P-11**). Under en kullmonoksidatmosfære omrørte man en blanding av 33,5 g av forbindelse **P-10** (1,0 ekv.), 34,8 mL *i*-Pr₂NEt (2,5 ekv.), 14,3 mL
35 2,4-difluorbenzylamin (1,5 ekv.) og 4,62 g Pd(PPh₃)₄ (0,05 ekv.) i 335 mL DMSO ved 90°C i 5,5 h. Etter avkjøling ble felningen filtrert og vasket med 50 mL 2-propanol. Etter tilsetning av 502 mL H₂O og 670 mL AcOEt til filtratet, ble det organiske sjikt vasket med 335 mL 0,5N HCl aq. og 335 mL H₂O, og det vandige sjikt ble ekstrahert med 335 mL AcOEt. De organiske sjikt ble slått sammen og inndampet. Til residuet tilsatte man 150 mL 2-propanol, og
40 blandingen ble inndampet. Etter tilsetning av 150 mL 2-propanol, inndamping, avkjøling til 20°C og filtrering, fikk man råkrystall av forbindelse **P-11**. Etter oppløsning av råkrystallen i 380 mL aceton under oppvarming, ble felningen filtrert og filtratet inndampet. Etter tilsetning av 200 mL EtOH, inndamping, tilsetning av 150 mL EtOH, inndamping, avkjøling og filtrering, fikk man råkrystall av forbindelse **P-11**. Etter oppløsning av råkrystallen i 450 mL acetone
45 under oppvarming, ble oppløsningen inndampet. Til residuet tilsatte man 150 mL 2-propanol, og blandingen ble inndampet (to ganger). Etter avkjøling av residuet, filtrering, vasking med 2-propanol og tørking fikk man 34,3 g av forbindelse **P-11** (84% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,42-

7,24 (m, 5H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,30 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 5,15 (dd, $J=3,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,64 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 4,22 (dd, $J=3,9, 13,5$, 1H), 4,09 (dd, $J=6,0, 13,2$ Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 2,24-1,86 (m, 1H), 1,50 (ddd, $J=2,4, 4,5, 14,1$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J=7,2$ Hz, 3H).

5 k) Syntese av (4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12*a*-heksahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oksazin-9-karboksamid (forbindelse **1a**). Under en hydrogenatmosfære omrørte man en blanding av 28,0 g av forbindelse **P-11** (1,0 ekv.) og 5,6 g 10% Pd-C i 252 mL THF og 28 mL MeOH i 1 h. Etter filtrering av felningen (Pd-C) og vasking med 45 mL THF, tilsatte man 5,6 g 10% Pd-C, og
10 blandingen ble omrørt i 1,5 h under en hydrogenatmosfære. Etter Pd-C-filtrering og vasking med 150 mL CHCl₃/MeOH (9/1), ble filtratet inndampet. Etter oppløsning av residuet i 1,38 L EtOH under oppvarming, ble oppløsningen gradvis avkjølt til romtemperatur. Etter filtrering, ble filtratet inndampet og avkjølt. Filtrering, vasking med EtOH og tørking gav 21,2 g av forbindelse **1a** (92% utbytte) som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 10,36 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, $J=8,7, 6,3$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J=2,6, 9,5, 10,8$ Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 1H), 5,44 (dd, $J=3,9, 5,7$ Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,54 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 4,35 (dd, $J=6,0, 13,8$ Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

l) Syntese av (4*R*,12*aS*)-*N*-[(2,4-difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12*a*-heksahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oksazin-9-karboksamidnatriumsalt (forbindelse **1b**). Etter oppløsning av 18,0 g av forbindelse **1a** (1,0 ekv.) i 54 mL EtOH under oppvarming, fulgt av filtrering, tilsatte man 21,5 mL 2N NaOH aq. (1,0 ekv.) til oppløsningen ved 80°C. Oppløsningen ble gradvis avkjølt til romtemperatur. Filtrering, vasking med 80 mL EtOH og tørking gav 18,8 g av forbindelse **1b** (99% utbytte)
25 som et fast stoff. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,51 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,16 (dd, $J=1,8, 14,1$ Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,24 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Eksempel 1: {[(4*R*,12*aS*)-9-({[(4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12*a*-heksahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*]-[1,3]oksazin-7-yl]oksy}metylmetylkarbonat.



