República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0610030-9 B1

(22) Data do Depósito: 28/04/2006

(45) Data de Concessão: 15/09/2020

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: A01N 43/58; A01N 43/60; A61K 31/50; A61K 31/495; C07D 239/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 27/10/2005 JP 2005-312076; 28/04/2005 JP 2005-131161.

(73) Titular(es): VIIV HEALTHCARE COMPANY; SHIONOGI & CO., LTD..

(72) Inventor(es): BRIAN ALVIN JOHNS; TAKASHI KAWASUJI; TERUHIKO TAISHI; YOSHIYUKI TAODA.

(86) Pedido PCT: PCT US2006016604 de 28/04/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/116764 de 02/11/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/10/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO POR HIV EM UM HUMANO, USO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção é para fornecer um novo composto (I), tendo a atividade anti-vírus, particularmente a atividade inibitória da integrase HIV, e um medicamento contendo a mesma, particularmente, um medicamento anti-HIV, bem como um processo e um seu intermediário. O composto (I), (I) em que Z1 é NR4; R1 é hidrogênio ou alquila inferior; X é uma ligação simples, um grupo hetero átomo selecionado de O, S, SO, SO2 e NH, ou alquileno inferior ou alquenileno inferior, em que o grupo hetero átomo pode intervir; R2 é arila opcionalmente substituída; R3 é hidrogênio, um halogêneo, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída etc; e R4 e a parte Z2 tomados juntos formam um anel, para formar um composto policíclico, incluindo, p. ex., um composto tricíclico ou tetracíclico.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a novos compostos possuindo uma atividade antiviral, em detalhe derivados carbamolpirodona policíclicos possuindo uma atividade inibitória contra HIV integrase, e uma composição farmacêutica contendo a mesma, especialmente um agente anti-HIV.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Entre os vírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma espécie de retrovírus, é sabido causar a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O agente terapêutico para a AIDS é principalmente selecionado de um grupo de inibidores da transcriptase inversa (p. ex., AZT, 3TC) e inibidores da protease (p. ex., Indinavir), porém eles provaram ser acompanhados por efeitos colaterais, tais como nefropatia e a emergência de vírus resistentes. Assim, o desenvolvimento de agentes anti-HIV,tendo o outro mecanismo de ação, tem sido desejado.

Por outro lado, uma terapia de combinação é informada ser eficiente no tratamento da AIDS, por causa da freqüente emergência do mutante resistente. Os inibidores da transcriptase inversa e inibidores da protease são clinicamente usados como um agente anti-HIV, entretanto, agentes tendo o mesmo mecanismo de ação com freqüência exibem resistência cruzada ou somente uma atividade adicional. Portanto, agentes anti-HIV tendo o outro mecanismo de ação são desejados.

Sob as circunstâncias acima, um inibidor da HIV integrase foi focalizado como um agente anti-HIV, tendo um novo mecanismo de ação (Ref.: Documentos de Patente 1 e 2). Como um agente anti-HIV, tendo um mecanismo de ação, conhecidos são derivado de hidroxipirimidinona

substituído por carbamoíla (Ref.: Documentos de Patente 3 e 4) e derivado de hidroxipirrolidiona substituído por carbamoíla (Ref.: Documento de Patente 5). Ademais, um pedido de patente concernente a derivado de hidroxipiridona substituída por carbamoíla foi depositado (Ref.: Documento de Patente 6, Exemplo 8).

Outros derivados de carbamoilpiridona conhecidos incluem derivados de 5-alcoxipiridina-3-carboxamida e derivados de γ-pirona-3-carboxamida, que são um inibidor de crescimento de plantas ou herbicida (Ref.: Documentos de Patente 7-9).

Outros inibidores da HIV integrase incluem compostos cíclicos condensados não contendo N (Ref.; Documento de Patente 10).

[Documento de Patente 1] WO03/0166275

[Documento de Patente 2] WO2004/024693

[Documento de Patente 3] WO03/035076

[Documento de Patente 4] WO03/035076

[Documento de Patente 5] WO2004/004657

[Documento de Patente 6] Pedido de Patente JP 2003-32772

[Documento de Patente 7] Publicação de Patente JP 1990-108668

[Documento de Patente 8] Publicação de Patente JP 1990-108683

[Documento de Patente 9] Publicação de Patente JP 1990-96506

[Documento de Patente 10] WO2005/016927

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Problema a ser Resolvido pela Invenção

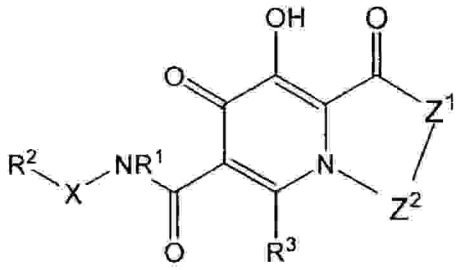
O desenvolvimento de um novo inibidor da integrase tem sido desejado.

Meios para Resolver o Problema

Os presentes inventores estudaram intensamente para descobrir que um novo derivado de carbamoilpiridona policíclico possui uma potente atividade inibitória da HIV integrase.

Além disso, os presentes inventores descobriram que um composto da presente invenção e uma composição farmacêutica contendo o mesmo são úteis como um agente antiviral, um agente anti-retroviral, um agente anti-HIV, um agente anti-HTLV-1 (vírus da leucemia de células T humanas tipo 1), um agente anti-FIV (vírus da imunodeficiência felina) ou um agente anti-SIV (vírus da imunodeficiência simiana), especialmente um agente anti-HIV ou agente anti-AIDS, para realizar a presente invenção mostrada abaixo.

(1) Um composto de fórmula:



(1)

em que

Z^1 é NR^4;

R^4 é hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arila alquila inferior opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterociclo alquila inferior opcionalmente substituída, heterocicloóxi opcionalmente substituído, hidróxi, amino opcionalmente substituído, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico

opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (um grupo heteroátomo, selecionado de CO, O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a é hidrogênio ou alquila inferior), -N= e =N-)), O ou CH_2 pode intervir na alquila inferior;

Z^2 é alquileno inferior opcionalmente substituído ou alquenileno inferior opcionalmente substituído, cada um podendo ter intervenção de um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 é hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arila alquila inferior opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterócicIo alquila inferior opcionalmente substituída, heterocicloóxi opcionalmente substituído, hidróxi ou amino opcionalmente substituído, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (a alquila inferior pode ter a intervenção de um grupo heteroátomo selecionado de CO, O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 é selecionado independentemente do mesmo grupo substituinte que R^4), -N= e =N-)), -N= ou =N.

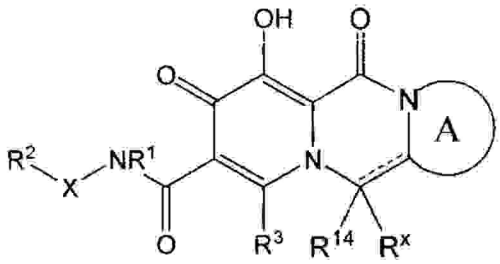
R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

X é uma ligação simples, um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2 e NH, ou alquileno inferior ou alquenileno inferior, cada um podendo ter a intervenção do heteroátomo;

R^2 é arila opcionalmente substituída;

R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alqueniloxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituido, heterocicloóxi opcionalmente substituído ou amino opcionalmente substituído;

R^4 e parte Z^2 tomados juntos formam um anel, em que o composto (I) é representado pela seguinte fórmula (I-1) ou (I-11):



(I-1)

em que

O anel A é heterócicIo opcionalmente substituído)

R^{14} e R^x são independentemente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alqueniloxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arila alquila inferior opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterócicIo alquila inferior opcionalmente substituída, heterocicloóxi opcionalmente substituído, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído ou

alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (a alquila inferior pode ter a intervenção de um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 é selecionado independentemente do mesmo grupo substituinte que R^4), -N= e =N-), hidróxi, amino opcionalmente substituído, alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, cicloalquilcarbonila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, alcóxi inferior carbonila opcionalmente substituído, arilcarbonila opcionalmente substituída, arila alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, ariloxicarbonila opcionalmente substituída, heterociclocarbonila opcionalmente substituída, heterócicio alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, heterociclóxi carbonila opcionalmente substituída ou aminocarbonila opcionalmente substituída;

uma linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação,

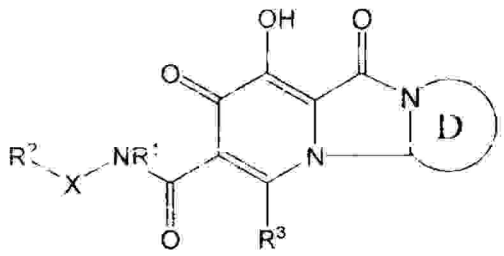
desde que, quando a linha tracejada representar a presença de uma ligação, R^x não esteja presente;

R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

X é uma ligação simples, um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2 e NH, ou alquileno inferior ou alquenileno inferior cada um podendo ter a intervenção do grupo heteroátomo;

R^2 é arila opcionalmente substituída;

R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterocicloóxi opcionalmente substituído ou amino opcionalmente substituído)



(I-II)

em que

O anel D é heterociclo opcionalmente substituído;

R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

X é uma ligação simples, um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2 e N H, ou alquileno inferior ou alquenileno inferior, cada um podendo sofrer a intervenção do grupo heteroátomo;

R^2 é arila opcionalmente substituída;

R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alqueniloxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterocicloóxi opcionalmente substituído ou amino opcionalmente substituído)), sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(2) Um composto de acordo com (1) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 é hidrogênio,

(3) Um composto de acordo com (1) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X é alquileno inferior; R^2 é fenila ou fenila substituída por pelo menos halogêneo.

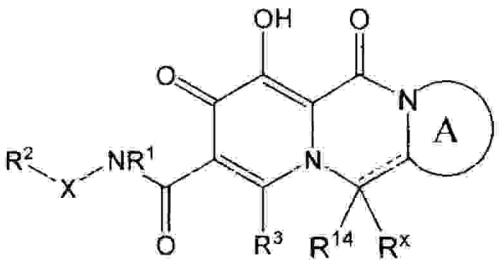
(4) Um composto de acordo com (1) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior, alquenila inferior, alcóxi inferior, alqueniloxi inferior ou amino opcionalmente substituído.

(5) Um composto de acordo com (1) acima, sal ou solvato

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é hidrogênio.

(6) Um composto de acordo com (1) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 é hidrogênio ou alquila inferior; X é alquileno inferior; R^2 é fenila ou fenila substituída por pelo menos halogêneo; R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior, alquenila inferior, alcóxi inferior, alquenilóxi inferior ou amino opcionalmente substituido.

(7) Um composto de fórmula:



(I-1)

em que,

O anel A é heterócicIo opcionalmente substituído;

R^{14} e R^x são independentemente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arila alquila inferior opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, alquila inferior hetertóciclo opcionalmente substituído, heterocicloóxi opcionalmente substituído, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituido, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (a alquila inferior pode ter a intervenção de um grupo heteroátomo

selecionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 é selecionado independentemente do mesmo grupo substituinte que R^4), -N= e =N-), hidróxi, amino opcionalmente substituído, alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, cicloalquilcarbonila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, alcóxi inferior carbonila opcionalmente substituído, arilcarbonila opcionalmente substituída, arila alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, ariloxicarbonila opcionalmente substituída, heterociclocarbonila opcionalmente substituída, heterócicio alquila inferior carbonila opcionalmente substituída), heterociclóxi carbonila opcionalmente substituída ou aminocarbonila opcionalmente substituída;

uma linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação, desde que, quando a linha tracejada representar a presença de uma ligação, R^x não esteja presente;

R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

X é uma ligação simples, um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2 e N H, ou alquileno inferior ou alquenileno inferior cada um podendo ter a intervenção do grupo heteroátomo;

R^2 é arila opcionalmente substituída;

R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterocicloóxi opcionalmente substituído ou amino opcionalmente substituído), sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo

(8) Um composto de acordo com (7) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 é hidrogênio ou alquila inferior; X é alquileno inferior; R^2 é fenila ou fenila substituída por pelo

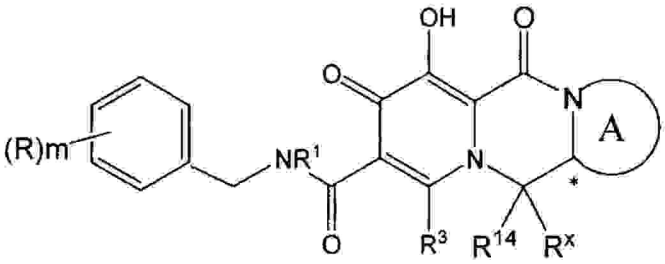
menos halogêneo; R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior, alquenila inferior, alcóxi inferior, alqueniloxi inferior ou amino opcionalmente substituído.

(9) Um composto de acordo com (7) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que uma linha tracejada representa a ausência de uma ligação.

(10) Um composto de acordo com (7) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que $R^{\backprime}$ é hidrogênio; R^{x} é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída.

(11) Um composto de acordo com (7) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que O anel A é um heterociclo de 5 a 7 membros, opcionalmente substituído e opcionalmente condensado, contendo 1 a 2 hetero átomo(s).

(12) Um composto de fórmula:



(I-1-1)

em que,

O anel A é um heterociclo de 5 a 7 membros, opcionalmente substituído e opcionalmente condensado contendo 1 a 2 hetero átomo(s);

a estereoquímica de um carbono assimétrico representado por * mostra A configuração R- ou S-, ou uma mistura delas;

R^{14} e R^{x} são independentemente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alqueniloxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arila alquila inferior opcionalmente substituída, arilóxi

opcionalmente substituído. grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterócicIo alquila inferior opcionalmente substituída, heterociclóxi opcionalmente substituído, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituida por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (a alquila inferior pode ter a intervenção de um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 é selecionado independentemente do mesmo grupo substituinte que R^4), -N= e =N-), hidróxi, amino opcionalmente substituído, alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, cicloalquilcarbonila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, alcóxi inferior carbonila opcionalmente substituído, arilcarbonila opcionalmente substituída, arila alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, ariloxicarbonila opcionalmente substituída, heterociclocarbonila opcionalmente substituída, heterócicIo alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, heterociclóxi carbonila opcionalmente substituída ou aminocarbonila opcionalmente substituída;

R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterociclóxi opcionalmente substituído ou amino opcionalmente substituído), seu sal farmaceuticamente aceitável, ou

R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

R é independentemente selecionado de halogêneo e Grupo Substituinte S1;

Grupo Substituinte S1(: resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído em que a alquila inferior pode sofrer a intervenção de um grupo(s) heteroátomo(s) selecionado(s) de CO, O, O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a é hidrogênio ou alquila inferior), -N= e =N-), alcóxi inferior alquila inferior, amino alquila inferior opcionalmente substituída por mono- ou di-alquila inferior, alquila inferior halogenada, alcóxi inferior, carbamoíla opcionalmente substituída por mono- ou di- alquila inferior, alquila inferior sulfonila amino opcionalmente substituída, alcóxi inferior halogenado, hidróxi alquila inferior)

m é um inteiro de 0 a 3, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

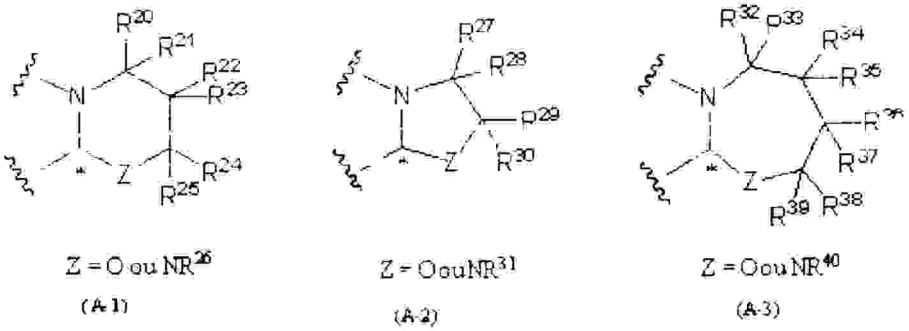
(13) Um composto de acordo com (12) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^x e R^{14} são independentemente hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituído.

(14) Um composto de acordo com (12) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^x e R^{14} are hidrogênio.

(15) Um composto de acordo com (12) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^3 é hidrogênio.

(16) Um composto de acordo com (12) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que m é 0, ou 1 a 3 e pelo menos um de R é halogênio.

(17) Um composto de acordo com (7) acima ou (12), sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel A é qualquer um dos seguintes:



Z = O ou NR^{26} (A-1)

Z = O ou NR^{31} (A-2)

Z = O ou NR^{40} (A-3)

$Z = 0$ ou NR^{26} $Z = 0$ ou NR^{31} $Z = 0$ ou NR^{40}

em que. R^{20} a R^{40} são cada um independentemente um grupo selecionado do grupo Substituinte S2, ou qualquer dois grupos de R^{20} a R^{40}, que se ligam ao mesmo átomo de carbono, tomados juntos com o átomo de carbono, podem formar um carbóciclo opcionalmente substituído ou heteróciclo opcionalmente substituído, ou cada combinação de (R^{20} e R^{22}), (R^{23} e R^{24}), (R^{25} e R^{26}), (R^{27} e R^{29}), (R^{30} e R^{31}), (R^{32} e R^{34}), (R^{35} e R^{36}), (R^{37} e R^{38}) e (R^{39} e R^{40}), tomados juntos com o átomo vizinho, podem formar um carbóciclo opcionalmente substituído ou heteróciclo opcionalmente substituído.

Grupo Substituinte S2: hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída, alquila inferior cicloalquila opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arila alquila inferior opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, heteróciclo opcionalmente substituído, heteróciclo alquila inferior opcionalmente substituída, heterocicloóxi opcionalmente substituído, hidróxi, amino opcionalmente substituído, alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, cicloalquilcarbonila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, álcóxi inferior carbonila opcionalmente substituída, arilcarbonila opcionalmente substituída, arila alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, arila opcionalmente

substituída oxicarbonila, heterociclocarbonila opcionalmente substituída, heterócicloalquila inferior carbonila opcionalmente substituída, heterociclóxi carbonila opcionalmente substituída, aminocarbonila opcionalmente substituída, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (a alquila inferior pode sofrer a intervenção de um grupo(s) de heteroátomo(s) selecionado(s) de CO, O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^6 é independentemente selecionado do mesmo grupo Substituinte que R^4, -N= e =N-)

a estereoquímica de um carbono assimétrico representado por * mostra A configuração R- ou S-, ou uma mistura delas.

(18) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^{20} to R^{40} are cada um independentemente hidrogênio ou alquila inferior substituída, ou qualquer dois grupos de R^{20} a R^{40}, que se liguem ao mesmo átomo de carbono, tomados juntos com o átomo de carbono, podem formar um carbóciclo de 3 a 7 membros opcionalmente substituído ou ou heterócicloalquila de 3 a 7 membros opcionalmente substituído, ou cada combinação de (R^{20} e R^{22}), (R^{23} e R^{24}), (R^{25} e R^{26}), (R^{27} e R^{29}), (R^{30} e R^{31}), (R^{32} e R^{34}), (R^{35} e R^{36}), (R^{37} e R^{38}) e (R^{39} e R^{40}), tomados juntos com o átomo vizinho, podem formar um carbóciclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído ou heterócicloalquila de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

(19) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel A é um anel representado por (A- 1); um de R^{20} a R^{25} é alquila inferior opcionalmente substituída e os outros são hidrogênio.

(20) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um anel é um anel representado por (A-1); um de (R^{20} e R^{22}), (R^{23} e R^{24}, e (R^{25} e R^{26}), tomados juntos com o átomo vizinho, podem formar um carbóciclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído ou heteróciclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

(21) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um anel é um anel representado por (A-1); Z=NR^{26}, e R^{25} e R^{26} tomados juntos com o átomo vizinho podem formar um heteróciclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

(22) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel A é um anel representado por (A-2); um de R^{27} a R^{30} é alquila inferior opcionalmente substituída e os outros são hidrogênio.