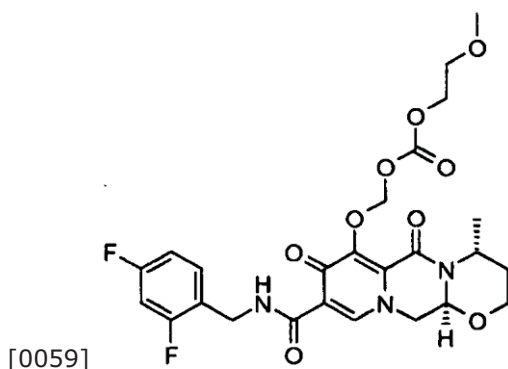
a) Klormetylmetylkarbonat. Klormetylkloridokarbonat (3 ml, 33,7 mmol) ble løst opp i diklormetan (10 mL) og avkjølt til 0°C. Metanol (1,36 mL, 33,7 mmol) ble tilsatt dråpevis, fulgt av pyridin (2,73 mL, 33,7 mmol) dråpevis. Den hvite suspensjon ble omrørt ved 0°C og fikk varmes opp til omgivelsestemperaturen og ble omrørt i 14 timer. Suspensjonen ble inaktivert med vann, fortynnet med vandig sitronsyre, ekstrahert med diklormetan, vasket med natriumbikarbonat og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk for å gi klormetylmetylkarbonat som en klar fargeløs olje. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,72 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

b) Jodmetylmetylkarbonat. Klormetylmetylkarbonat (2,05 g, 16,46 mmol) ble løst opp i aceton, natriumjodid (3,70 g, 24,69 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 40°C i 15 timer. Den gule suspensjon fikk kjøles ned til omgivelsestemperatur, ble inndampet under redusert trykk, fortynnet med vann og vandig natriumtiosulfat, ekstrahert med diklormetan, vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk for å gi jodmetylmetylkarbonat som en klar gul olje. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,92 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

c) {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metylmetylkarbonat. (4R,12aS)-N-[(2,4-Difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-9-karboksamidnatriumsalt (100 mg, 0,227 mmol) og kaliumkarbonat (94 mg, 0,680 mmol) ble suspendert i vann, og tetrabutylammoniumhydrogensulfat (77 mg, 0,227 mmol) ble tilsatt, fulgt av diklormetan. Omrøring i 5 min gav en klar tofasett oppløsning.

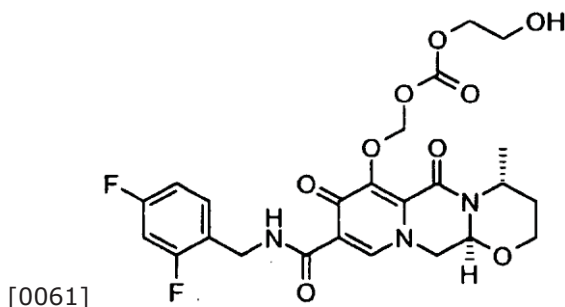
Jodmetylmetylkarbonat (196 mg, 0,906 mmol) ble tilsatt i form av en oppløsning i diklormetan. Omrøring i 3 timer gav en fullført reaksjon. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og med diklormetan, ekstrahert med diklormetan, vasket med natriumbikarbonat og med saltvann, tørket over natriumsulfat og renset ved kiselgelkromatografi (1-12% metanol/diklormetan-gradienteluering). Isolatet ble gjenoppløst i etylacetat og vasket 4 ganger med vann og to ganger med saltvann, og tørket over natriumsulfat. Inndamping under redusert trykk gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,24 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 5,79 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,56 (d, J=6 Hz, 2H), 4,25 (dd, J=13,2, 3,6 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,29 (d, J=7,2 Hz, 3H). ES⁺ MS: 508 (M+1).

Eksempel 2: {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b]-[1,3]oksazin-7-yl]oksy}metyl-2-(metyloksy)etylkarbonat.



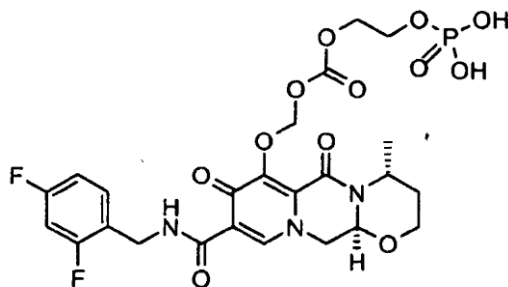
[0060] Tittelforbindelsen ble fremstilt av jodmetyl-2-(metyloksy)etylkarbonat (59 mg, 0,227 mmol) (fremstilt på lignende måte som eksempel 1), (4R,12aS)-N-[(2,4-difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-9-karboksamidnatriumsalt (50 mg, 0,113 mmol), kaliumkarbonat (47 mg, 0,340 mmol) og tetrabutylammoniumhydrogensulfat (39 mg, 0,113 mmol), ved bruk av en lignende prosess som hva som ble beskrevet i eksempel 1. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,32 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 5,83 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,57 (d, J=6 Hz, 2H), 4,29-4,23 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,30 (d, J=7,2 Hz, 3H). ES⁺ MS: 552 (M+1).

Eksempel 3: {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b]-[1,3]oksazin-7-yl]oksy}metyl-2-hydroksyetylkarbonat.



- 5 a) {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-[(fenylmetyl)oksy]etylkarbonat. Tittelforbindelsen ble fremstilt av jodmetyl-2-[(fenylmetyl)oksy]etylkarbonat (314 mg, 0,933 mmol) (fremstilt på lignende måte som eksempel 1), (4R,12aS)-N-[(2,4-difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-
- 10 3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-9-karboksamidnatriumsalt (103 mg, 0,233 mmol), kaliumkarbonat (97 mg, 0,700 mmol) og tetrabutylammoniumhydrogensulfat (79 mg, 0,233 mmol), ved bruk av en lignende fremgangsmåte som hva som ble beskrevet i eksempel 1. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,23 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,33-7,23 (m, 6H), 6,78 (m, 2H), 5,84 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,88 (m, 1H),
- 15 4,57-4,51 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,8 Hz, 3H). ES⁺ MS: 628 (M+1).
- b) {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-hydroksyetylkarbonat. Produktet som ble fremstilt slik som det ble beskrevet i trinn
- 20 (a) ovenfor (125 mg, 0,199mmol) ble løst opp i en metanol/etylacetat-blanding, og 10 vekt% palladium-på-kull (85 mg) ble tilsatt under en nitrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 1 atm hydrogen og deretter ved 60 psi hydrogen i 14 timer. Eddiksyre (1 mL) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 45 psi i 8 timer. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet under redusert trykk. Rensing ved
- 25 kiselgelkromatografi gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,12 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,92 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (d, J=7,2 Hz, 3H). ES⁺ MS: 538 (M+1).

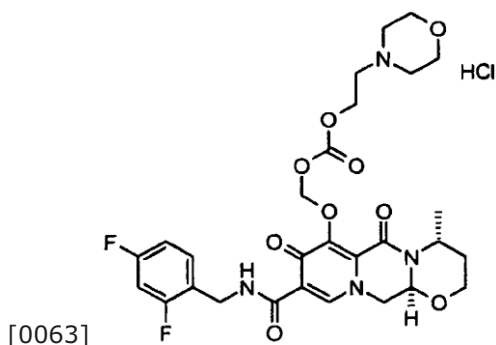
Eksempel 4: {[(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b]-[1,3]oksazin-7-yl]oksy}metyl-2-(fosfonooksy)etylkarbonat.



[0062]