(23) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um anel é um anel representado por (A-2); um de (R^{27}e R^{29}) e (R^{30} e R^{31}), tomados juntos com o átomo vizinho, podem formar um carbóciclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído ou heteróciclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

(24) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um anel A é um anel representado por (A-2); Z=NR^{31}, e R^{30} e R^{31} tomados juntos com o átomo vizinho podem formar um heteróciclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

(25) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um anel A é um anel representado por (A-3); um de R^{32} a R^{39} é alquila inferior opcionalmente substituída e os outros são hidrogênio.

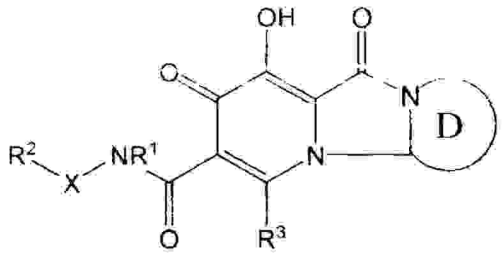
(26) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um anel A é um anel representado por (A-3): um de (R^{32} e R^{34}), (R^{35} e R^{36}), (R^{35} e R^{36}), (R^{37} e R^{38}), (R^{39} e R^{40}), tomados juntos com o átomo vizinho, podem formar um carbociclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído ou heterociclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

(27) Um composto de acordo com (17) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um anel A é um anel representado por (A-3); $Z=NR^{40}$, e R^{39} e R^{40}, tomados juntos com o átomo vizinho podem formar um heterociclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

(28) Um composto de acordo com (12) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^x é hidrogênio; R^{14} é hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituído; R^3 é hidrogênio; m é 1 a 3 e pelo menos um de Rs é halogênio; o anel A é um anel descrito em (17).

(29) Um composto de acordo com (12) acima, sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R^x é hidrogênio; R^{14} é hidrogênio; R^3 é hidrogênio; m é 0, ou 1 a 3 e pelo menos um de Rs é halogênio; um anel A é um anel descrito na Reivindicação 17; R^{20} a R^{40} são, cada um independentemente, hidrogênio ou alquila inferior substituída, ou qualquer dois grupos de R^{20} a R^{40}, que se liguem ao mesmo átomo de carbono, tomados juntos com o átomo de carbono, podem formar um carbociclo de 3 a 7 membros opcionalmente substituído ou heterociclo de 3 a 7 membros, opcionalmente substituído, ou cada combinação de (R^{20} e R^{22}), (R^{23} e R^{24}), (R^{25} e R^{26}), (R^{27} e R^{29}), (R^{30} e R^{31}), (R^{32} e R^{34}), (R^{35} e R^{36}), (R^{37} e R^{38}) e (R^{39} e R^{40}), tomados juntos com o átomo de carbono do anel, podem formar um carbociclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído ou heterociclo de 5 a 7 membros opcionalmente substituído.

(30) Um composto de fórmula:



(I-11)

em que,

O anel D é heterociclo opcionalmente substituído:

R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

X é uma ligação simples, um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2 e NH, ou alquileno inferior ou alquenileno inferior cada um podendo ter a intervenção do grupo heteroátomo;

R^2 é arila opcionalmente substituída;

R^3 é hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterociclóxi opcionalmente substituído ou amino opcionalmente substituído), sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo

(31) Um composto selecionado do grupo consistindo de:

(3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7, 11,11a-hexaidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida;(4aR,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9, 11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;

(3a,S,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-8-hidróxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9, 13,13a-decaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-cpirimidino-10-carboxamida;(4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-

hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(4aS,13aR)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]-pirrolo[1',2':3,4]imidazo [1,2-d]pirazino-8-carboxamida

(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3aS,13aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-8-hidróxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidino-10-carboxamida;

(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(1S)-1-metilpropil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7, 11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-3-(1,1-Dimetiletil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-3-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(hidroximetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(2S,3R)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;

(3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-

8-carboxamida;(3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(2-metilpropil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(5aR,14aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida;(2S,3S)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(metilóxi)metil]-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida(3S,11aR)-3-(Cycloexilmetil)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(5aR,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-5a,6a,7,11,13,14a-hexaídro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-10-carboxamida;

(2S,3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(2S,3R,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S;11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[2-(metilsulfonil)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;

(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(1H-indol-3-ylmetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(4R,12aR)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-

metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaídropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida; (4R,12aR)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(i-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-1-(Ciclopropilmetil)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difhiorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaídropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4aR,6aR,l4aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazino-10-carboxamida;(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,l]benzoxazino-10-carboxamida(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-3-fenil-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazino-10-carboxamida;(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida;(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-hidróxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a, 8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,21-a]benzimidazole-3-carboxamida);(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-hidróxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-

decaídro-6H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazolo-3-carboxamida;(5aS,14aS)-N-[(2,4-Oifluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida;(4aR,14aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9-hidróxi-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8, 10,14,14a-decaídro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2'4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino- 11-carboxamida;(4R,12aR)-N-[(2,-1-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;

(4S,12aS)-1-Ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamido;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-[2-(metilóxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1H-hidróxi-5-(2-metilpropil)-10,12-dioxo-2,3,3a,4,6,5a,6,10,12,13a-decaídro-1H ciclopenta[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-[2-(4-morfolinil)etil]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-

dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida;(3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decaidrociclopenta[d]pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazino-9-carboxamida;(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-metil-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida;(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-[2-(metilóxi)etil]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-a]quinazolino-10-carboxamida;(4aS,6aS,14aS)-6-[2-(Acetilamino)etil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil)-3-etil-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-3-Butil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(4-hidroxifenil)metil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(4S,12aS)-1-Ciclobutil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetraídro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida);

(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-(2-

hidroxietil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,6,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida;(4aS,6aS,14aS)-6-Ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida;(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1',2'-a]quinazolino-10-carboxamida;(4aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil-9-hidróxi-8,10-dioxo-2,3,4,5,6,8,10, 14,14a-decaídro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida:

(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-[2-(metilóxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;

(4S,12aS)-1-Ciclobutil-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo- 1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida);(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetraídro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2a]-pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo- 1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-

1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirinidino-9-carboxamida;

seus enantiômeros; seus diastereômeros; misturas de seus enantiômeros; misturas de seus diastereômeros; misturas de seus enantiômeros e diastereômeros; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

(32) Um composto selecionado do grupo consistindo de:

(4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(4aS,13aR)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(1S)-1-metilpropil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(3S,11aR)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;(4S,12aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4S,12aS)-1-(Ciclopropilmetil)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida;(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,3,4,6,6a,7,11,13,14a-deca-hidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1] benzoxazino-10-carboxamida;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-deca-hidro-2H-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][3,1]benzoxazino-10-carboxamida;

(4S,9aR)-5-Hidróxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexa-hidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-T-carboxilíco ácido 2,4,-difluoro-

benzilamida;

(4R,9aS)-5-Hidróxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexa-hidro-2H-1-oxa-4a, 8a-diaza-antraceno-7-carboxílico ácido 2,4,-difluoro-benzilamida;

(2R,9aS)-5-Hidróxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexa-hidro-2H-1-oxa-4a, 8a-diaza-antraceno-7-carboxílico ácido 4-fluoro-benzilamida;

seus enantiômeros; seus diastereômeros; misturas de seus enantiômeros;

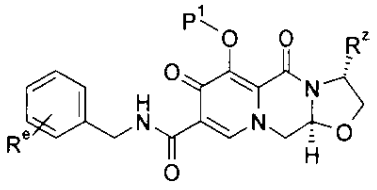
misturas de seus diastereômeros; misturas de seus enantiômeros e diastereômeros; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

(33) Um composto de acordo com (31) ou (32) acima em que o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de sódio.

(34) Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer um de (1) a (33) acima, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

(35) Uma composição farmacêutica de acordo com (34) acima, que é um agente anti-HIV,

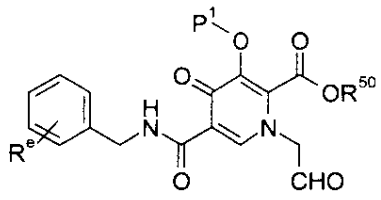
(36) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-20a)



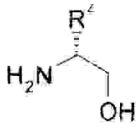
(I-20a)

em que R^6 é um ou dois halogênios; R^z é C1-8alquila, C_{6-8} alquila, C_{6-14}arilC_{1-8}alquila, C_{14}-arila ou alcóxi; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



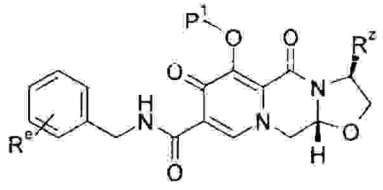
em que R^6 é um ou dois halogêncos; R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila; com um composto de fórmula



em que R^z é C_{1-8}alquila, C_{6-14}arilC_{1-8}alquila, C_{6-14}arila ou alcóxi;

para formar um composto de formula (I-20a).

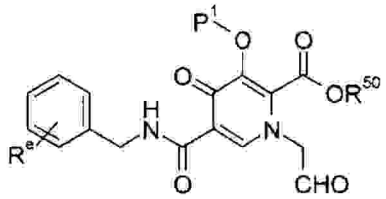
(37) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-20b)



(I-20b)

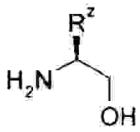
em que R^e é um ou dois halogêneos; R^z é C_{1-8}alquila, C_{6-14}arilC_{1-8}alquila, C_{6-14}arila ou alcóxi; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;

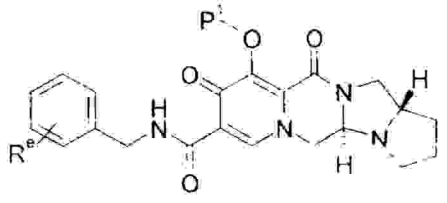
com um composto de fórmula



em que R^z é C_{1-8}alquila, C_{6-14}arilC_{1-8}alquila, C_{6-14}arila ou alcóxi;

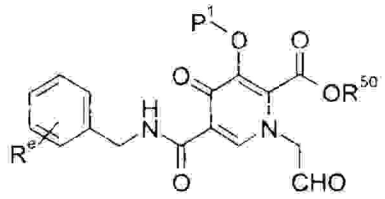
para formar um composto de fórmula (I-20b).

(38) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-21a)



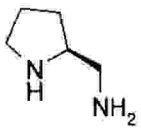
(I-21a)

em que R^3 é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila; compreendendo condensar um composto de fórmula



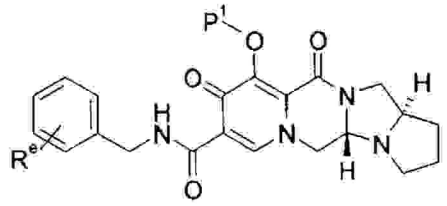
em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arilC_1-C_8alquila;

com um composto de fórmula



para formar um composto de fórmula (1-21a).

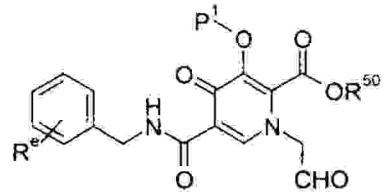
(39) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (1-21b)



(I-21b)

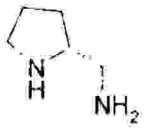
em que R^5 é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



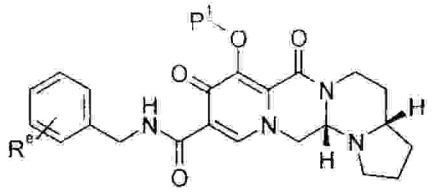
em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

com um composto de fórmula



para formar um composto de fórmula (I-21b).

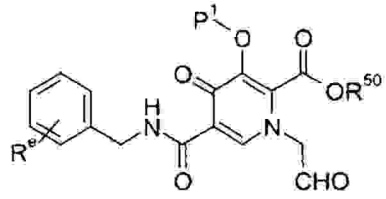
(40) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-22a)



(I-22a)

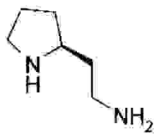
em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



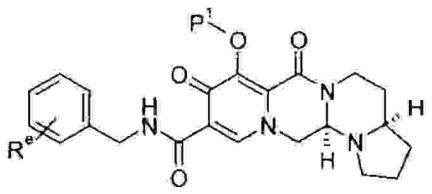
em que R^c é um ou dois halogêneos; R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

com um composto de fórmula



para formar um composto de fórmula (I-22a).

(41) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-22b)

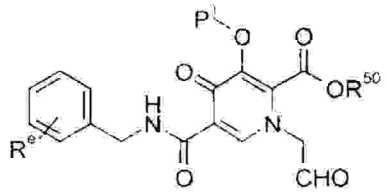


(I-22b)

em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-

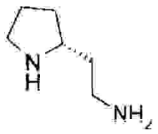
C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



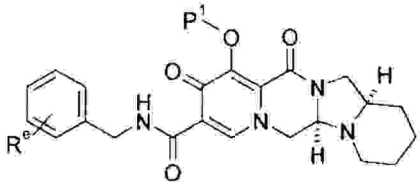
em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

com um composto de fórmula



para formar um composto de fórmula (I-22b).

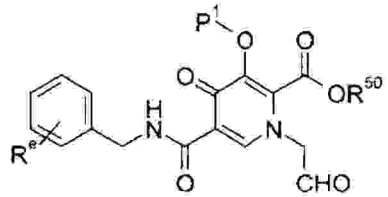
(42) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-23a)



(I-23a)

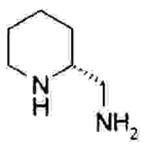
em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



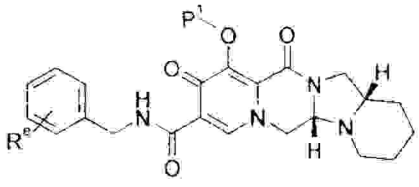
em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

com um composto de fórmula



para formar um composto de fórmula (I-23b).

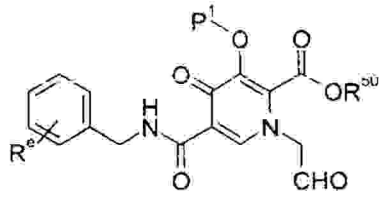
(43) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-23b)



(I-23b)

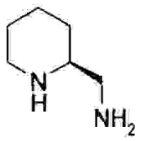
em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



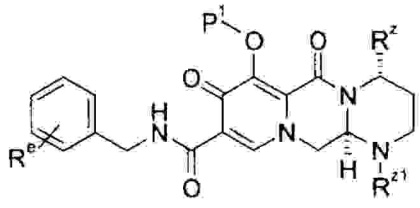
em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{50} é C_{1-8}alquila;

com um composto de fórmula



para formar um composto de fórmula (I-23b).

(44) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-24a)



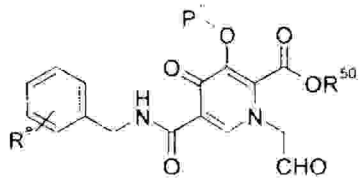
(I-24a)

em que R^e é um ou dois halogêneos; R^z é C_1-C_8alquila; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_{1-8}alquila opcionalmente substituída por hidróxi,

C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por -C(O)C_1.

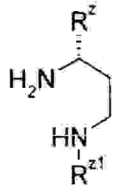
$_8$alquila ou C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



em que R^e é um ou dois halogêneos; e R^{50} é C_1-C_8alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila:

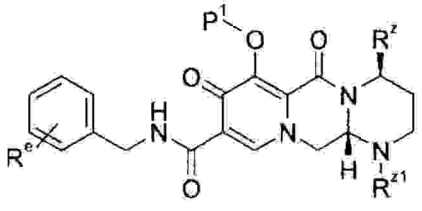
com um composto de fórmula



em que R^z é C_1-C_8alquila; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por –C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-C_8alquila;

para formar um composto de fórmula (I-24a).

(45) Um processo para a preparação de um composto de fórmula (I-24b)

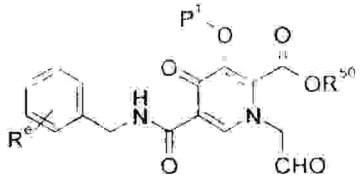


(I-24b)

em que R^e é um ou dois halogêneos; R^z é C_1-C_8alquila; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_{1-8}alquila opcionalmente substituída por hidróxi,

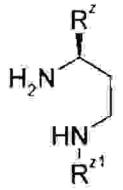
C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por -C(O)C_1-$_8$alquila ou C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



em que R^e é um ou dois halogêneos; e R^{50} é C_1-C_8alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

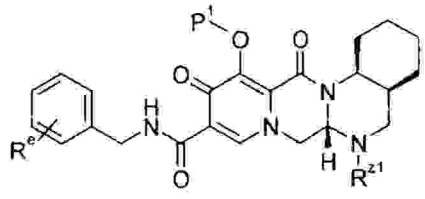
com um composto de fórmula



em que R^z é C_1-C_8alquila; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por –C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-C_8alquila;

para formar um composto de fórmula (I-24b).

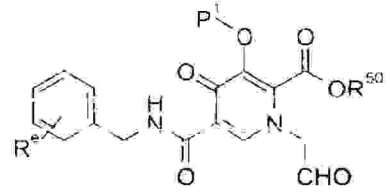
(46) Um processo para a preparação de um composto racêmico de fórmula (I-25)



(I-25)

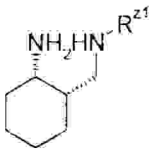
em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo, ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}alquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila, ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por -C(O)C_1-C_8alquila ou C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



em que R^e é um ou dois halogêneos; e R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

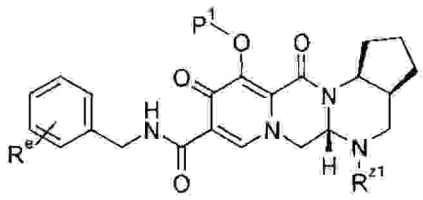
com um composto racêmico de fórmula



em que R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_{1-8}alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_1-C_6cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila, ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por -C(O) C_1-C_8alquila ou C_{1-8}alquila;

para formar um composto racêmico de fórmula (1-25).

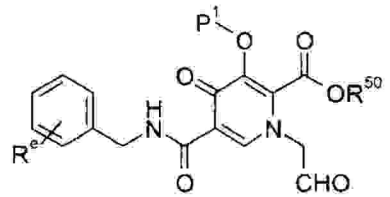
(47) Um processo para a preparação de um composto racêmico de fórmula (I-26)



(I-26)

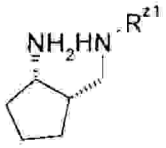
em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo, ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}alquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila, ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por -C(O)C_1-C_8alquila ou C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



em que R^e é um ou dois halogêneos, e R^{50} é C_{1-8}alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

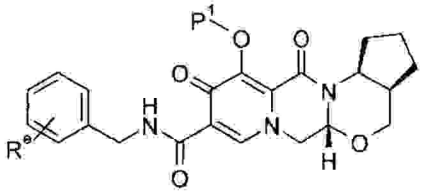
com um composto racêmico de fórmula



em que R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_{1-8}alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_1-C_6cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila, ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por -C(O) C_1-C_8alquila ou C_{1-8}alquila;

para formar um composto racêmico de fórmula (I-26).

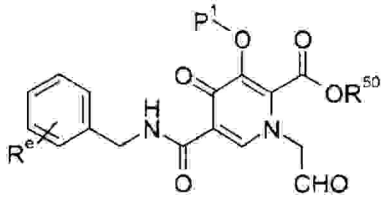
(48) Processo para preparação de um composto racêmico de fórmula (I-27)



(I-27)

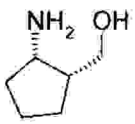
em que R^e é halogêneo; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

compreendendo condensar um composto de fórmula



em que R^e é um ou dois halogêneos; R^{50} é C_1-C_8alquila; e P^1 é C_{6-14}arila C_1-C_8alquila;

com um composto racêmico de fórmula



para formar um composto racêmico de fórmula (I-27).

(49) Um composto de fórmula (I-20a) descrito em (36) acima,

fórmula (I-20b) descrito em (37) acima, fórmula (I-21a) descrito em (38) acima, fórmula (I-21b) descrito em (39) acima, fórmula (I-22a) descrito em (40) acima, fórmula (I-22b) descrito em (41) acima, fórmula (I-23a) descrito em (42) acima, fórmula (I-23b) descrito em (43) acima, fórmula (I-24a) descrito em (44) acima, fórmula (I-24b) descrito em (45) acima, fórmula (I-25) descrito em (46) acima, fórmula (I-26) descrito em (47) acima ou fórmula (I-27) descrito em (48) acima), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(50) Um composto de fórmula (I-20a) descrito em (36) acima, fórmula (I-20b) descrito em (37) acima, fórmula (I-21a) descrito em (38) acima, fórmula (I-21b) descrito em (39) acima, fórmula (I-22a) descrito em (40) acima, fórmula (I-22b) descrito em (41) acima, fórmula (I-23a) descrito em (42) acima, fórmula (I-23b) descrito em (43) acima, fórmula (I-24a) descrito em (44) acima, fórmula (I-24b) descrito em (45) acima, fórmula (I-25) descrito em (46) acima, fórmula (I-26) descrito em (47) acima ou fórmula (I-27) descrito em (48) acima), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que cada P^1 é hidrogênio.

A presente invenção fornece uma composição farmacêutica contendo qualquer um dos compostos mostrados acima, um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente um agente anti-HIV.

Efeito da Invenção

Os compostos da presente invenção possuem uma atividade inibitória da integrase e/ou uma atividade inibitória do crescimento celular contra vírus, especialmente HIV. Por conseguinte, eles são úteis para a prevenção ou tratamento de várias doenças mediadas pela integrase ou doenças de infecção por vírus (p. ex., AIDS). A presente invenção fornece ainda um processo para preparar um diastereômero, uma mistura dele, ou racemato.

Forma de Realização Preferida da Invenção

Os termos aqui usados são explicados abaixo. Cada termo,

sozinho ou em combinação com outro termo, significa o que segue.

"Alquileno inferior" significa um C_1-C_6 alquileno, reto ou ramificado, tal como metileno, etileno, trimetileno, n-propileno, tetrametileno, etiletileno, pentametileno, ou hexametileno, preferivelmente C1 a C6 alquileno reto, tal como metileno, etileno, trimetileno, e tetrametileno, mais preferivelmente metileno ou etileno,

"Alquenileno inferior" significa um C2 a C6 alquenileno de cadeia reta ou ramificada, que consiste do "alquileno inferior" acima, tendo uma ou mais duplas ligações, tais como vinileno, propileno, ou butenileno, preferivelmente um C2 a C3 alquenileno de cadeia reta, tal como vinileno ou propileno.

"Alquila inferior" significa uma C1 a C10 alquila reta ou ramificada, tal como metila, etila, n-propila, i-propila, t-butila, isobutila, sec-butila, n-pentila, e n-hexila, e preferido é metila, etila ou n-propila, n-pentila, isopentila, neopentila, terc-pentila, n-hexila, isoexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, e n-denila, preferivelmente C1 a C6 alquila inferior, mais preferivelmente C1 a C4 alquila inferior tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, terc-pentila, n-hexila, e isoexila.

Quando "-N=" ou "=N-" intervém na alquila inferior, a alquila inferior pode ter uma dupla ligação para formar $-CH_2-N-CH_2$, $-CH=N-CH_3$ etc.

"Alquenila" significa uma C2 a C8 alquenila reta ou ramificada, que consiste da "alquila" acima, tendo uma ou mais duplas ligações, tais como vinila, 1-propenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 1,3-butadienila, e 3-metil-2-butenila, preferivelmente C2 a C6 alquenila, e mais preferivelmente C2 a C4 alquenila.

"Alquenilóxi inferior" significa óxi ligado à alquenila inferior acima, tal como vinilóxi, 1-propenilóxi, 2-propenilóxi, 1-butenilóxi, 2-

butonilóxi, 3-butonilóxi, 1,3-butadienilóxi, e 3-metil-2-buteniloxi.

"Cicloalquila" significa C3 a C8 hidrocarboneto saturado cíclico, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, ciclopentila, e ciclooctila, preferivelmente C3 a C6 cicloalquila.

"Cicloalquila alquila inferior" significa alquila inferior substituída pela cicloalquila acima, tal como ciclopropilmetila, ciclopropiletila, ciclobutilmetila, ciclopentilmetila, cicloexilmetila, e cicloexiletila, e preferivelmente C3 a C6 cicloalquila alquila inferior.

"Arila" significa hidrocarboneto aromático monocíclico (por ex., fenil) e hidrocarboneto policíclico (por ex., 1-naftila, 2-naftila, 1-antrila, 2-antrila, 9-antrila, 1-fenantrila, 2-fenantrila, 3-fenantrila, 4-fenantrila, 9-fenantril), preferivelmente fenila ou naftila (por ex., 1-naftila, 2-naftil).

"Aralquila" ou "aril alquila inferior" significa a alquila inferior acima, substituída por 1 a 3 da arila acima, tal como benzila, difenilmetila, trifenilmetila, fenetila, 1-naftilmetila, 2-nafilmetila, preferivelmente benzila.

"Ariloxi" significa óxi ligado à arila acima, tal como 1-naftilóxi, 2-naftilóxi, 1-antrilóxi, 2-antrilóxi, 9-antrilóxi, 1-fenantrilóxi, 2-fenantrilóxi, 3-fenantrilóxi, 4-fenantrilóxi, e 9-fenantrilóxi, preferivelmente fenilóxi ou naftilóxi (por ex., 1-nafilóxi, 2-naftilóxi).

"Grupo heterocíclico" significa "heteroanel" ou "hetoroarila".

"Heteroanel" significa a anel não-aromático que tem pelo menos um de N, O e/ou S no anel e pode ser ligado em qualquer posição substituível, preferivelmente anel de 5 a 7 membros, tal como 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila, 3-pirrolidinila, 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 1-imidazolidinila, 2-imidazolidinila, 4-imidazolidinila, 1-pirazolinila, 3-pirazolinila, 4-pirazolinila, 1-pirazolidinila, 3-pirazolidinila, 4-pirazolidinila, piperidino, 2-piperidila, 3-piperidila, 4-piperidila, 1-piperadinila, 2-piperadinila, 2-morfolinila, 3-morfolinila, morfolino, e tetraidropiranila. O anel não-aromático é um anel

saturado ou insaturado.

"Heteroarila" significa anel tipo hetero aromático monocíclico ou anel tipo hetero aromático condensado.

"Anel tipo hetero aromático monocíclico" significa um anel aromático de 5 a 8 membros, que contém 1 a 4 de O, S, P e/ ou N e pode ser ligado em qualquer posição substituível.

"Anel tipo hetero aromático condensado" significa umgrupo em que um anel aromático, contendo 1 a 4 de O, S, P e/ ou N é condensado com 1 a 4 de anel(éis) aromáticos de 5 a 8 membros ou dos outros heteroanel(éis) aromáticos de 5 a 8 membros.

Examples of "hetoroarila" incluem furila (por ex., 2-furila, 3-furil), tienila (por ex., 2-tienila, 3-tienil), pirrolila (por ex., 1-pirrolila, 2-pirrolila, 3-pirrolil), imidazolila (por ex., 1-imidazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolil), pirazolila (por ex., 1-pirazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolil), triazolila (por ex., 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-4-il), tetrazolila (p. ex., 1-tetrazolila, 2-totrazolila, 5-tetrazolil), oxazolila (por ex., 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolil), isoxazolila (por ex., 3-isoxazoiila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolil), tiazolila (por ex., 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolil), tiazolila, isotiazolila (por ex., 3-isotiazolila, 4-isotiazolila, 5-isotiazolil), piridila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridil), piridazinila (por ex., 3-piridazinila, 4-piridazinil), pirimidinila (por ex., 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinil), furazanila (por ex., 3-furazanil), pirazinila (por ex., 2-pirazinil), oxadiazolila (por ex., 1,3,4-oxadiazol-2-il), benzofurila (por ex., 2-benzo[b]furila, 3-benzo[b]furila, 4-benzo[b]furila, 5-benzo[b]furila, 6-benzo[b]furila, 7-benzo[b]furil), benzotienla, (por ex., 2-benzo[b]tienila, 3-benzo[b]tienila, 4-benzo[b]tienila, 5-benzo[b]tienila, 6-benzo[b]tienila, 7-benzo[b]tienil), benzoimidazolila (por ex., 1-benzoimidazolila, 2-benzoimidazolila, 4-benzoimidazolila, 5-benzoimidazolil), dibenzofurila, benzooxazolila, quinoxalinila (por ex., 2-quinoxalinila, 5-quinoxalinila, 6-quinoxalinil),

cinolinila (por ex., 3-cinolinila, 4-cinolinila, 5-cinolinila, 6-cinolinila, 7-cinolinila, 8-cinolinil), quinazolinila (por ex., 2-quinazolinila, 4-quinazolinila, 5-quinazolinila, 6-quinazolinila, 7-quinazolinila, 8-quinazolinil), quinolila (por ex., 2-quinolila, 3-quinolila, 4-quinolila, 5-quinolila, 6-quinolila, 7-quinolila, 8-quinolil), ftalazinila (por ex., 1-ftalazinila, 5-ftalazinila, 6-ftalazinil), isoquinolila (por ex., 1-isoquinolila, 3-isoquiinolila, 4-isoquinolila, 5-isoquinolila, 6-isoquinolila, 7-isoquinolila, 8-isoquinolil), purinila, feridinila (por ex., 2-feridinila, 4-feridinila, 6-feridinila, 7-feridinil), carbazolila, fenantridinila, acridinila (por ex., 1-acridinila, 2-acridinila, 3-acridinila, 4-acridinila, 9- acridinil), indolila (por ex., 1-indolila, 2-indolila, 3-indolila, 4-indolila, 5-indolila, 6-indolila, 7-indolil), isoindolila, fenazinila (por ex., 1-fenazinila, 2-fenandinil) ou fenotiadinila (por ex., 1-fenotiadinila, 2-fenotiadinila, 3-fenotiadinila, 4-fenotiadinil).

"Heterociclo" significa um ciclo que pode resultar no grupo heterocíclico acima.

"Grupo heterocíclico alquila inferior" ou "Heterociclo alquila inferior" significa alquila inferior substituída pelo grupo heterocíclico acima.

"Grupo heterocíclicóxi" ou "Heterociclo óxi" significa um óxi ligado ao grupo heterocíclico acima.

"Grupo heterocíclico carbonila" ou "Heterociclocarbonila" significa uma carbonila ligada ao grupo heterocíclico acima.

"Alcóxi inferior" ou "alcóxi" significa um óxi ligado à alquila inferior acima, tal como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butoxi.

"Alquila inferior carbonila", "cicloalquilcarbonila", "cicloalquil alquila inferior carbonila", "alcóxi inferior carbonila", "arilcarbonila", "aril alquila inferior carbonila", "ariloxicarbonila", "heterociclocarbonila", "heterociclo alquila inferior carbonila", e "heterociclo oxicarbonila", cada um significando uma carbonila ligada à "alquila inferior"

acima. "cicloalquila", "cicloalquil alquila inferior", "alcóxi inferior", "arila", "aril alquila inferior", "arilóxi", "heterociclo", "heterociclo alquila inferior", e "heterociclóxi", respectivamente.

Quando um substituinte(s) está/estão presentes na "alquila inferior opcionalmente substituída", "cicloalquila opcionalmente substituída", "cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída", "alquenila inferior opcionalmente substituída", "alcóxi inferior opcionalmente substituído", "arila opcionalmente substituída", "aril alquila inferior opcionalmente substituída", "arilóxi opcionalmente substituído", "arilóxi alquila inferior opcionalmente substituído", heterociclo opcionalmente substituído, "grupo heterocíc]ico opcionalmente substituído", "heterociclo alquila inferior opcionalmente substituída", "heterocicloóxi opcionalmente substituído", "alquenilóxi inferior opcionalmente substituído", "alquila inferior carbonila opcionalmente substituída", "cicloalquilcarbonila opcionalmente substituída", "cicloalquil alquila inferior carbonila opcionalmente substituída", "álcóxi inferior carbonila opcionalmente substituída", "arilcarbonila opcionalmente substituída", "aril alquila inferior carbonila opcionalmente substituída", "ariloxi carbonila opcionalmente substituída", "heterociclocarbonila opcionalmente substituída", "heterociclo alquila inferior carbonila opcionalmente substituída", "heterocicloóxi opcionalmente substituído carbonila", "alquenileno inferior opcionalmente substituído", "resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído", "carbóciclo opcionalmente substituído" ou "heterociclo opcionalmente substituído", cada um podendo ser substituído pelo mesmo ou diferente, 1 a 4 grupo(s) selecionados do grupo Substituinte B em qualquer posição.

Exemples of Grupo Substituinte B incluem hidróxi, carbóxi, halogêneo (F, Cl, Br, I), halo alquila inferior (por ex., CF_3, CH_2CF_3, CH_2CCl_3), halo alcóxi inferior (por ex., OCF_3, OCH_2CF_3, OCH_2CCl_3), alquila inferior (por ex., metila, etila, isopropila, terc-butil), alquenila inferior (por

ex., vinil), alquinila inferior (por ex., etinil), cicloalquila (por ex., ciclopropil), cicloalquenila (por ex., ciclopropenil), alcóxi inferior (por ex., metóxi, etóxi, propóxi, butóxi), alqueniloxi inferior (por ex., viniloxi, aliloxi), alcóxi inferior carbonila(por ex., metoxicarbonila, etoxicarbonila, terc-butoxicarbonil), nitro, nitroso, amino opcionalmente substituido (por ex., alquilamino (por ex., metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (por ex., acetilamino, benzoilamino), aralquilamino (por ex., benzilamino, tritilamino), hidroxiamino), azido, arila (por ex., fenil), aralquila (por ex., benzil), cano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapt, alquiltio (por ex., metiltio), alquilsulfenila (por ex., metansulfenila, etansulfenil), alquilsulfonilamino opcionalmente substituído (por ex., metansulfenilamino, etansulfenilamino, N-metilsulfenil-N'-metilamino), carbamoíla opcionalmente substituída (por ex., alquilcarbamoíla (por ex., metilcarbamoíla, etilcarbamoíla, dimetilcarbamoíla)), sulfamoila, acila (por ex., formila, acetil), formilóxi, haloformila, oxal, tioformila, tiocarbóxi, ditiocarbóxi, tiocarbamoíla, sulfino, sulfo, sulfoamino, hidrazino, azido, ureido, amizino, quanidino, ftalimida, oxo, resíduo ácido fosfórico, alquila inferior que é substituída por um resíduo ácido fosfórico e pode sofrer a intervenção de um grupo(s) heteroátomo(s), arila substituída por um resíduo ácido fosfórico, aralquila substituída por um resíduo ácido fosfórico, hidroxil alquila inferior, preferivelmente hidróxi, carbóxi, halogêneo (F, Cl, Br, I), halo alquila inferior (e. g., CF_3, CH2CF_3, CH_2CCl_3), halo alcóxi inferior (por ex., OCF3, OCH_2CF_3, OCH_2CCl_3), alquila inferior (por ex., metila, etila, isopropila, terc-butil), alcóxi inferior (por ex., metóxi, etóxi, propóxi, butóxi), amino opcionalmente substituído (por ex., alquilamino (por ex., metilamino, etilamino, dimetilamino), oxo, ou resíduo ácido fosfórico.

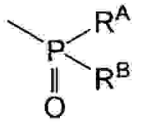
Exemplos de um substituinte de "amino opcionalmente substituído" ou "carbamoíla opcionalmente substituída" incluem mono- ou di-alquila inferior, alquila inferior carbonila, alquila inferior sulfenila, alquila

inferior opcionalmente substituída (por ex., metila, etila, isopropila, benzila, carbamoil alquila (por ex., carbamoil metil), mono- ou di- alquila inferior carbamoíla alquila inferior (por ex., dimetilcarbamoiletil), hidroxil alquila inferior, heterociclo alquila inferior (por ex., morfolinoetila, tetra-hidropiraniletil), alcoxicarbonil alquila inferior (por ex., etoxicarbonilmetila, etoxicarboniletil), mono- ou di- alquila inferior amino alquila inferior (por ex., dimetilminoetil)), alcóxi inferior alquila inferior (por ex., metoxietila, etoximetila, etoxietila, isopropoxietil), acila (por ex., formila, alquila inferior carbonila opcionalmente substituída (por ex., acetila, propionila, butilila, isobutitilila, valerila, isovalerila, pivaroíla, hexanoíla, octanoíla, metoxietilcarbonila, 2,2,2-trifluoroetilcarbonila, etoxicarbonilmetilcarbonil), alcóxi inferior alquila inferior carbonila(por ex., metoxietilcarbonil), alquila inferior carbamoil alquila inferior carbonila(por ex., metilcarbamoiletilcarbonil), alcoxicarbonilacetil), arilcarbonila opcionalmente substituída (por ex., benzoíla, toloíla), aralquila opcionalmente substituída (por ex., benzila, 4-fluorobenzil), hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída sulfenila (por ex., metanossulfenila, etanossulfenila, isopropilsulfenila, 2,2,2-trifluoroetanossulfenila, benzilsulfenila, metoxietilsulfenil), alquila inferior, ou arilsulfenila opcionalmente substituída por halogênio (por ex., benzenossulfenila, toluenossulfenila, 4-fluorobenzenossulfenila, fluorobenzenossulfenil), cicloalquila (por ex., ciclopropil), arila opcionalmente substituída por alquila inferior (por ex., fenila), alquila inferior aminossulfenila (por ex., metilaminossulfenila, dimetilaminossulfenil), alquila inferior aminocarbonila (por ex., dimetilaminocarbonil), alcóxi inferior carbonila (por ex., etoxicarbonil), cicloalquilcarbonila (por ex., ciclopropilcarbonila, cicloexilcarbonil), sulfamoíla opcionalmente substituída (por ex., sulfamoíla, metilsulfamoíla, dimetilsulfamoil), alquila inferior carbonilamino (por ex., metilcarbonilamino), heterociclo (por ex., morfolino, tetra-hidropiranil), amino

opcionalmente substituído (por ex., mono- ou di-alquilmino (por ex., dimetilamino), formilamino).

Quanto a amino de "amino opcionalmente substituído", "carbamoíla opcionalmente substituída", ou "carbamoíla opcionalmente substituída carbonila", dois substituintes do amino juntos com o átomo N vizinho, podem formar um heterociclo contendo-N, que opcionalmente contém S e/ou O no anel (preferivelmente preferivelmente anel de 5 a 7 membros ou anel saturado) e é opcionalmente substituído por oxo ou hidróxi. O átomo S opcional do anel pode ser substituído por oxo. O heterociclo contendo-N é preferivelmente um anel de 5 ou 6 membros tal como piperadinila, piperidino, morfolino, pirrolidino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 4-hidroximorfolino.

"Resíduo ácido fosfórico" significa um grupo de fórmula: $-PO(OH)_2$. "Resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído" significa um resíduo ácido fosfórico em que a A parte OH e/ou um hidrogênio de OH é opcionalmente substituído por um resíduo ácido fosfórico, preferivelmente mostrado pela fórmula:



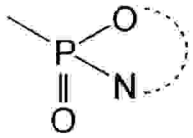
(P-1)

em que cada um de RA e R^B é independentemente OR^c ou NR^DR^E (em que R^c, R^D e R^E são cada um independentemente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, grupo heterocíclico opcionalmente substituído ou R^D e R^E, tomados juntos com o átomo N, podem formar um heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente anel de 5 a 6 membros)) ou R^A e R^B, tomados juntos com o átomo P vizinho, podem formar um heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente anel de 5 a 6 membros)).

Preferivelmente, R^A e R^B são ambos OR^C ou um deles é OR^C e

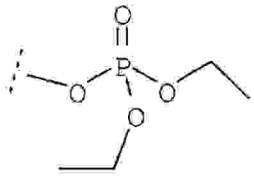
o outro é NR^DR^E. Cada R^C, R^D e R^E é preferível e independentemente alquila inferior (p. ex., metila, etil).

O heterociclo opcionalmente substituído, formado por R^A e R^B, tomados juntos com o átomo P vizinho, pode ter a seguinte estrutura:

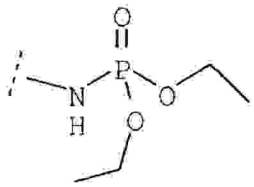


(em que a linha tracejada significa uma parte do anel)

Hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído é preferivelmente hidróxi substituído por um resíduo ácido fosfórico substituído por di alquila inferior e, mais preferivelmente, um grupo de fórmula:



Amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído é preferivelmente amino substituído por um resíduo ácido fosfórico substituído por di alquilas inferiores, e mais preferivelmente um grupo de fórmula:



Formas de realização mais preferíveis

R^1 é hidrogênio ou alquila inferior, preferivelmente hidrogênio.