- 5 a) 2-({Bis[(fenylmetyl)oksy]fosforyl}oksy)etyl{[(4R,12aS)-9-([(2,4-difluorfenyl)-metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido-
[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}metylkarbonat. Dibenzyln,N-diisopropylfosforamiditt ble tilsatt til en blanding av {[(4R,12aS)-9-([(2,4-difluorfenyl)-metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido-
10 [1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}metyl-2-hydroksyetylkarbonat (eksempel 3) (43 mg, 0,080 mmol) og tetrazol (67 mg, 0,960 mmol) i diklormetan ved omgivelsestemperatur og omrørt i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et isvannbad, og *m*-CPBA (110 mg, 0,640 mmol) ble tilsatt forsiktig og blandingen omrørt i 30 minutter i det man lot isbadet varmes opp. Natriumtiosulfatoppløsning ble tilsatt, og blandingen ble
15 ekstrahert med diklormetan, vasket med natriumbikarbonatoppløsning og saltvann og tørket over natriumsulfat. Rensing ved kiselgelkromatografi gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,22 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 11H), 6,78 (m, 2H), 5,83 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 5,02-4,98 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 3H), 4,00 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,25 (d, *J*=7,2
20 Hz, 3H). ES⁺ MS: 798 (M+1).
- b) {[(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-(fosfonooksy)etylkarbonat. Produktet som ble fremstilt slik som det ble beskrevet i trinn (a) ovenfor (52 mg, 0,065 mmol), ble løst opp i metanol, 10 vekt% palladium-på-kull
25 (25 mg) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt under 1 atm hydrogen i 30 minutter. Blanding ble filtrert gjennom celitt og inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (metanol-*d*₄/CDCl₃) δ 10:19 (br s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,64 (br s, 2H), 5,13 (br s, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,48-3,40 (m, 10H), 2,03 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,21 (m, 3H). ES⁻ MS: 616 (M-1).

Eksempel 5: {[(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b]-[1,3]oksazin-7-yl]oksy}metyl-2-(4-morfolinyl)etylkarbonatsaltsyresalt.



5 a) Klormetyl-4-nitrofenylkarbonat. N-Metylmorfolin (1,24 mL, 11,24 mmol) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 4-nitrofenol (1,56 g, 11,24 mmol) i diklormetan ved 0°C, fulgt av en dråpevis tilsetning av klormetylkloridkarbonat (1 mL, 11,24 mmol), og blandingen ble omrørt i 14 timer ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med sitronsyreoppløsning, ekstrahert med diklormetan, vasket med vandig natriumbikarbonat og
10 med saltvann og tørket over natriumsulfat for å gi tittelforbindelsen som en gul olje. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,29 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 5,82 (s, 2H).

b) Jodmetyl-4-nitrofenylkarbonat. Klormetyl-4-nitrofenylkarbonat (2,47 g, 10,67 mmol) og natriumjodid (1,76 g, 11,73 mmol) ble suspendert i aceton og varmet opp over natten ved 45°C. Den gule suspensjon fikk avkjøles til omgivelsestemperaturen og ble
15 inndampet under redusert trykk, fortynnet med vann og vandig natriumtiosulfat, ekstrahert med diklormetan, vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en klar gul olje. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,30 (dd, J=7,2, 2,4 Hz, 2H), 7,42 (dd, J=6,8, 2 Hz, 2H), 6,06 (s, 2H).

c) {[(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-4-nitrofenylkarbonat. Tittelforbindelsen ble fremstilt av (4R,12aS)-N-[(2,4-difluorfenyl)metyl]-7-hydroksy-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido-
20 [1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-9-karboksamidnatriumsalt (1,8 g, 4,29 mmol), jodmetyl-4-nitrofenylkarbonat (2,77 g, 8,58 mmol), kaliumkarbonat (1,78 g, 12,88 mmol) og tetrabutylammoniumhydrogensulfat (1,46 g, 4,29 mmol) på lignende måte som hva som ble beskrevet i eksempel 1, trinn c. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,17 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,97 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,92 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,89 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,29 (m, 3H). ES⁺MS: 615 (M+1).

30 d) {[(4R,12aS)-9-([(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-(4-morfolinyl)etylkarbonatsaltsyresalt. En blanding av mellomprodukt fremstilt slik som det ble beskrevet i trinn b (425 mg, 0,692 mmol), 2-(4-morfolinyl)etanol (overskudd), trietylamin (0,29 mL, 2,08 mmol) og DMAP (84 mg, 0,692 mmol) i acetonitril ble omrørt ved
35 tilbakeløpstemperatur i flere timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og inndampet under redusert trykk, fortynnet med vann og diklormetan og ekstrahert. De sammenslåtte organiske faster ble vasket med vandig natriumbikarbonat og med saltvann og tørket over natriumsulfat. Rensing ved reversfase-hplc gav tittelforbindelsen som trifluoreddiksyresalt. Man løste isolatet på nytt opp i diklormetan og vasket det organiske sjikt med
40 natriumbikarbonatoppløsning. Det ble tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert

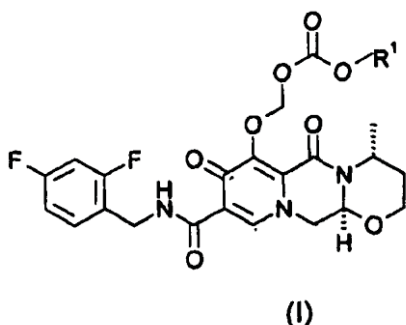
trykk. Mellomprodukt som var fremstilt slik som det ble beskrevet ovenfor (124 mg, 0,204 mmol) ble løst opp i dioksan og plassert i et isvannbad. Saltsyre (0,2 mL, 1 N oppløsning) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter ved omgivelsestemperatur. Blandingen ble inndampet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. ¹H NMR (metanol-*d*₄/ CDCl₃) δ 13,60 (m, 1H), 10,11 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,84 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,35-4,10 (m, 4H), 3,97-3,93 (m, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,35 (m, 3H). ES⁺MS: 607 (M+1).

Eksempel 6 Farmakokinetikk i rotte

[0064] Fastende hannlige CD-rotter fikk forbindelsen fra eksempel 2 dosert som en oral suspensjon (5 mg parenteralekvivalent/kg i 0,1% hydroksypropylmetylcellulose/0,1% Tween-80) administrert via en oral sonde. Blodprøpver (0,2 mL hver) ble trukket fra en kirurgisk implantert femoralvenekanyle i faste tidsintervaller i 24 h etter administrasjon av dosen; alle prøvene ble tatt ved bruk av sprøyter som var blitt behandlet med EDTA. Hver blodprøve ble kombinert med 0,02 mL av en proteasehemmeroppløsning [ε-amino-n-kaproinsyre, benzamid HCl og 4-(2-aminoetyl)benzensulfonylfluorid-HCl i vann] for å hemme ex vivo-omvandling av prodrogen til hovedforbindelsen, slynget for å blande det sammen og sentrifugert (4000 x g, 4°C, 20 min) for å samle inn plasma. Konsentrasjonene av prodroge og hovedforbindelse i plasmaprøvene ble kvantifisert ved LC/MS/MS-analyse. Området under plasmakonsentrasjons-tidskurven ble beregnet ved bruk av ikke-separerende analysemetoder (WinNonlin Professional 4,1).

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (I):



hvor:

- 5 R¹ er C₁-C₈-alkyl eller LR²; L er alkylen;
R² er
a) hydroksy;
b) alkoksy;
c) OR³ hvor R³ er P(O)(OH)₂ eller alkoksy;
10 d) heterocyklyl valgfritt substituert med okso eller C₁-C₈-alkyl;
e) C(O)OR⁴ hvor R⁴ er H, C₁-C₈-alkyl eller XR⁵ hvor X er alkylen og R⁵ er C₆-C₁₀-aryl,
heterocyklyl eller NR⁶R⁷ hvor R⁶ og R⁷ er uavhengig valgt fra gruppen omfattende H og C₁-
C₈-alkyl; eller
f) C(O)R¹⁰ hvor R¹⁰ er heterocyklyl valgfritt substituert med XR¹¹ hvor R¹¹ er heterocyklyl;
15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
2. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, hvor R¹ er C₁₋₈-alkyl.
3. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, hvor R¹ er LR² hvor L er C₁₋₈-alkylen og R²
er hydroksy eller alkoksy.
4. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, hvor R¹ er LR² hvor L er C₁₋₈-alkylen og R²
20 og -OP(O)(OH)₂, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
5. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, hvor R¹ er LR² hvor L er C₁₋₈-alkylen og R²
og heterocyklyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
6. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen omfattende:
- 25 {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-
3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-
metylmetylkarbonat;
{[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-
3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-
metyl-2-(metyloksy)etylkarbonat;
30 {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-
3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-
metyl-2-hydroksyetylkarbonat;