X é uma ligação simples, um grupo heteroátomo selecionado de O, S, SO, SO_2 e NH (a seguir também referido como "M"), ou alquileno inferior ou alquenileno inferior, cada um podendo ter a intervenção do heteroátomo. A expressão "com a intervenção de" significa os seguintes

casos:

1) O grupo heteroátomo está presente entre átomos de carbono que constituem o alquileno ou alquenileno.

2) O grupo heteroátomo é ligado ao átomo N do grupo carbamoíla vizinho a X.

3) O grupo heteroátomo é ligado a R^2 vizinho a X.

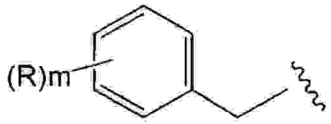
O grupo heteroátomo (M) pode ser o mesmo ou diferente, e um ou mais átomos. Exemplos desse alquileno inferior sofrem a intervenção de um grupo heteroátomo e incluem -M-CH_2-, -CH_2-M-CH_2-, -CH_2-M-, e -CH_2-M-M-CH_2-.

X é preferivelmente um espaçador consistindo de 1 a 3 átomos unidos. X é mais preferivelmente alquileno inferior ou alquenileno inferior cada um podendo sofrer a intervenção de um grupo heteroátomo, ou O, X é mais preferivelmente Cl a C3 alquileno, C2 a C3 alquenileno, ou O. Especialmente preferido é metileno ou O.

R^2 é arila opcionalmente substituída, preferivelmente fenila. Um substituinte da arila é o mesmo ou diferente, 1 a 3, preferivelmente 1 a 2 substituinte(s), incluindo preferivelmente halogêneo, hidróxi, amino, alquila inferior amino, ciano, carbóxi, formila, oxo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquila inferior tio, carbamoíla, e alquila inferior carbamoíla, e Grupo Substituinte S1 (: resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidroxila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (dita alquila inferior pode sofrer a intervenção de grupo(s) hetero átomo selecionados de O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 é independentemente selecionado do mesmo grupo substituinte para R^4), -N= e =N-), alcóxi inferior alquila

inferior, amino alquila inferior opcionalmente substituída por mono- ou di-alquila inferior, alquila inferior halogenada, alcóxi inferior, carbamoíla opcionalmente substituída por mono- ou di-alquila inferior, alquila inferior opcionalmente substituída sulfonilamino, alcóxi inferior halogenado, hidroxil alquila inferior), mais preferivelmente halogêneo, hidróxi, amino, ciano, alquila inferior, alcóxi inferior ou Grupo Substituinte Sl, e mais preferido é halogêneo (por ex., F) e/ou um grupo selecionado do Grupo Substituinte S1. Um substituinte da arila é preferivelmente na posição-4, R^2 é mais preferivelmente fenila ou fenila substituída por pelo menos halogêneo, e mais preferivelmente 4-halogêneofenila (por ex., 4-F-fenil). Em outra forma de realização, R^2 é preferivelmente fenila opcionalmente substituída por 1 a 3 R(s) mencionados abaixo.

Em todos os compostos da presente invenção, a estrutura de "-X-R^{2}" é preferivelmente mostrada pela fórmula abaixo:



Cada R é independentemente um grupo selecionado de halogêneo e Grupo Substituinte Sl.

Grupo substituinte S1: resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidroxila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (dita alquila inferior pode sofrer a intervenção de um grupo(s) heteroátomo selecionados de CO, O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a é hidrogênio ou alquila inferior), -N= e =N-), alcóxi inferior alquila inferior, amino opcionalmente substituído alquila inferior (o substituinte:: mono- ou di- alquila inferior, alquila inferior carbonila, ou alquila inferior sulfenil),

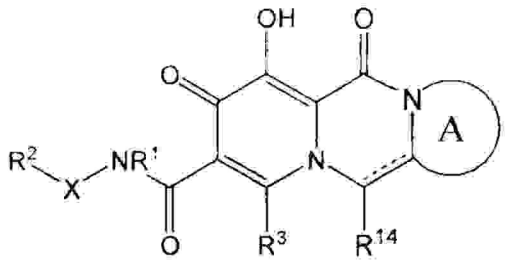
alquila inferior halogenada, alcóxi inferior, carbamoíla opcionalmente substituída (o substituinte: mono- ou di- alquila inferior, alquila inferior carbonila, ou alquila inferior sulfenil), alquila inferior opcionalmente substituída sulfenilamino, alcóxi inferior halogenado, e hidroxila alquila inferior.

m é um inteiro de 0 a 3, preferivelmente 0 ou 1 a 2. Quando m for 1, R é preferivelmente halogêneo. Quando m for 2, R é mais preferivelmente o mesmo ou diferente grupo selecionado de halogêneo, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior alquila inferior, alquila inferior halogenada, alcóxi inferior halogenado, alquila inferior sulfenilamino, carbamoíla, e alquila inferior carbamoíla. Mais preferivelmente, R é dois halogêneos, ou halogêneo e outro grupo. R preferivelmente localiza-se na posição-4 e outra posição opcional do anel benzeno.

R^3 pode ser um substituinte variado, que não traga um efeito negativo para a atividade farmacológica, incluindo hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído, heterocicloóxi opcionalmente substituído, e amino opcionalmente substituído. Exemplos de substituinte de "opcionalmente substituído" incluem halogêneo, hidróxi, amino, alquila inferior amino, ciano, carbóxi, formila, oxo, alquila inferior, alcóxi inferior, alquila inferior tio, carbamoíla, alquila inferior carbamoíla, arila, gruo heterocíclico, alquila inferior carbonila, alquila inferior carbonilóxi, alcóxi inferior carbonila, alquila inferior halogenada, alcóxi inferior halogenado, e preferivelmente halogêneo, hidróxi, amino, alquila inferior amino, alquila inferior, e alcóxi inferior. R^3 é mais preferivelmente hidrogênio, halogêneo, hidróxi, alquila inferior, alquenila inferior, alcóxi inferior, alquenilóxi inferior

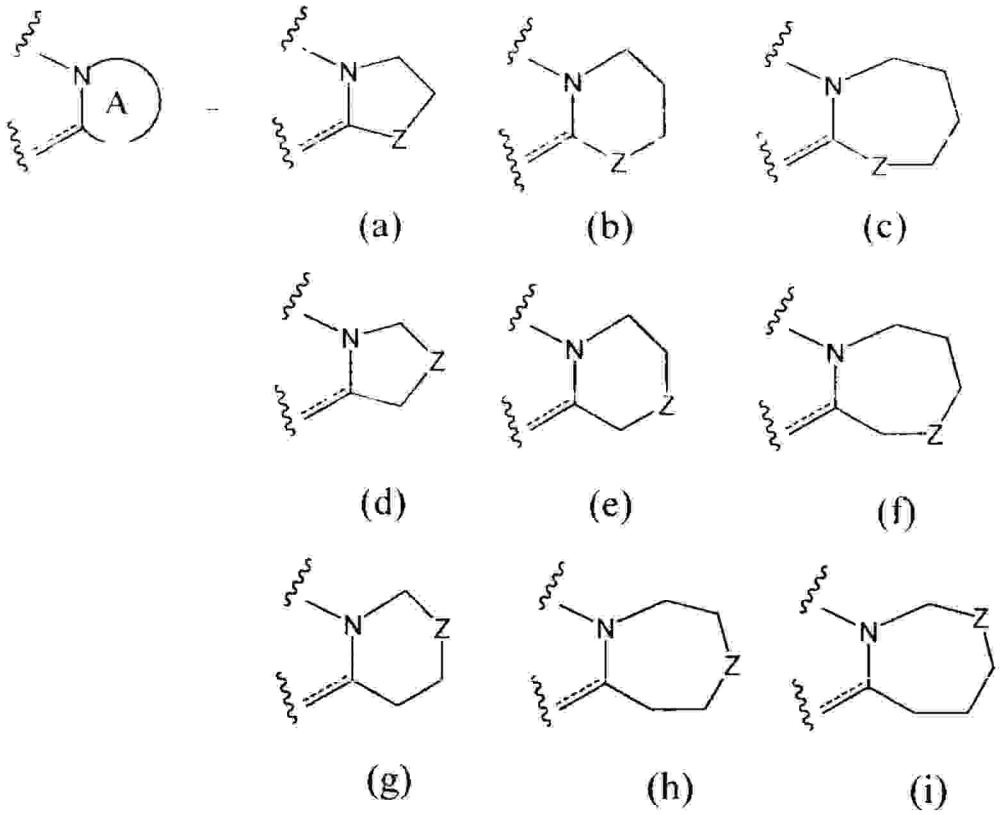
ou amino opcionalmente substituído, e mais preferivelmente hidrogênio ou alquila inferior (por ex., metil), esp. hidrogênio.

Z^2 mostra C, CH, alquileno inferior opcionalmente substituída, alquenileno inferior etc. e Z^2 e R^4 of Z^1, tomados juntos, formam um anel, por meio do que o composto (I) mostra um composto tricíclico (I-1) ou (I-11) mostrado abaixo ou seu derivado, composto tetracíclico.



(I-1)

O anel A é heterociclo opcionalmente substituído contendo pelo menos um Átomo N. O heterociclo é um anel de 5 a 7 membros que contém preferivelmente 1 a 3, mais preferivelmente 2 a 3 átomos de O, S e/ou N. O heterociclo é preferivelmente selecionado do heterociclo acima. O arc opcionalmente contém 1 a 2 heteroátomo(s) em qualquer possível posição. Uma das formas de realização preferíveis de um anel A é um anel opcionalmente substituído mostrado abaixo.



(Z é CH_2, O, S, SO, SO_2 ou NR^{19}).

O anel A é preferivelmente um anel of (a), (b), ou (c).

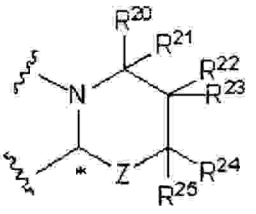
Z é preferivelmente O ou NR^{19}.

Quando Z for NR^{19}, exemplos de R^{19} incluem l) hidrogênio, 2) alquila inferior opcionalmente substituída (o substituinte é por ex., amino opcionalmente substituído por mono- ou di- alquila inferior; cicloalquila, hidróxi; grupo heterocíclico opcionalmente substituído (preferivelmente anel de 5 a 7 membros, por ex., furila, tienila, tiazolila, piridila, morfolino, imidazol; exemplos do substituinte incluem alquila inferior, halogêneo); heterociclocarbonila opcionalmente substituída (o heterócicIo é preferivelmente anel de 5 a 7 membros, por ex., morfolinocarbonil); fenila opcionalmente substituída (o substituinte é por ex., alquila inferior, amino, alquila inferior amino, hidróxi, halogêneo, alquila inferior halogenada, alcóxi inferior, alcóxi inferior halogenado, alquila inferior tio, alquila inferior sulfenil), acetilamino, carbamoíla, carbamoíla substituída por mono- ou di-alquila inferior, alquila inferior sulfenilamino, alcóxi inferior, carbonila,

halogêneo, tiol, alquila inferior tio), 3) alquenila inferior, 4) acila (por ex., alquila inferior carbonil), 5) alquila inferior sulfenila, R^{19} pode ser selecionado do Grupo Substituinte S2 mostrado abaixo.

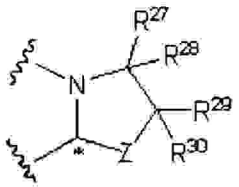
O outro substituinte do anel A pode ser selecionado de R^{15} a R^{18} ou grupo Substituinte S2, preferivelmente alquila inferior. Os substituintes do anel A podem formar um anel condensado ou um anel espiro como mencionado abaixo, por meio do que o composto (I) inclui um composto tetracíclico.

O anel A é mais preferivelmente qualquer um dos seguintes anéis:



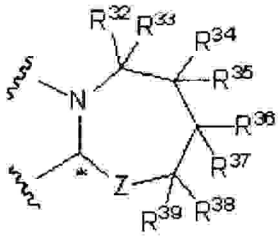
Z = O ou NR^{26}

(A-1)



Z = O ou NR^{31}

(A-2)



Z = O ou NR^{40}

(A-3)

em que, R^{20} a R^{40} são cada um independentemente um grupo selecionado do grupo Substituinte S2, ou qualquer dois grupos de R^{20} to R^{40}, que se liguem ao mesmo átomo de carbono, tomados juntos com o átomo de carbono, podem formar o anel espiro, i.e., um carbóciclo opcionalmente substituído ou heteróciclo opcionalmente substituído, ou cada combinação de (R^{20} e R^{22}), (R^{23} e R^{24}), (R^{25} e R^{26}), (R^{27} e R^{29}), (R^{30} e R^{31}), (R^{32} e R^{34}), (R^{35} e R^{36}), (R^{37} e R^{38}), e (R^{39} e R^{40}), tomados juntos com o átomo vizinho, podem formar um carbóciclo opcionalmente substituído ou heteróciclo opcionalmente substituído.

Grupo de substituição S2: hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente

substituída, arila alquila inferior opcionalmente substituída, arilóxi opcionalmente substituído, heterócicIo opcionalmente substituído, heterócicIo alquila inferior opcionalmente substituída, heterocicloóxi opcionalmente substituído, hidróxi, amino opcionalmente substituído, alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, cicloalquilcarbonila opcionalmente substituída, cicloalquil alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, álcóxi inferior carbonila opcionalmente substituída, arilcarbonila opcionalmente substituída, aril alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída oxicarbonila, heterociclocarbonila opcionalmente substituída, heterócicIo alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, heterocicloxicarbonila opcionalmente substituída, aminocarbonila opcionalmente substituída, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (a alquila inferior pode sofrer a intervenção de grupo(s) heteroátomo(s) selecionados de CO, O, S, SO, SO_2, NR^5 (R^5 é independentemente selecionado do mesmo grupo de substituição que R^4), -N= e =N-)

A estereoquímica de um carbono assimétrico representado por * mostra a configuração R- ou S-, ou uma mistura delas)

Em uma forma de realização, cada um de R^{20} a R^{40} é preferivelmente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída (exemplos do substituinte: OH, alcóxi inferior, cicloalquila, alquila inferior tio, alquila inferior sulfenila, grupo heterocíclico, arila, amino opcionalmente substituído (exemplos do substituinte: alquila inferior, acil)), cicloalquila, arila opcionalmente substituída (exemplos do substituinte: OH, alquila

inferior), e grupo heterocíclico opcionalmente substituído.

Em uma forma de realização, cada um de R^{20} a R^{25}, R^{27} a R^{30} e R^{32} a R^{39}, é preferivelmente hidrogênio, C1-C8 alquila, C6-C14 arila C1-C8 alquila, C6-C14 arila, ou alcóxi.

Em uma forma de realização, cada um de R^{26}, R^{31} e R^{40} é preferivelmente hidrogênio, C3-6 cicloalquila, heterociclo, ou C1-8 alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C3-6 cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C6-14 arila, ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por $-C(O)C_{1-8}$ alquila ou C_{1-8} alquila.

Formas de realização mais preferidas são mostradas abaixo como exemplo:

I) Quando o anel A for A-I, é preferível que 1) Z seja NR^{26} e R^{26} e R^{24}, tomados juntos, formem heterociclo e os outros sejam hidrogênio; 2) Z seja O ou NR^{36}, (R^{20} e R^{22}) ou (R^{23} e R^{24}) tomados juntos, formEm cicloalquila que é substituída por fenila, os outros sejam hidrogênio ou alquila inferior opcionalmente substituída.

II) Quando o anel A for A-2, é preferível que l) Z seja NR^{26} e R^{26} e R^{24}, tomados juntos, formem um heterociclo e os outros sejam hidrogênio; 2) Z seja ou NR^{31} e R^{30} e R^{31}, tomados juntos, formem heterociclo e os outros sejam hidrogênio ou R^{27} e R^{29}, tomados juntos, formem cicloalquila e os outros sejam hidrogênio; 3) Z seja O, R^{27} e R^{29}, tomados juntos, formam cicloalquila, que pode ser condensada com fenila e os outros sejam hidrogênio.

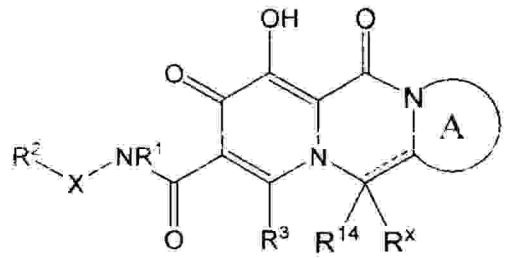
R^{14} e R^{x} são, cada um independentemente, hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila alquila inferior opcionalmente substituída, alquenila inferior opcionalmente substituída, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alqueniloxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída, aril alquila inferior opcionalmente substituída, ariloxi

opcionalmente substituído, grupo heterocíclico opcionalmente substituído. heterócicIo alquila inferior opcionalmente substituída. heterociclóxi opcionalmente substituído, hidróxi, amino opcionalmente substituído, alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, cicloalquilcarbonila opcionalmente substituída, cicloalquil alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, álcóxi inferior carbonila opcionalmente substituída, arilcarbonila opcionalmente substituída, aril alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, ariloxicarbonila opcionalmente substituída, heterociclocarbonila opcionalmente substituída, heterócicIo alquila inferior carbonila opcionalmente substituída, heterociclóxi carbonila opcionalmente substituída, aminocarbonila opcionalmente substituída, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi opcionalmente substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído (a alquila inferior pode sofrer a intervenção de grupo(s) heteroátomo selecionados de O, S, SO, SO_2, NR^a (R^a é hidrogênio ou alquila inferior), -N= e =N-).

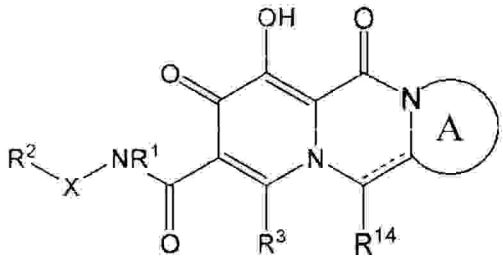
R^{14} e R^x são, cada um independentemente, preferivelmente hidrogênio, hidroxila, alquila inferior opcionalmente substituída (o substituinte é preferivelmente, por ex., amino, alquila inferior amino, hidróxi, alcóxi inferior) R^{14} e R^x são preferivelmente hidrogênio.

Uma linha tracejada do composto (I-1) representa a presença ou ausência de uma ligação, desde que, quando a linha tracejada representar a presença de uma ligação, R^x não esteja presente.

O composto (I) inclui os seguintes compostos.

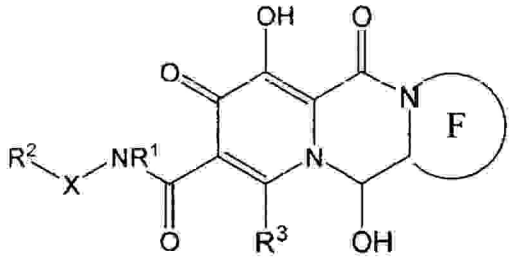


(I-1)



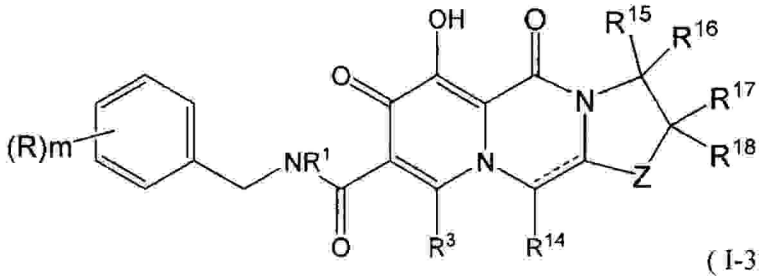
(I-1-1)

(em que cada símbolo é como definido acima)



(I-8)

O anel F significa o mesmo heterociclo que o anel A, preferivelmente anel de 5 a 7 membros, e os substituintes do anel F são os mesmos que do anel A. Os outros símbolos são como definidos acima.



(I-3)

em que cada símbolo é como definido acima; Z é O ou NR^{19}; R^{15} a R^{19} são, cada um independentemente, hidrogênio ou um grupo selecionado do grupo substituinte S2 acima, ou cada combinação de (R^{15} e R^{16}), (R^{17} e R^{18}), (R^{16} e R^{18}) e (R^{18} e R^{19}), tomada junta com o(s) átomo(s) vizinho(s), podem formr um carbóciclo opcionalmente substituído (preferivelmente anel de 5 a 6 membros) ou um heterócico opcionalmente substituído (preferivelmente anel de 5 a 6 membros); ou cada combinação de (R^{15} e R^{16}) e (R^{17} e R^{18}), tomada juntas, podem formar oxo).

O composto (I-3) é preferivelmente como segue.

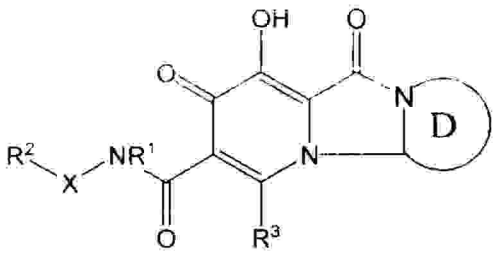
(1) R^1 é hidrogênio; R^3 é hidrogênio; m é 1 ou 2; R^{14} é hidrogênio.

(2) m é 1 ou 2, R é, cada um independentemente, halogêneo, alquila inferior halogenada, alcóxi inferior, álcóxi inferior halogenado, alcóxi inferior alquila inferior, hidróxi alquila inferior, amino opcionalmente substituído alquila inferior (o substituinte é mono ou di alquila inferior, alquila inferior carbonila, ou alquila inferior sulfenil), carbamoíla opcionalmente substituída (o substituinte é mono- ou di- alquila inferior, alquila inferior carbonila, ou alquila inferior sulfenil), resíduo ácido fosfórico, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído ou sulfenilamino opcionalmente substituído por alquila inferior; R^1 é hidrogênio; R^3 é hidrogênio; R^{14} é hidrogênio, hidroxila ou alquila inferior opcionalmente substituída por mono- ou di- alquila inferior amino; Z é O ou NR^{13} (R^{19} é hidrogênio ou alquila inferior, alcóxi inferior alquila inferior, resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, arila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, aralquila substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, hidróxi substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, amino substituído por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído, ou alquila inferior substituída por resíduo ácido fosfórico opcionalmente substituído).

(3) R é, cada um independentemente, -F, $-CF_3$, -OMc, $-OCF_3$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OH$, $-CH_2N(Me)_2$, -CONHMe, $-CON(Me)_2$, $-CHsPO(OEt)_2$, $-PO(Om)_2$, $-NHSO_2Me$, ou $-NMeSO_2Me$; R^1 é hidrogênio; R^3 é hidrogênio; m é 1 ou 2; R^{14} é hidrogênio, hidroxila ou $-CH_2N(Me)_2$; Z é O ou NR^{19} (R^{19} é hidrogênio ou $-CH(Me)_2$, $-(CH_2)_2OMe$, $-(CH_2)_2PO(OEt)_2$).

(4) R^{15} e R^{16} são hidrogênio; R^{17} e R^{18} são hidrogênio ou, tomados juntos com o átomo vizinho, formam um carbóciclo de 3 a 7 membros; e/ou Z é O ou NH. Este caso preferivelmente também satisfaz (2)

ou (3) acima.



(I-11)

O anel D significa o mesmo heterociclo que o anel A, preferivelmente anel de 5 a 7 membros, e os substituintes do anel D são os mesmos que aqueles para o anel A. Os outros símbolos são como definidos acima.

A estrutura do composto (I) tem pelo menos as seguintes características:

(1) O heterociclo condensado, da estrutura principal, é substituído por oxo (=O), hidroxila (OH) e oxo.

(2) Um grupo carbamoíla substituído (-$CONR^1XR^2$) é ligado à posição vizinha ao grupo oxo do heterociclo condensado.

A estrutura acima contribui para uma atividade inibitória da integrase notavelmente potente e/ou atividade inibitória do crescimento celular contra vírus, incluindo HIV. Ao contrário, cada uma das estruturas das outras partes, tais como Z^1, Z^2 e R^3, pode ser de variedade, sendo opcionalmente substituída ou opcionalmente condensada e seu anel condensado é também opcionalmente substituído.

A presente invenção fornece um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do composto (I). Todos seus possíveis tautômero, isômero geométrico, composto opticamente ativo e racemato estão dentro do escopo da invenção.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis de um compostos da presente invenção incluem, como sais básicos, por exemplo, sais de metal alcalino, tais como sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino terroso, tais como sais de cálcio ou magnésio; sais de amônio; sais de amina alifática,

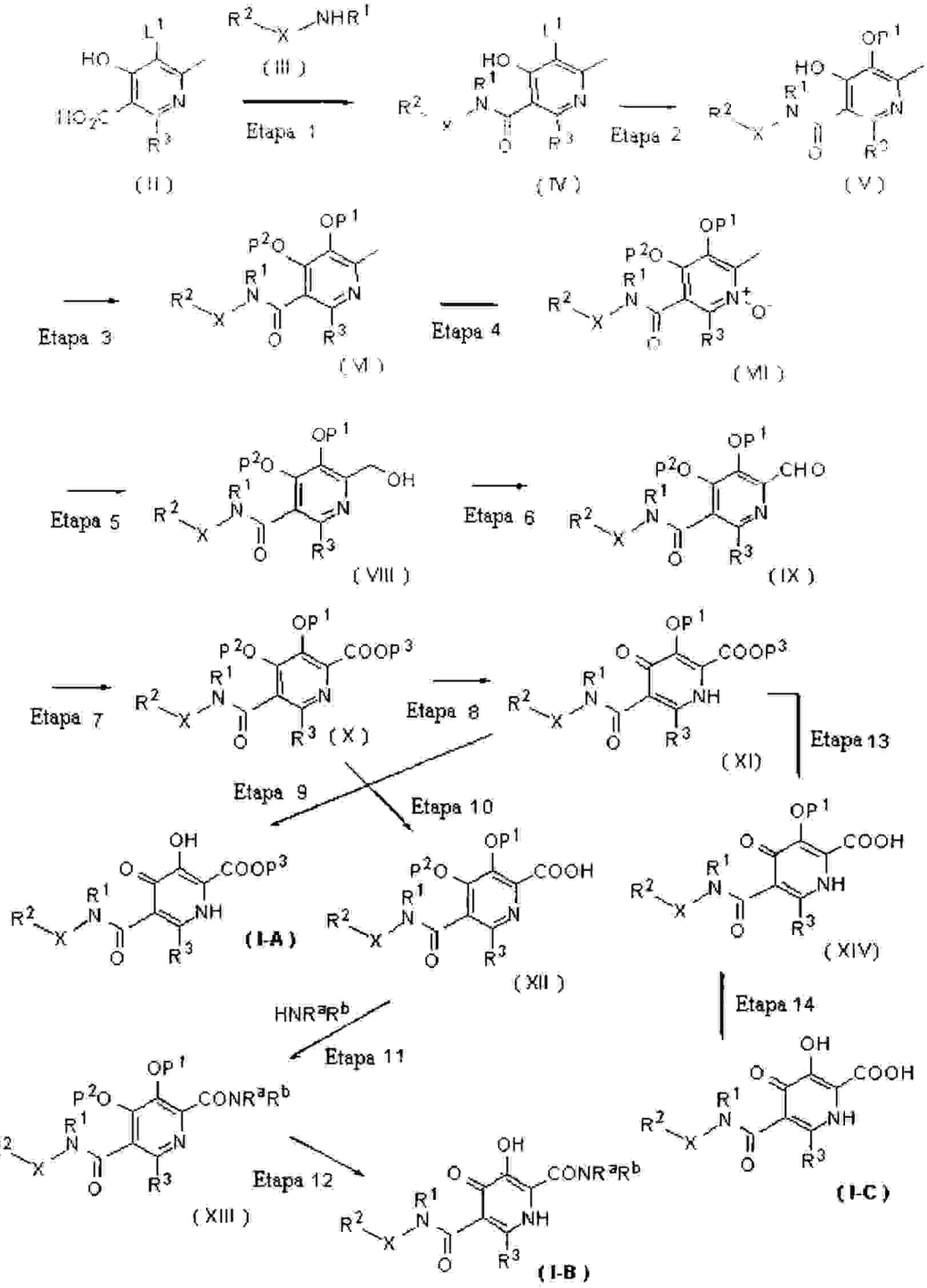
tais como sais de trimetilamina, trietilamina, dicicloexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina ou procaína; sais de aralquil amina, tais como sais de N,N-dibenziletilenodiamina; sais de amina heterocíclicos aromáticos, tais como sais de piridina, sais de picolina, sais de quinolina ou sais de isoquinolina; sais de amônio quaternário, tais como sais de tetrametilamônio, sais de tetraetilamônio, sais de benziltrimetilamônio, sais de benziltrietilamônio, sais de benziltributilamônio, sais de metiltrioctilamônio ou sais de tetrabutilamônio; e sais de amino ácido básico, tais como sais de arginina ou lisina. Os sais ácidos incluem, por exemplo, sais de ácido mineral, tais como cloridreto, sais de sulfato, sais de nitrato, sais de fosfatos, sais de carbonatos, hidrogencarbonatos ou perclorato; sais de ácido orgânico, tais como acetatos, propionatos, lactatos, maleatos, fumaratos, sais de ácido tartárico, malatos, sais de citrato, ascorbtos, ácido fórmico; sulfonatos tais como metanossulfonatos, isetionatos, benzenossulfonatos ou p-toluenossulfonatos; e sais de amino ácido acídico, tais como aspartatos ou glutamatos.

Os solvatos de um composto da presente invenção incluem alcoolados e hidratos.

Um processo geral para produzir o presente composto será exemplificado abaixo.

Método de preparar matéria prima

[Fórmula química 41]



em que L^1 é grupo de partida (p. ex., halogêneo); P^1 e P^2 são um grupo de proteção hidróxi; P^3 é um grupo de proteção carbóxi (p. ex.: alquila inferior); R^a e R^b são hidrogênio ou um substituinte de um grupo amino)

Exemplos de um grupo de proteção hidróxi (P^1, P^2) incluem acila (por ex.: acetila, pivaloíla, benzoil), aralquila (por ex.: benzil), alquila inferior (por ex.: metil), alcoxialquila (por ex.: metoximetila, metóxi etil),

alquila inferior sulfenila (por ex · metanossulfenil), arilsulfenila (por ex.: benzenossulfenila, tolvicnossulfenil), alcoxicarbonila(por ex.: metoxicarbonil) e similares.

Como um grupo de proteção carbóxi (P^3), alquila inferior (por ex.; metila, etil), e aralquila (por ex.: benzil) são exemplificados.

(Primeira etapa)

A presente etapa é uma reação para condensar um composto (II) e um composto (III) para sintetizar um composto (IV). A reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de amidar ácido carboxílico, que é geralmente realizada. Um composto (II) pode ser reagido como é ou pode ser reagido após convertido no correspondente cloreto ácido ou éster ativo. Preferivelmente, a reação é realizada em um solvente adequado, na presença de um agente de condensação.

Como um agente de condensação, dicicloexilcarbodiimida, cloridreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida e similares podem ser usados. Se necessário, um reagnte tal como 1-hidroxibenzotriazol e N-hidroxisuccinimida, ou uma base, tal como trietilamina, N-metilamorfolina, e piridina, pode ser adicionada.

Uma temperatura de reação é 0 to 150 °C, preferivelmente temperatura ambiente a 70°C.

Como um solvente de reação, um solvente não-protônico pode ser largamente usado e tetraidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloreto de metileno, clorofórmio e similares são preferíveis.

Um tempo de reação é de alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 9 a 17 horas.

(Segunda etapa)

A presente etapa é uma reação para introduzir um grupo hidróxi protegido (OP^1) em um composto (IV), para produzir um composto (V). A reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação

de alcoxilação, que é geralmente realizada.

Por exemplo, um composto (V), em que P^1 é metila, pode ser sintetizado reagindo-se um composto (IV) com alcóxido metálico (p. ex.: metóxido de sódio).

Uma temperatura de reação é 0 a 200 °C, preferivelmente 80 a 120 °C.

Como um solvente de reação, álcool, dimetilformamida (DMF), e dimetil sulfóxido (DMSO) são exemplificados.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 5 a 10 horas.

(Terceira etapa)

A presente etapa é uma reação para proteger um grupo hidróxi de um composto (V), para produzir um composto (VI). A reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de proteger um grupo hidróxi, que é geralmente realizada. Por exemplo, utilizando-se diisopropil azodicarboxilato ou dietil azodicarboxilato, junto com um álcool e várias fosfinas, um composto (VI), em que P^2 é alquila, pode ser sintetizado.

Uma temperatura de reação é 0 to 100°C, preferivelmente 0°C à temperatura ambiente.

Como um solvente de reação, THF, tolueno, diclorometano e similares são exemplificados.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 3 horas.

(Quarta etapa)

A presente etapa é uma reação de oxidação de um átomo de nitrogênio de um composto (Vl) para produzir um composto (VII). A reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de oxidação empregando-se um agente de oxidação, que é geralmente realizada.

Uma temperatura de reação é 0 to 100°C, preferivelmente sob

esfriamento gelado à temperatura ambiente,

Como um solvente de reação, clorofórmio, cloreto de metileno, ácido acético e similares são exemplificados.

Exemplos de agente de oxidação incluem ácido metacloroperbenzóico, hidrogênio peróxido e similares. Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 to 5 horas.

(Quinta etapa)

A presente etapa é uma reação para hidroxilar um grupo metila de um composto (VII). Preferivelmente, após acetoxilação por uma reação com um anidrido acético (temperatura de reação: 0 to 150 °C, preferivelmente 120 a 140°C), isto pode ser hidrolisado (por ex.: tratamento com uma base (por ex.: hidróxido de metal alcalino)).

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 0,5 a 2 horas para acetoxilação, e 0,5 a 1 hora para hidrólise.(Sexta etapa)

A presente etapa é uma reação para oxidar um grupo hidróxi de um composto (VIII) para sintetizar um composto (IX).

Uma temperatura de reação é 0 a 150 °C, preferivelmente temperatura ambiente a 70 °C. Como um solvente de reação, clorofórmio e similares são exemplificados.

Como agente de oxidação, dimetil sulfóxido e similares são exemplificados.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 0,1 a 1 hora.

(Sétima etapa)

A presente etapa é uma reação para oxidar um grupo formila de um composto (IX), para sintetizar um composto (X). Uma temperatura de reação é 0 a 50°C, preferivelmente esfriamento gelado à temperatura ambiente.

Como um solvente de reação, um álcool e similares são exemplificados.

Como agente de oxidação, hidróxido de potássio e iodo são exemplificados. Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 0,5 a 3 horas.

(Oitava etapa)

A presente etapa é uma reação for desproteger uma parte OP^2 de um composto (X) para sintetizar um composto (Xl). A reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de desproteção de um grupo de proteção hidróxi, que é geralmente realizada.

Uma temperatura de reação é 0 a 150 °C, preferivelmente sob esfriamento gelado à temperatura ambiente.

Como um solvente de reação, acetonitrila, cloreto de metileno, THF e similares são exemplificados.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 3 horas.

(Nina etapa)

A presente etapa é uma reação for desproteger uma parte OP^1 de um composto (X1) para sintetizar um composto (I-A). A reação pode ser tratada preferivelmente com um ácido de Lewis (por ex.: um cloreto de alumínio).

Uma temperatura de reação é 0 a 150°C, preferivelmente 10 a 50°C.

Como um solvente de reação, cloreto de metileno, THF e similares são exemplificados.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 3 horas.

(Décima etapa)

A presente etapa é uma reação for desproteger uma parte éster

(COOP^3) de um composto (X) para sintetizar ácido carboxílico (XII). Preferivelmente, hidrólise com um álcali (por ex.: NaOH) pode ser realizada.

Uma temperatura de reação é 0 a 150 °C, preferivelmente 10 a 50°C.

Como um solvente de reação, metanol, água e similares são exemplificados.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente alguns minutos a 2 horas.

Ácido carboxílico (XII) pode ser convertido em vários derivados (p. ex., amida).

(Décima-primeira etapa)

A presente etapa é uma reação for reagir um composto (XII) com várias aminas para sintetizar um composto (XIII). A reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de amidação de ácido carboxílico que é geralmente realizada e, por exemplo, a reação pode ser realizada como na primeira etapa. Uma temperatura de reação é 0 a 150 °C, preferivelmente temperatura ambiente a 70°C.

Como um solvente de reação, um solvente não-protônico pode ser largamente usado, e tetraidrofurano (THF), 1, 4-dioxano, dimetilformamida (DMF), cloreto de metileno, clorofórmio e similares são preferíveis.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente alguns minutos a 3 horas.

Uma parte amida do composto resultante (XIII) pode ser ainda quimicamente modificada (por ex.: N-alquilação).

(Décima-segunda etapa)

A presente etapa é uma reação for deproteger as partes OP^1 e OP^2 de um composto (XIII) para sintetizar um composto (I-B). A reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de desproteção de

um grupo de proteção hidróxi que é geralmente realizada.

Por exemplo, quando cloridreto de piridina é usado. A temperatura de reação é 0 a 200°C, preferivelmente 150 a 180 °C.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 5 minutes.

(Décima-terceira etapa)

A presente etapa é uma reação para desproteger uma parte éster ($COOP^3$) de um composto (XI) para sintetizar ácido carboxílico (XIV). Preferivelmente, hidrólise com um álcali (por ex.: hidróxido de lítio) pode ser realizada.

Uma temperatura de reação é 0 a 150°C, preferivelmente 10 a 50°C.

Como um solvente de reação, metanol, água e similares são exemplificados.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente alguns minutos a 3 horas.

(Décima-quarta etapa)

A presente etapa é uma reação for desproteger uma parte OP^1 de um composto (XIV) para sintetizar um composto (I-C). A reação pode ser tratada preferivelmente com um ácido de Lewis (por ex.: tribrometo de boro).

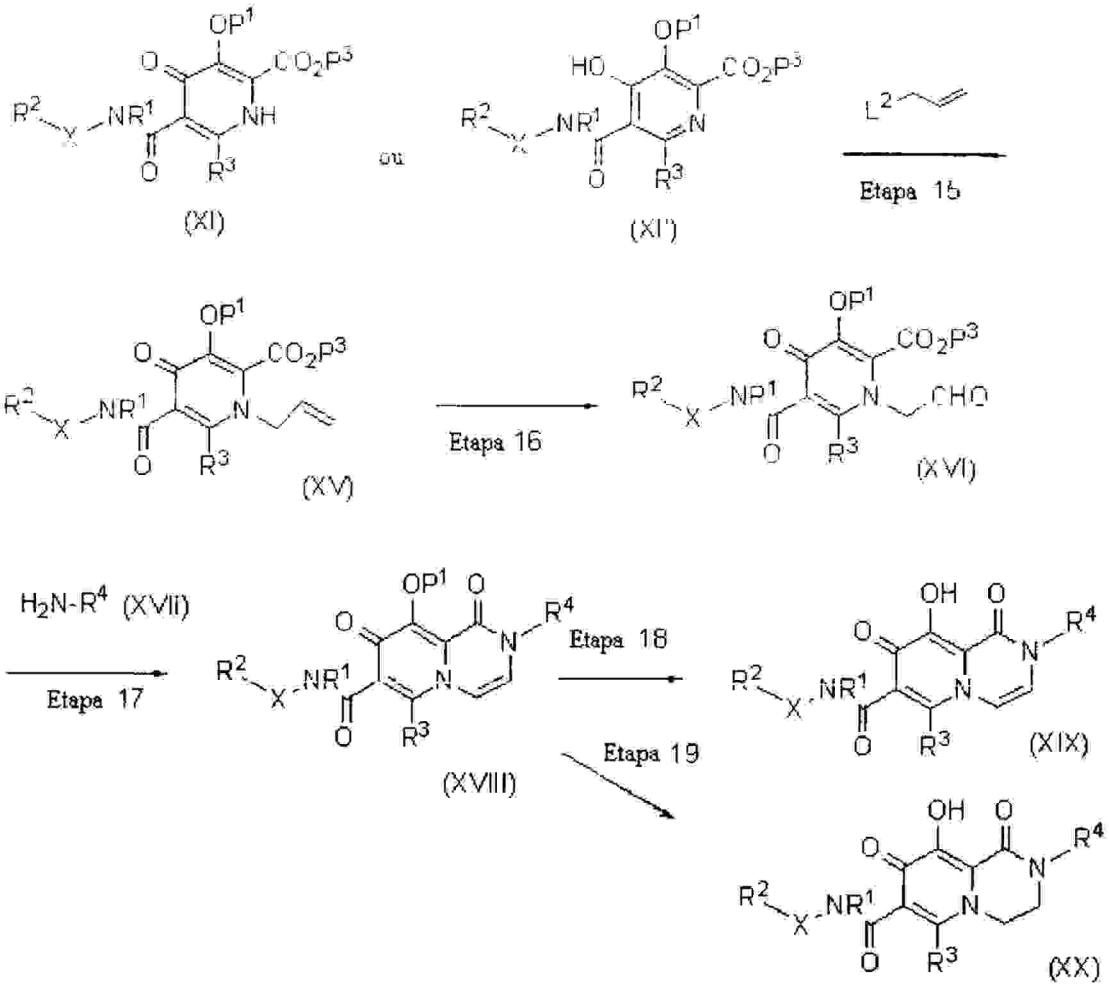
Uma temperatura de reação é 0 a 150°C, preferivelmente esfriamento gelado à temperatura ambiente.