- {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl)-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-(fosfonooksy)etylkarbonat;
- 5 {[(4R,12aS)-9-({[(2,4-Difluorfenyl)metyl]amino}karbonyl)-4-metyl-6,8-diokso-3,4,6,8,12,12a-heksahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazin-7-yl]oksy}-metyl-2-(4-morfolinyl)etylkarbonat;

og farmasøytisk akseptable salter derav.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det farmasøytisk akseptable salt er et hydrokloridsalt.
- 10 8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse ved medisinsk terapi.
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse ved behandling av en virusinfeksjon.
10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9, hvor virusinfeksjonen er en HIV-infeksjon.
- 15 11. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 ved fremstilling av et legemiddel for behandling eller forebyggelse av en virusinfeksjon.
12. Anvendelse ifølge krav 11 hvor virusinfeksjonen er en HIV-infeksjon.
13. Farmasøytisk sammensetning omfattende en virksom mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 20 14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13 i form av en tablett, kapsel, væske eller suspensjon.
15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 9 eller 10, som administreres med et annet terapeutisk middel for å behandle HIV-infeksjon.

1/1

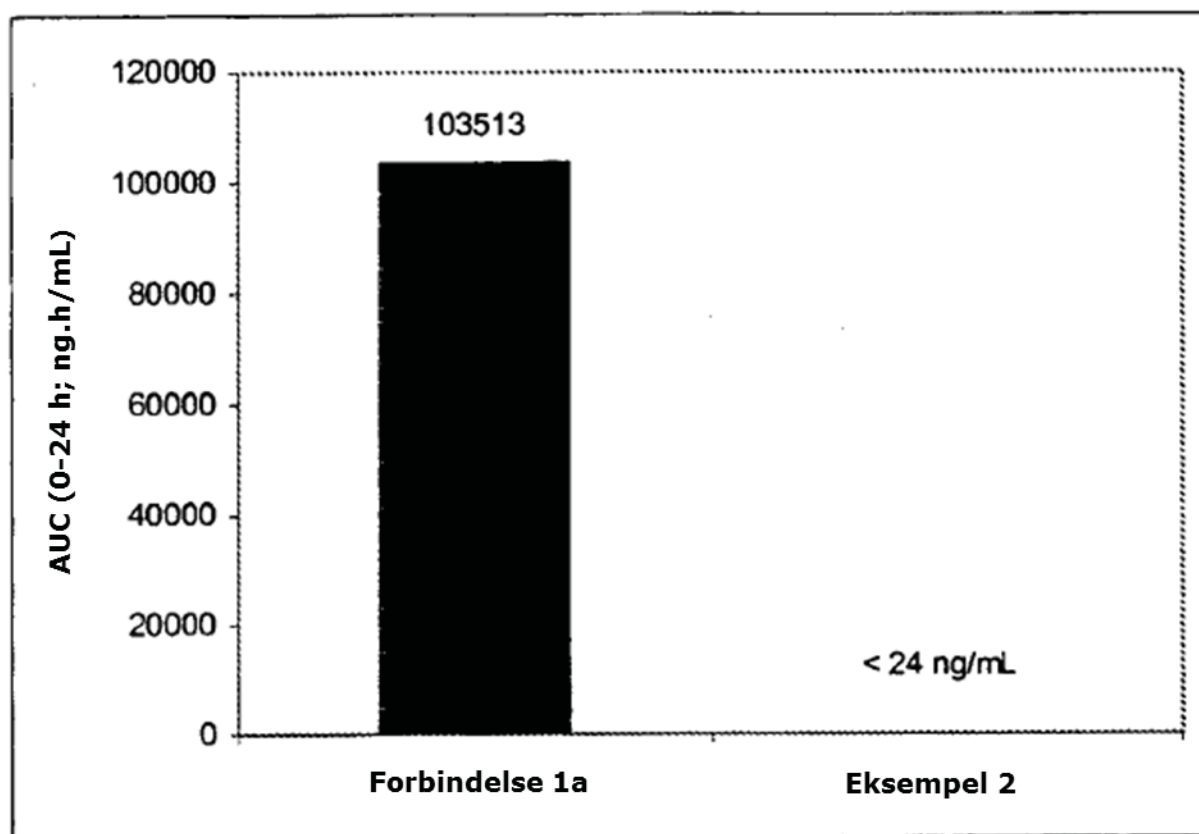


FIG 1