Como um solvente de reação, diclorometano e similares são exemplificados. Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente alguns minutos a 5 horas.

O derivado de carbamoilpiridona monocíclica, obtido acima, é derivado em um composto bicíclico pelo seguinte método.

(Processo 1)

[Fórmula química 42]



em que R', X, R^2, P^1, P^3 e R^4 são como definidos acima, e L^2 é grupo de partida tal como halogêneo etc.)

(Décima-quinta etapa)

A presente etapa é uma reação para reagir o composto (XI) ou um composto (XI') que é um seu tautômero com um composto alila para sintetizar um composto (XV). Um composto (XI') pode ser sintetizado, por exemplo, de acordo com o método do Exemplo A-1.

A reação é realizada preferivelmente na presença de uma base (por ex.: carbonato de césio).

Uma temperatura de reação é 0 a 100 °C, preferivelmente 10 a 40°C.

Como um solvente de reação, dimetilformamida e similares são exemplificados.

Um tempo de reação é alguns minutos a algumas dezenas de

horas, preferivelmente 1 a 10 horas.

(Décima-sexta etapa)

A presente etapa é uma reação for oxidar um composto (XV) para sintetizar um composto (XVI). Como agente de oxidação, tetraóxido de ósmio e tetraóxido de ósmio de metal alcalino (p. ex., $K_2O_5O_4$) são exemplificados.

Uma temperatura de reação é 0 a 100 °C, preferivelmente 10 a 40 °C.

Como um solvente de reação, 1,4-dioxano, tetraidrofurano e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 5 horas.

(Décima-sétima etapa)

A presente etapa é uma reação for reagir um composto (XVI) com amina (XVII) para realizar condensação de desidratação para sintetizar um composto (XVIII).

Uma temperatura de reação é de 0 a 200 °C, preferivelmente 140 a 180 °C.

Como um solvente de reação, cloreto de metileno, acetonitrila e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 0,5 a 1,5 horas.

(Décima-oitava etapa)

A presente etapa é uma reação for desproteger um composto (XVIII) preferivelmente com um ácido para sintetizar um composto (XIX), e pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de desproteção convencional de um grupo hidróxio protegido.

Uma temperatura de reação é 0 a 200°C.

Como um ácido, cloridreto de piridina, ácido trifluoroacético e

similares são exemplificados.

Como um solvente de reação, o ácido e iodeto de trimetilsilila são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 15 minutes a 1 hora.

(Décima-nona etapa)

A presente etapa é uma reação para reduzir um composto (XVIII) para sintetizar um composto (XX).

Como um agente redutor, H_2/Pd - C e similares são exemplificados.

Uma temperatura de reação é 0 a 100 °C, preferivelmente 10 a 30 °C.

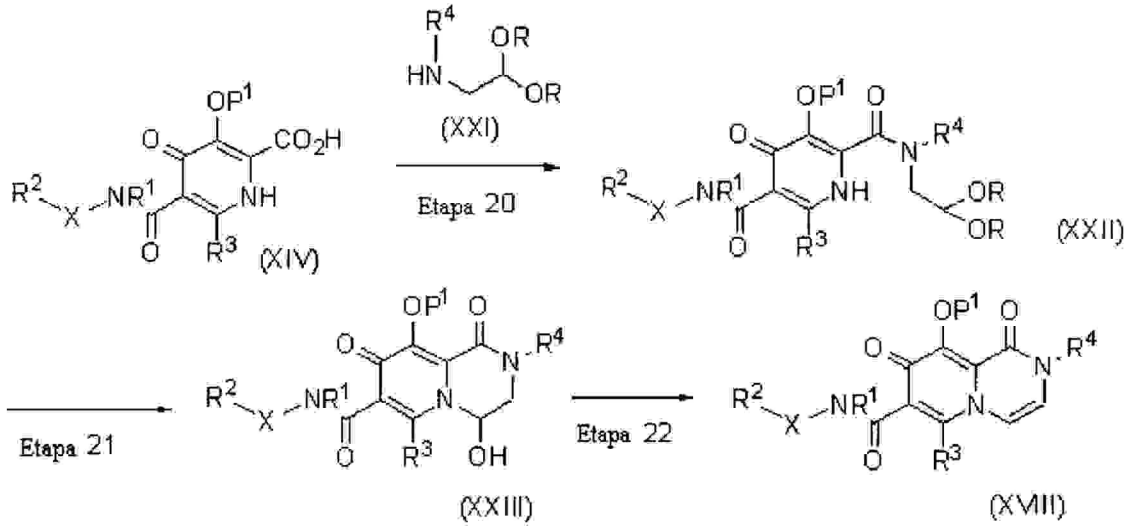
Como um solvente de reação, dimetilformamida, metanol, tetraidrofurano e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 5 a 20 horas.

(Processo 2)

O intermediário (XVIII) pode ser também sintetizado por um método mostrado abaixo.

[Fórmula química 43]



(Vigésima etapa)

A presente etapa é uma reação para reagir um composto (XIV) com um composto (XXI) para sintetizar um composto (XXII). A presente reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de amidação convencional.

Uma temperatura de reação é 0 a 100°C, preferivelmente 0 a 50°C. Como um solvente de reação, dimetilformamida, cloreto de metileno, tetraidrofurano e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 10 horas.

(Vigésima-primeira etapa)

A presente etapa é uma reação para reagir um composto (XXII) com um ácido para realizar desproteção e fechamento de anel intramolecular, para sintetizar um composto (XXIJI). A presente reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de desproteção convencional de de desproteger acetal.

Uma temperatura de reação é 0 a 100°C, preferivelmente temperatura ambiente a 80°C.

Como um solvente de reação, dioxano, tetraidrofurano e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 0,5 a 1 hora.

Como um ácido, ácido clorídrico, e ácido paratoluenossulfônico são exemplificados.

(Vígésima-segunda etapa)

A presente etapa é uma reação para desidratar um composto (XXIII) para sintetizar um composto (XXIV). A presente reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de desidratação convencional.

Uma temperatura de reação é 0 a 100°C, preferivelmente

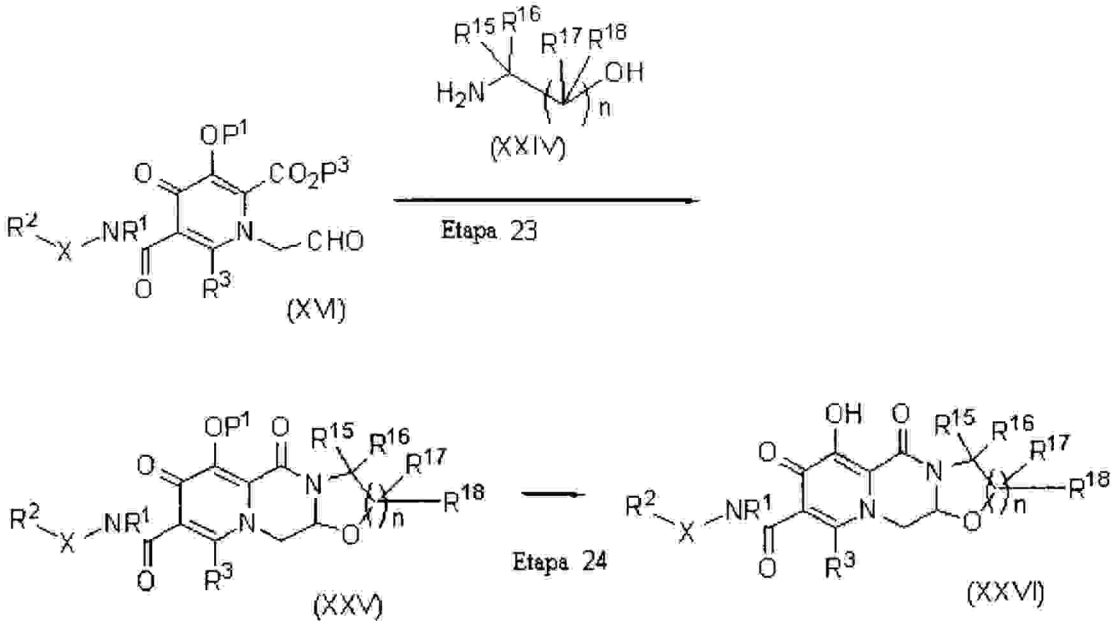
temperatura ambiente a 80°C.

Como um solvente de reação, acetonitrila, cloreto de metileno e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 5 horas,

(Processo 3)

[Fórmula química 44]



(Vigésima-terceira etapa)

A presente etapa é uma reação para reagir um composto (XVI) com amina (XXIV) para realizar condensação de desidratação para sintetizar um composto (XXV) de acordo com a etapa décima-sétima ou um método de sintetizar um composto 17-1. Preferivelmente, como um catalisador de reação, um ácido (p. ex., ácido acético) é adicionado e um aparelho de reação de microondas é usado.

Uma temperatura de reação é 0 a 200°C, preferivelmente 140 a 180°C.

Como um solvente de reação, cloreto de metileno, acetonitrila e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de

horas, preferivelmente 0,5 a 1,5 horas.

(Vigésima-quarta etapa)

A presente etapa é uma reação for desproteção de um composto (XXV) preferivelmente com um ácido para sintetizar um composto (XXVI) de acordo com a décima-oitava etapa, e pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de desproteção convencional de um grupo hidróxi protegido.

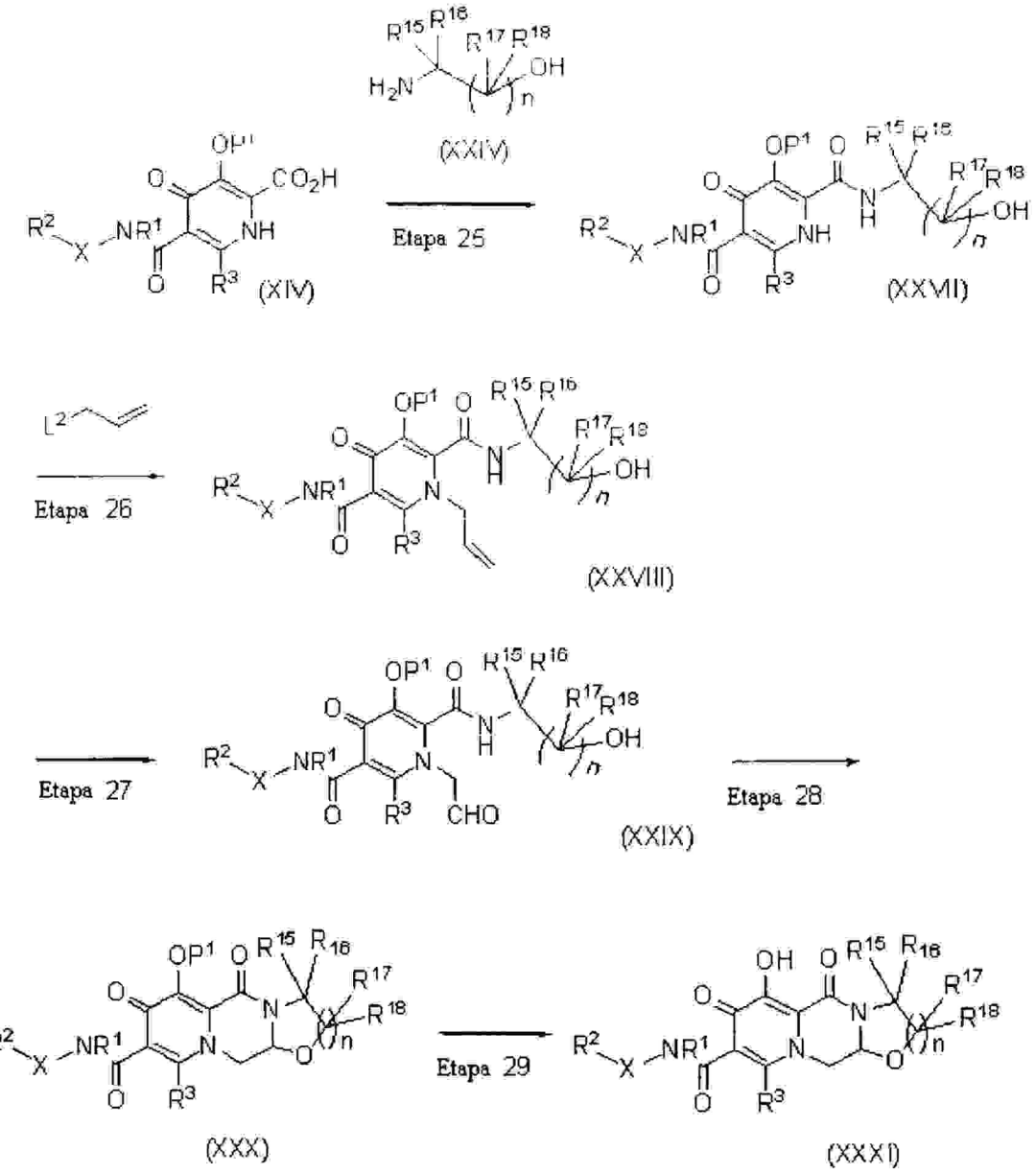
A temperatura de reação é 0 a 200 °C. Como um ácido, cloridreto de piridina, ácido trifluoroacético e similares são exemplificados.

Como um solvente de reação, os supracitados ácido e iodeto de trimetilsilila são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 15 minutes a 1 hora.

(Processo 4)

[Fórmula química 45]



(Vigésima-quinta etapa)

A presente etapa é uma reação para reagir um composto (XIV) com um composto (XXIV) para sintetizar um composto (XXVII) de acordo com a vigésima etapa.

A presente reação pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de amidação convencional.

Uma temperatura de reação é 0 a 100°C, preferivelmente 0 a 50°C.

Como um solvente de reação, dimetilformamida, cloreto de metileno, tetraidrofurano e similares são exemplificados. Um tempo de reação

são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 10 horas.

(Vigésima-sexta etapa)

A presente etapa é uma reação para reagir um composto (XXVII) ou um seu tautômero com um composto de alila, para sintetizar um composto (XXVIII) de acordo com a décima-sétima etapa.

Uma reação é realizada preferivelmente na presença de uma base (p. ex.: carbonato de césio).

Uma temperatura de reação é 0 a 100°C, preferivelmente 10 a 40°C.

Como um solvente de reação, dimetilformamida e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 10 horas.

(Vigésima-sétima etapa)

A presente etapa é uma reação for oxidar um composto (XXVIII) para sintetizar um composto (XXIX) de acordo com a décima-sexta etapa.

Como agente de oxidação, tetraóxido de ósmio e tetraóxido de ósmio de metal alcalino (por ex.: $K_2O_sO_4$) são exemplificados.

Uma temperatura de reação é 0 a 100°C, preferivelmente 30 a 40°C.

Como um solvente de reação 1,4-dioxano, tetraidrofurano e similares são exemplificados.

[0621] Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 1 a 5 horas.

(Vigésima-oitava etapa)

A presente etapa é uma reação para condensação de desidratação de um composto (XXX) de acordo com a décima-sétima etapa ou um método de sintetizar um composto 17-1. Preferivelmente, como um

catalisador de reação, um ácido (por ex.: ácido acético) é adicionado, e uma aparelho de reação de microondas é usado.

Uma temperatura de reação é 0 a 200°C, preferivelmente 140 a 180°C.

Como um solvente de reação, cloreto de metileno, acetonitrila e similares são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 0,5 a 1,5 horas.

(Vigésima-nona etapa)

A presente etapa é uma reação for desproteção de um composto (XXX) preferivelmente com um ácido para sintctizar um composto (XXXI) de acordo com à décima-oitava etapa, e pode ser realizada de acordo com a condição para uma reação de desproteção convencional de um grupo hidróxi protegido.

Uma temperatura de reação é 0 a 200°C. Como um ácido, cloridreto de piridina, ácido trifluoroacético e similares são exemplificados.

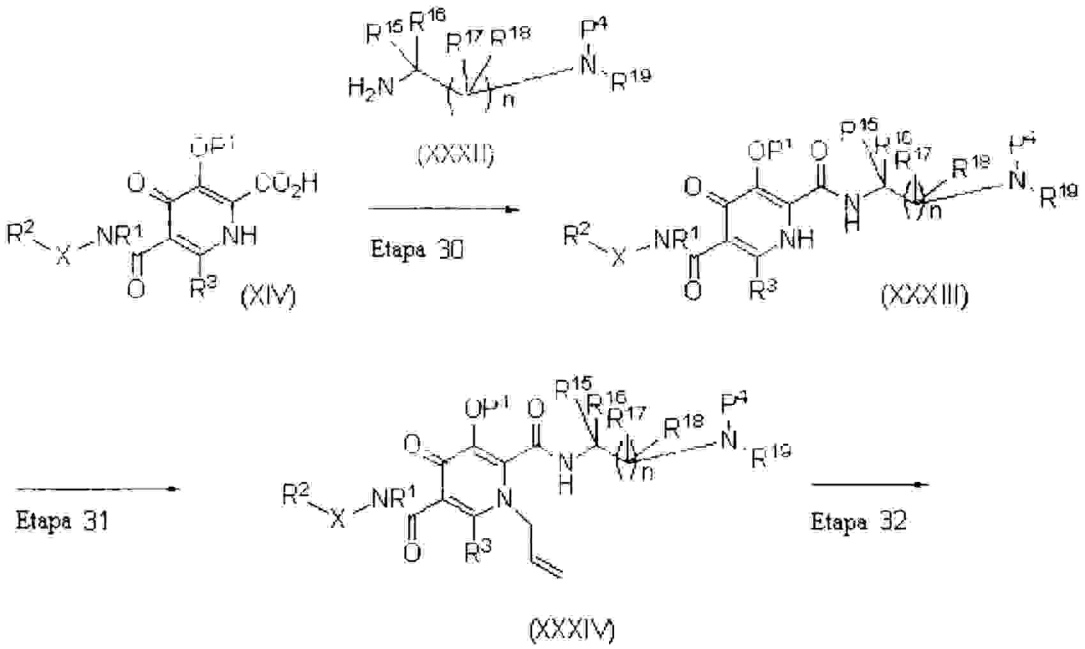
Como um solvente de reação, os supracitados ácido e iodeto de trimetilsilila são exemplificados.

Um tempo de reação são alguns minutos a algumas dezenas de horas, preferivelmente 15 minutes a 1 hora.

(Processo 5)

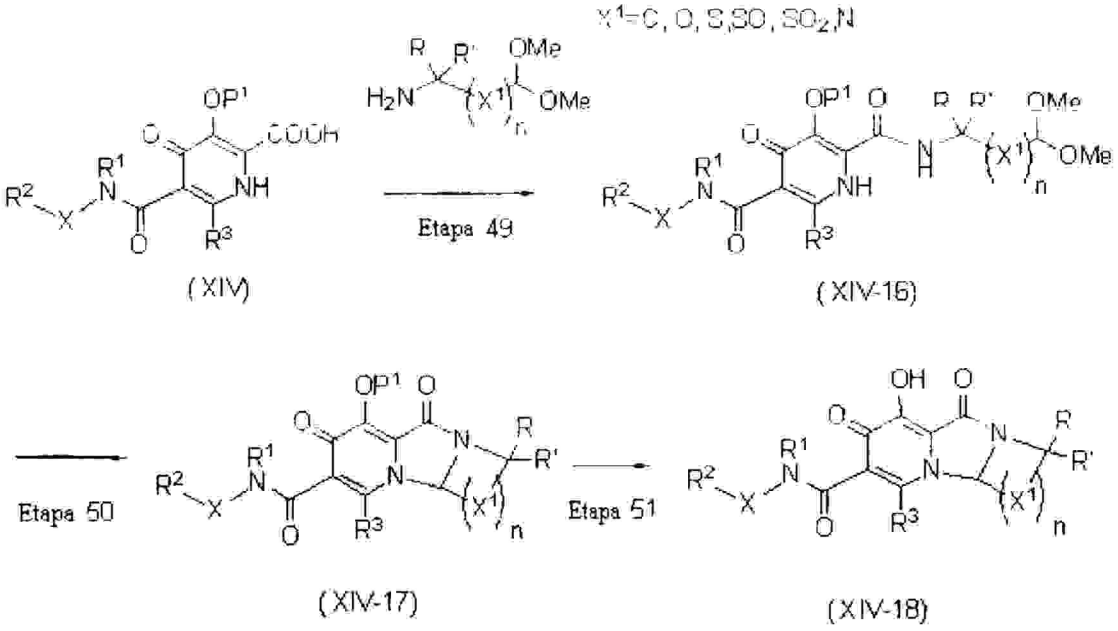
Um composto (1-3) em que Z é NR^{10} pode ser sintetizado de acordo com o seguinte esquema de reação, de acordo com o Processo 4.

[Fórmula química 46]



(Processo 10)

[Fórmula Química 51]



(XIV) (XIV-16) (XIV-17) (XIV-18)

(em que os respectivos símbolos são como definidos acima)

(Décima-nona etapa)

Um composto (XIV-16) é obtido reagindo-se um composto (XIV) com um reagente amina, de acordo com a trigésima-quinta etapa.

(Quinquagésima etapa)

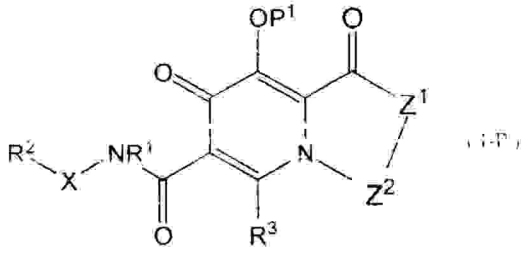
Um composto (XIV- 17) é obtido submetendo-se um composto (XIV-16) a uma reação de desproteção de acetal geral, de acordo com a quadragésima-quarta etapa.

(Quinquagésima primeira etapa)

Um composto (XIV-18) é obtido (formação do anel D) por desproteção de uma parte P^1 de um composto (XIV-14), de acordo com a trigésima-oitava etapa.

A presente invenção fornece ainda vários intermediários (I-P) mostrados abaixo e um processo para prepará-los, bem como um processo para preparar o composto (I) acima mencionado, compreendendo a desproteção do intermediário.

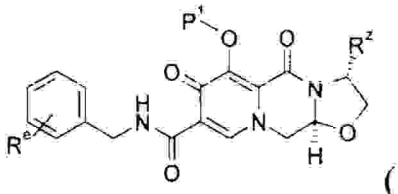
(Intermediários)



(I-P)

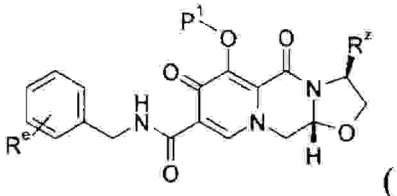
(P^1 é um grupo de proteção hidroxila; os outros símbolos são como definidos acima)

Compostos preferidos são mostrados abaixo. Cada P^1 é um grupo de proteção hidroxila, tal como C_{6-14}arilC_{1-8}alquila (por ex., benzila (=Bn)).



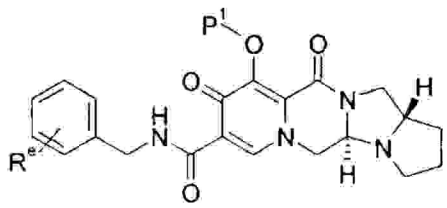
(I-20a)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; R^z é C_{1-8}alquila, C_{6-14}arilC_{1-8}alquila, C_{6-14}arila, ou alcóxi; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;



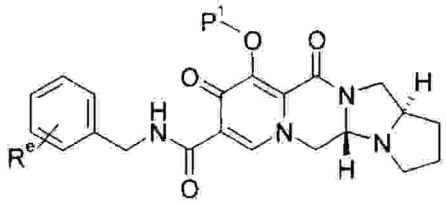
(I-20b)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; R^z é C_{1-8}alquila, C_{6-14}arilC_{1-8}alquila, C_{6-14}arila, ou alcóxi; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;



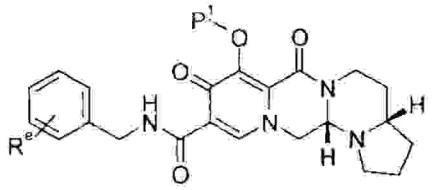
(I-21a)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;



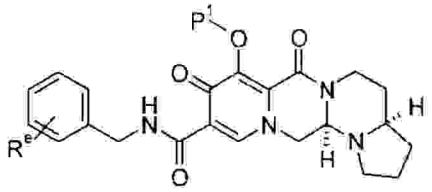
(I-21b)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;



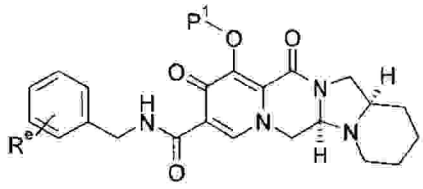
(I-22a)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;



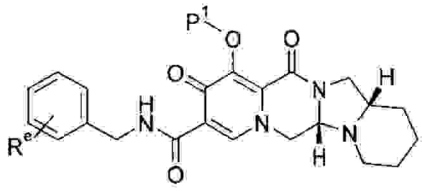
(I-22b)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;



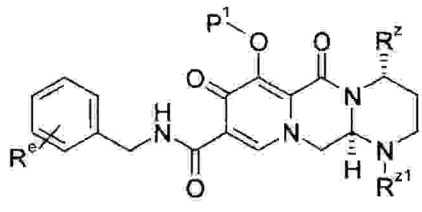
(I-23a)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;



(I-23b)

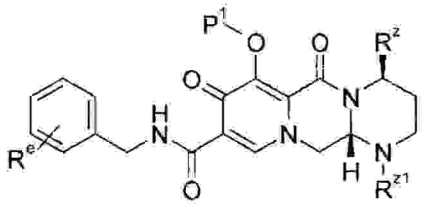
Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; e P^1 é C_{6-14}arilC_{1-8}alquila;



(I-24a)

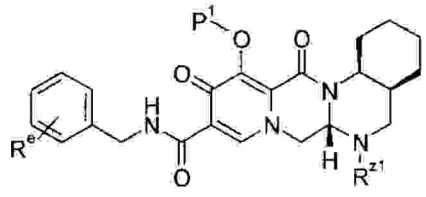
Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos; R^z é C_1-C_8alquila; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_1-C_8alquila

opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por –C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-C_8alquila.



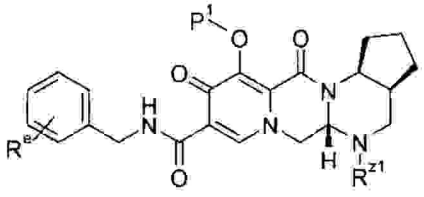
(I-24b)

Preferivelmente, em que R^5 é um ou dois halogêneos; R^z é C_1-C_8alquila; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por –C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-C_8alquila; e P^1 é C_{6-14}arilC_1-C_8alquila;



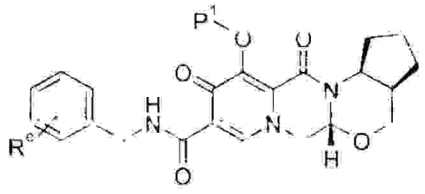
(I-25)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos, R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo, ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por –C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-C_8alquila; e P^1 é $C_{6-14}C_1$-C_8alquila;



(I-26)

Preferivelmente, em que R^e é um ou dois halogêneos, R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo, ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por –C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-C_8alquila; e P^1 é $C_{6-14}C_1$-C_8alquila;

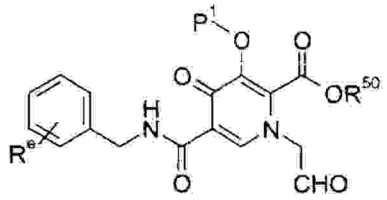


(I-27)

Preferivelmente, em que R^c é halogêneo; e P^1 é C_{6-14}arilC_1-C_8alquila;

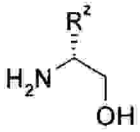
Os intermediários acima, compostos

(I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26), ou (I-27), podem ser preparados condensando-se um composto de fórmula:

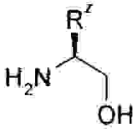


em que R^e é um ou dois halogêneos; e R^{50} é C_{1-8}alquila;

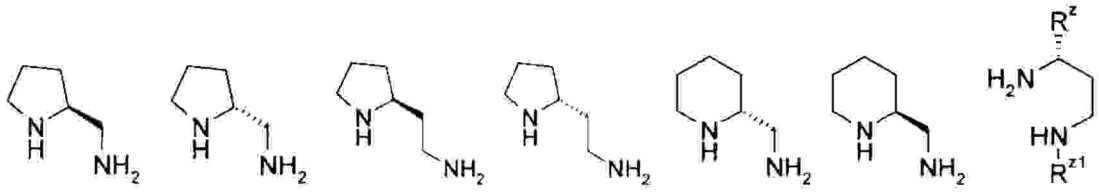
com cada amina mostrada abaixo, respectivamente:



em que R^z é C_{1-8}alquila, C6-14arilC_{1-8}alquila, C6-14arila, ou alcóxi;

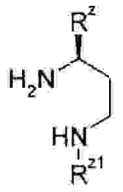


em que R^z é C_{1-8}alquila, C_{6-14}arilC_1-C_8alquila, C_{6-14}arila ou alcóxi;

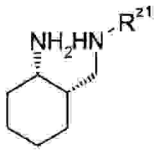


em que R^z C_1-C_8alquila; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_3-

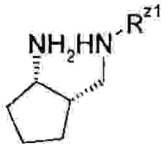
$_6$cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por -C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-$_8$alquila;



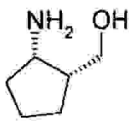
em que R^z C_1-C_8alquila; R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_3-$_6$cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por -C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-$_8$alquila;



em que R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por –C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-C_8alquila;



em que R^{z1} é hidrogênio, C_{3-6}cicloalquila, heterociclo ou C_1-C_8alquila opcionalmente substituída por hidróxi, C_{3-6}cicloalquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, C_{6-14}arila ou amino, em que dito amino pode ser opcionalmente substituído por –C(O)C_1-C_8alquila ou C_1-C_8alquila;



A condição para a condensação acima é ilustrada abaixo, por exemplo.

Exemplos do solvente incluem halocarbonos, tais como diclorometano, dicloroetano e ácido acético.

A temperatura de reação é preferivelmente, 0 a 200 °C, mais preferivelmente, 50 a 170°C.

O tempo de reação é usualmente diversos minutos a diversas horas.

Os intermediários acima, (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26), ou (I-27) podem ser desprotegidos para fornecer cada composto desprotegido correspondente, em que P^1 é hidrogênio, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, que são abrangidos dentro do escopo do composto (I) da presente invenção.

Além disso, o presente composto obtido acima pode ainda ser quimicamente modificado para sintetizar outro composto. Além disso, quando há um grupo funcional reativo (p. ex.: OH, COOH, NH_2) em uma parte da cadeia lateral etc. na reação acima, o grupo pode ser protegido antes da reação e pode ser desprotegido após a reação, se desejado.

O presente composto é útil, por exemplo, como um medicamento, tal como um medicamento anti-vírus. O presente composto tem uma ação inibitória notável sobre a integrase de um vírus. Portanto, pode-se esperar que o presente composto tenha efeito preventivo ou terapêutico para várias doenças derivadas de um vírus que produza pelo menos integrase e seja cultivado na infecção de uma célula animal e seja útil como um agente inibidor da integrase para retrovírus (p. ex., HIV-I, HIV-2, HTLV- 1, SIV, FIV etc.), e seja útil como um medicamento anti-HIV etc.

Além disso, o presente composto pode ser usado em terapia de uso conjunto combinando-se um medicamento anti-HIV, tendo diferente mecanismo de ação, tal como um inibidor da transcriptase inversa e/ou um agente inibitor da protease. Particularmente, um inibidor da integrase não é atualmente comercializado e é útil para uso em terapia de uso associado,

combinando-se o presente composto com um inibidor da transcriptase inversa e/ou um inibidor da protease.

Ademais, o uso acima inclui não somente o emprego como uma mistura médica para anti-HIV, mas também uso como um agente de utilização associada para aumentar a atividade anti-HIV de outro medicamento anti-HIV, tal como terapia de coquetel.

Além disso, o presente composto pode ser usado a fim de evitar infecção por um vetor de retrovírus por espalhamento dentro de um tecido que não um tecido objetivo, no uso de um vetor de retrovirus baseado em HIV ou MLV no campo de terapia genética. Particularmente, quando uma célula é infectada com um vetor in vitro e a célula é retornada para dentro de um corpo, se o presente composto for administrado antecipadamente, infecção extra pode ser evitada em um corpo.

O presente composto pode ser administrado oral ou parenteralmente. No caso de administração oral, o presente composto pode ser também usado como uma preparação convencional, por exemplo, como qualquer forma de dosagem de um agente sólido, tal como tabletes, pós, grânulos, cápsulas e similares; um agente aquoso; uma suspensão oleosa; ou um agente líquido, tal como xarope e elixir. No caso de administração parenteral, o presente composto pode ser usado como uma suspensão aquosa ou oleosa injetável ou um uma gota nasal. Em sua preparação, excipientes convencionais, aglutinantes, lubrificantes, solventes aquosos, solventes oleosos, emulsificantes, agentes de suspensão, preservativos, estabilizantes e similares podem ser arbitrariamente usados. Como um medicamento anti-HIV, particularmente um agente oral é preferível. Uma preparaçãod a presente invenção é preparada combinando-se (p. ex., misturando-se) uma quantidade terapeuticamente eficaz do presente composto com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Uma dose da presente invenção é diferente, dependendo de um

método de administração, idade, peso e condição do paciente e da espécie de doença e, usualmente, no caso de administração oral, cerca de 0,05 mg a 3000 mg, preferivelmente cerca de 0,1 mg a 1000 mg podem ser administrados por adulto por dia, se necessário, dividindo-se a dose. Além disso, no caso de administração parenteral, cerca de 0,01 mg a 1000 mg, preferivelmente cerca de 0,05 mg a 500 mg são administrados por adulto por dia.

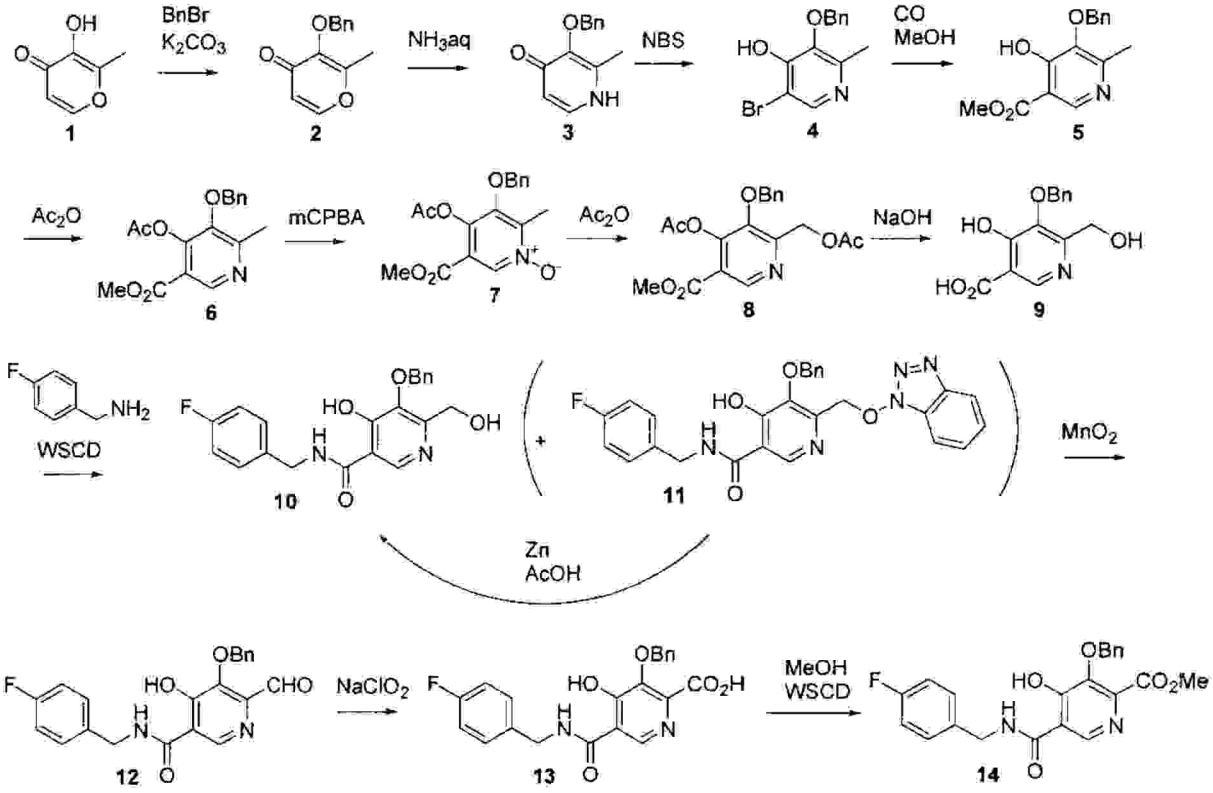
Exemplos são mostrados abaixo.

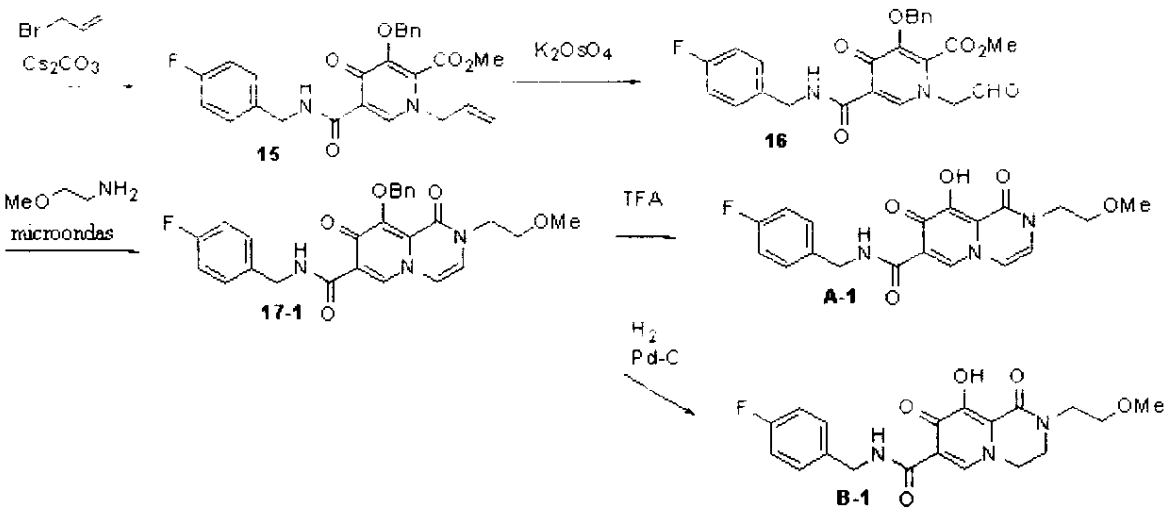
Exemplo A-1)

4-fluoro-benzilamida do ácido 9-hidróxi-2-2-metóxi-etil)-1,8-dioxo-1,8-diidro-2H-pirid[1,2-a]pirazino-7-carboxílico

4-fluoro-benzilamida do ácido 9-Hidróxi-2-(2-metóxi-etil)-1,8-dioxo-1,3,4,8-tetraídro-2H-pirid[1,2-a]pirazino-7-carboxílico

[Fórmula química 52]





1) Maltol 1 (189 g, 1,5 mol) foi dissolvido em dimetilformamida (1890 ml) e brometo de benzila (184 ml, 1,5 mol) foi adicionado. Após a solução ter sido agitada a 80°C por 15 minutos, carbonato de potássio (228 g, 1,65 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1 hora. Após a solução de reação ter sido esfriada à temperatura ambiente, um sal inorgânico foi filtrado e o filtrado foi destilado sob pressão reduzida. Ao sal inorgânico novamente precipitado foi adicionado tetra-hidrofurano (1000 ml), este foi filtrado e o filtrado foi destilado sob pressão reduzida para obter-se o produto bruto (329 g > 100%) de 3-benzilóxi-2-metil-piran-4-ona 2 como um óleo marrom.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,09 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,36 (1H, d, J= 5,6Hz), 7,29-7,4l(5H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,6Hz).

2) O composto 2 (162,2 g, 750 mmol) foi dissolvido em etanol (487ml), e amônia aquosa (28%, 974 ml) e uma solução de hidróxido de sódio 6N (150 ml, 900 mmol) foi adicionada. Após a solução de reação ter sido agitada a 90°C por 1 hora, esta foi esfriada sob esfriamento com gelo e cloreto de amônio (58 g, 1080 mmol) foi adicionado. À solução de reação foi adicionado clorofórmio, este foi extraído e a camada orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa e secada com sulfato de

sódio anidro. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, isopropil álcool e dietil éter foram adicionados ao resíduo e cristais precipitados foram filtrados para obter-se 3-benziloxi-2-metil-1H-piridina-4-one 3 (69,1g, 43%) como um cristal amarelo pálido.

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

3) O composto 3 acima (129 g, 599 mmol) foi suspenso em acetonitrila (1300 ml), e imida do ácido N-bromossuccínico (117 g, 1,659 mmol) foi adicionada, seguido por agitação em temperatura ambiente por 90 minutos. Os cristais precipitados foram filtrados e lavados com acetonitrila e dietil éter para obter-se 3-benziloxi-5-bromo-2-metil-piridina-4-ol 4 (154 g, 88%) como um cristal incolor.

NMR (DMSO-$_{d6}$) δ: 2,06 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,32-7,42 (5H, m), 8, 03 (1H, d, J=5,5Hz), 11,82 (1H, brs).

4) Em uma solução do composto 4 (88 g, 300 mmol), acetato de paládio (13,4 g, 60 mmol) e 1,3-bis(difenilfosfino)propano (30,8 g, 516 mmol) in dimetilformamida (660 ml) foram adicionados metanol (264 ml) e trietilamina (210 ml, 1,5mol) em temperatura ambiente. O interior de um vaso de reação foi substituído por monóxido de carbono e o material foi agitado em temperatura ambiente por 30 minutos e agitado a 80 graus por 18 horas. Um vaso em que acetato de etila (1500 ml), uma solução de cloreto de amônio saturada aquosa (1500 ml) e água (1500 ml) tinham sido adicionados foi agitado sob esfriamento com gelo e a solução de reação foi adicionada. Os precipitados foram filtrados e lavados com água (300 ml), acetato de etila (300 ml) e dietil éter (300 ml) para obter-se metil éster do ácido 5-benziloxi-4-hidróxi-6-metil-nicotínico 5 (44,9 g, 55%) como um cristal incolor.

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

5) Após uma solução do composto 5 (19,1 g, 70 mmol) em

anidrido acético (134 ml) ter sido agitada a 130 °C por 40 minutos, o solvente foi destilado sob pressão reduzida para obter-se metil éster do ácido 4-acetóxi-5-benziloxi-6-metil-nicotínico 6 (19,9 g, 90%) como um cristal colorido cor de carne.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,29 (3H, s), 2, 52 (3H, s), 3, 89 (3H, s), 4, 98 (2H, s), 7, 36-7,41 (5H, m), 8,85 (1H, s).

6) Em uma solução do composto 6 (46,2 g, 147 mmol) em clorofórmio (370 ml) foi adicionado ácido metacloroperbenzóico (65%) (42,8 g, 161 mmol) em porções sob esfriamento com gelo e agitados em temperatura ambiente por 90 minutos. À solução de reação foi adicionada uma solução de carbonato de potássio 10% aquosa e esta foi agitada por 10 minutos, seguido por extração com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com uma solução de carbonato de potássio 10% aquosa, uma solução de cloreto de amônio saturada aquosa e uma solução de cloreto de sódio saturada aquosa e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com diisopropil éter para obter-se metil éster do ácido 4-acetóxi-5-benzilóxi-6-metil-1-óxi-nicotínico 7 (42,6 g, 87%) como um cristal incolor.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,30 (3H, 6), 2,41 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,37-7,39 (5H, m), 8,70 (1H, s).

7) Em anidrido acético (500 ml), que tinha sido aquecido para agitar a 130 °C foi adicionado o composto 7 (42,6 g, 129 mmol) durante 2 minutos, e agitado por 20 minutos. O solvente foi destilado sob pressão reduzida para obter-se metil éster do ácido 4-acetóxi-6-acetoximetil-5-benzilóxi-nicotínico 8 (49,6 g, >100%) como um óleo preto.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,10 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,07 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,35-7,41 (5H, m), 8,94 (1H, s).

8) Em uma solução do composto 8 (46,8 g, 125 mmol) em metanol (140 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio aquosa

2N (376 ml) sob esfriamento com gelo e isto foi agitado a 50 °C por 40 minutos. À solução de reação foram adicionados dietil éter e ácido clorídrico 2N sob esfriamento com gelo e cristais precipitados foram filtrados. Os cristais resultantes foram lavados com água e dietil éter para obter-se ácido 5-benzilóxi-4-hidróxi-6-hidroximetil-nicotínico ácido 9 (23,3 g, 68%) como um cristal incolor.

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

9) Em uma solução do composto 9 (131 g, 475 mmol), cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (219 g, 1140 mmol) e 1-hidróxibenzotriazol (128 g, 950 mmol) in dimetilformamida (1300 ml) foi adicionada 4-fluorobenzilamina (109 ml, 950 mmol), e isto was agitado a 80°C por 1,5 horas. Após a solução de reação ter sido esfriada à temperatura ambiente, ácido clorídrico foi adicionado, seguido por extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de carbonato de potássio aquosa, uma solução de cloreto de amônio saturada aquosa e uma solução de cloreto de sódio aquosa e secado com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado sob pressão reduzida para obter-se uma mistura (175 g) de 10 e 11. A mistura resultante foi dissolvida em ácido acético (1050 ml) e água (1050 ml) e zinco (31,1 g, 475 mmol) foram adicionados, seguido por aquecimento ao refluxo por 1 hora. Após a solução de reação ter sido esfriada à temperatura ambiente, uma solução de carbonato de potássio 10% aquosa foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. O extrato foi lavado com uma solução de cloreto de amônio saturada aquosa e uma solução de cloreto de sódio saturada aquosa e secada com sulfato de sódio anidro. Após o solvente ter sido destilado sob pressão reduzida, este foi lavado com dietil éter para obter-se amida do ácido 5-benzilóxi-N-(4-fluoro-benzil)-4-hidróxi-6-hidroximetil-nicotínico 10 (107 g, 59%) como um cristal incolor.NMR

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

10) Após bióxido de manganês (49 g) ter sido adicionado a uma suspensão do composto 10 (9,8 g, 25,6 mmol) em clorofórmio (490 ml), a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após a solução de reação ter sido agitada a 60 °C por 20 minutos, filtragem por Celite foi realizada e esta foi lavada com clorofórmio aquecido a 50 °C. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida para obter-se amida do ácido 5-benzilóxi-N-(4-fluoro-benzil)-6-formil-4-hidróxi-nicotínico 12 (8,2 g, 84%) como um cristal amarelo pálido.

NMR (DMSOd_6) δ: 4,53 (2H, d, J=5,8Hz), 5,38 (2H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,35-7,46 (7H, m), 8,33 (1H, s), 9,90 (1H, s), 10,35 (1H, t, J=5,8Hz), 12,49 (1H, brs).

11) Em uma solução aquosa (105 ml) de clorito de sódio (7,13 g, 78,8 mmol), e ácido sulfâmico (7,65 g, 78,8 mmol) foi adicionada uma uma solução do composto 12 (15, 0 g, 39,4 mmol) em tetraidrofurano (630 ml) sob esfriamento com gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente for 1 hora. Após água (2500 ml) ter sido adicionada à solução de reação, cristais precipitados foram filtrados. Lavagem com dietil éter propiciou 3-benzilóxi-5-(4-fluoro-benzilcarbamoil)-4-hidróxi-piridina-2-ácido carboxílico 13 (14,0 g, 90%) como um cristal incolor.

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

12) Uma solução do composto 13 (198 mg, 0,500 mmol), cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,600 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (81 mg, 0,600 mmol) in dimetilformamida (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente for 1,5 horas. Em seguida, metanol (3ml) e trietilamina (353 µl, 1,10 mmol) foram adicionados e a mistura foi

aquecida ao refluxo por 1,5 horas. A solução de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa, uma solução de ácido cítrico 10% aquosa e uma solução de cloreto de sódio saturada aquosa e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com dietil éter para obter-se metil éster do ácido 3-benzilóxi-5-(4-fluoro-brnzilcarbamoil)-4-hidróxi-piridino-2-carboxílico 14 (141 mg, 69%) como um cristal incolor.

NMR (DMSO-d_6) δ: 3,85 (3H, s), 4,52 (2H, d, J=6,0Hz), 5,15 (2H, s), 7,13-7,2l (2H, m), 7,31-7,47 (7H, m), 8,33 (1H, s), 10,41(1H, t, J=6,0Hz), 12,59 (1H, brs).

13) Após 3-bromopropeno (2,15 ml, 24,8 mmol) ter sido adicionado a uma solução do composto 14 (6,79 g, 16,5 mmol), e carbonato de césio (8, 09 g, 24,8 mmol) em dimetilformamida (54 ml), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4,5 horas. À reação de solução foi adicionada uma solução de cloreto de amônio aquosa e esta foi extraída com acetato de etila, lavada com água e uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com dietil éter, para obter-se metil éster do ácido 1-alil-3-benzilóxi-5-(4-fluoro-benzilcarbamoil)-4-oxo-1,4-diidro-piridin-2-carbóxi 15 (6,15 g, 83%) como um cristal incolor.

NMR ($CDCl_3$) δ = 3,76 (3H, s), 4,54 (2H, d, J=6,0Hz), 4, 60 (2H, d, J=6,0Hz), 5,20-5,37 (2H, m), 5,25 (2H, s), 5,80-5,93 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 7,31-7,35 (7H, m), 8,45(1H, s), 10,41(1H, m).

14) Em uma solução do composto 15 (7,6 g, 16,9 mmol) em 1, 4-dioxano (228 ml) foi adicionada uma solução aquosa (38 ml) de diidrato de osmato de potássio (372 mg, 1,01 mmol), e metaperiodato de sódio (14,5 g, 67,6 mmol) foi ainda adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente por 2 horas. A solução de reação foi adicionada a em um recipiente em que acetato de etila (300 ml) e água (300 ml) tinham sido adicionados,

enquanto agitando. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução de sulfito hidrogenado de sódio 5% aquosa e uma solução de cloreto de sódio saturada aquosa, e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com dietil éter para obter-se metil éster do ácido 3-bonzilóxi-5-(4-fluoro-benzilcarbamooil)-4-oxo-1-(2-oxo-etil)-1,4-diidro-piridina-2-carboxílico 16 (5,39 g, 71%) como um cristal incolor. NMR ($CDCl_3$) δ: 3,74 (3H, s), 4,60 (2H, d, J=5,9Hz), 4,87 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,40 (7H, m), 8,39 (l H, s), 9,58 (1H, s), 10,38 (1H, s).

15) Em uma solução do composto 16 (400 mg, 0,884 mmol) em cloreto de metileno (12 ml) foram adicionados 2-metoxietilamina (77 ul, 0,884 mmol) e ácido acético (18 ul), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Em seguida, a reação foi realizada a 140 °C por 30 minutos em um aparelho de reação de microondas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, o resíduo foi submetido a a cromatografia de coluna de gel de sílica, e as frações eluindo com tolueno-acetona foram concentradas sob pressão reduzida para obter-se 4-fluro-benzilamida do ácido 9-benzilóxi-2-(2-metil-etil)-1, 8-dioxo-1,8-diidro-2H-pirid[l,2-a]pirazino-7-carboxílico 17-1 (226 mg, 54%) como um sólido amarelo.

NMR ($CDCl_3$) δ: 3,35 (3H, s), 3,65 (2H, t, J=5,1Hz), 3,97 (2H, t, J=4,5Hz), 4,63 (2H, d, J=5,7Hz), 5,28 (2H, s), 6,56 (2H, m), 7, 0l (2H, t, J=8,7Hz), 7,38-7,30 (511, m), 7,65 (2H, d, J=6,6Hz), 10,63 (1H, s).

16) Ao composto 17-1 (140 mg, 0,293 mmol) foi adicionado ácido trifluoroacético (1,4 ml) sob esfriamento com gelo, e a mistura foi agitada at 0 °C por 5 minutos e, em seguida, em temperatura ambiente por 1,5 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e este foi diluído com clorofórmio, e adicionado água gelada. Este foi lavado com uma solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa, uma solução de ácido cítrico 10% aquosa e água, e secada com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado

sob pressão reduzida, e o resíduo foi recristalizado com cloreto de metileno-etanol para obter-se o Exemplo A-1 (89 mg, 79%) como um cristal amarelo, ponto de fusão: 223-224 °C

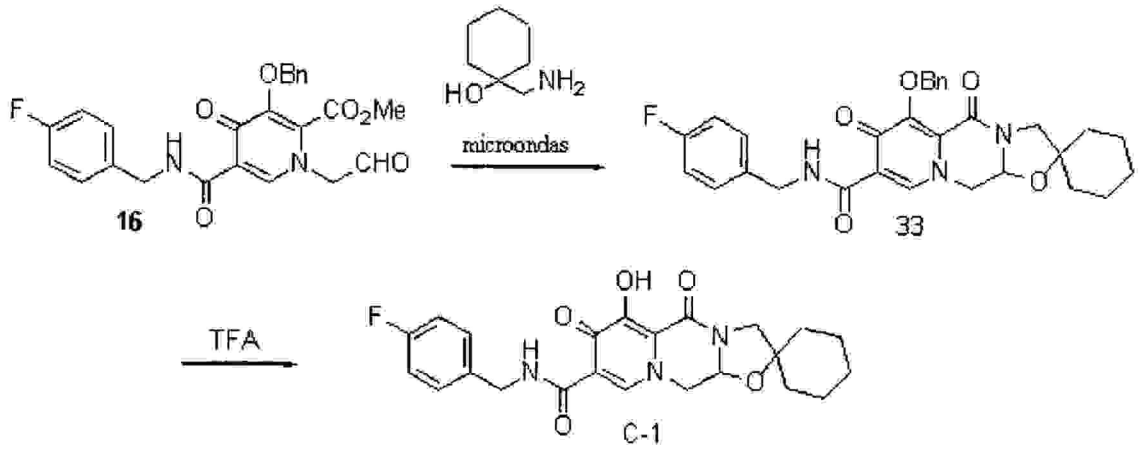
NMR (DMSO-d_6) δ: 3,25 (3H, s), 3,58 (2H, t, J=5,4Hz), 3,92 (2H, t, J=5,1Hz), 4,53 (2H, d, J=5,7Hz), 6,87 (1 H, d, 6,3Hz), 7,14 (2H, t, J=9,0Hz), 7,33-7,38 (2H, m), 7,470 H, d, J=6,0Hz), 8,77 (1H, s), 10,56 (1H, t, J=6,0Hz), 12,00 (1H, brs).

17) O composto 17-1 (157 mg, 0,329 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida (18 ml) e metanol (1 ml), 10% pó de paládio-carbono (31 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas sob a atmosfera de hidrogênio. A solução de reação foi filtrada com Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio, este foi filtrado com Celite novamente, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado com cloreto de metileno-metanol para obter-se o Exemplo B-1 (66 mg, 52%) como um cristal marrom, ponto de fusão: 197-199 °C

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

Example C-1

[Fórmula química 55]



1) Um composto 33 foi sintetizado usando-se, 1-aminometilciclopentanol hidroxietilamina de acordo com um método de sintetizar um composto 17-J.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,30-1,80 (10H, m), 3,47 (1 H, d, J=11,4Hz), 3,61 (1H, d, J=[1,4Hz), 3,80-3,95 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J=14,7, 3,0Hz), 4,60 (2H, d, J=5,7Hz), 5,17-5,23 (2H, m), 5,39 (1H, d, J=9,9Hz), 6,95-7,10 (2H, m), 7,20-7,40 (5H, m), 7,58 (2H, d, J=7,2Hz), 8,41 (1H, s), 10,40 (H, s).

2) Um composto 33-2 foi sintetizado usando-se, 1 hidroxietilamina de acordo com um método similar.

(Composto 33-2)

4-fluorobenzilamida do ácido 5-Benziloxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexaídro-1-oxa-3a,8a-diaza-ciclopenta[b]naftaleno-7-carboxílico

1H-NMR (DMSO-d_6) 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), 4,46-4,66 (2H, m), 4,85 (1H, dd, J=12,3, 3,5Hz), 5,40 (1H, d, J=10,2Hz), 6,18 (1H, d, J=10,2Hz), 5,28 (1H, dd, J=10,2, 3,2Hz), 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) Exemplo C-1 foi sintetizado usando-se um composto 33, de acordo com o método do Exemplo sintetizante A-I.

Ponto de fusão: >300°C

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1,10-1,60 (10H, m), 3,25 (1H, d, J=11,4Hz), 3,37 (1H, d, J=11,4Hz), 3, 76 (1H, t, J=10,5Hz), 4,30 (2H, d, J=5,8Hz), 4,66 (1H, dd, J=12,2, 3,8Hz), 5,22 (1H, dd, J=3,8, 10, 4Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 710-7,15 (2H, m), 8,25 (1H, s), 10,10 (1H, brs), 11,32 (1H, brs).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando-se método similar.

Example C-2)

4-fluorobenzilamida do ácido 5-Hidróxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexaídro-1-oxa-3a,8a-diaza-ciclopenta[b]naftaleno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 272-274 °C

1H-NMR (DMSO-d_6) 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=7,2Hz), 4, 92 (1H, dd, J=12 3, 12 3Hz), 5,27 (1H, dd, J=3,6, 9,9Hz), 7,11-7 26 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 8,49 (1H, s), 10,32 (1H, t, J=5,6Hz), 11,53 (1H, s).

Exemplo C-3)

4-fluorobenzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diazaantraceno-7-carboxílico

ponto de fusão 259 °C

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1,60-1,67 (1H, m), 1,72-1,85 (1H, m), 3,25 (1H, td,J=12,8, 3,5Hz), 3,86-3,93 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J=11,4, 4,2Hz), 4,44-4,57 (5H, m), 5,28 (1H, t, J=3,8Hz), 7,13-7,1 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,51 (1H,s), 10,36 (1H, t, J=6,0Hz), 12,47 (1H,s).

Exemplo C-4)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-isopropil-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexaídro-1H-3,3a,8a-triaza-ciclopenta[b]naftaleno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 232-234°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,03 (3H, d, 6,6Hz), 1,14 (3H, d, 6,6Hz), 2,79-3,66 (5H, m), 3,82 (1H, t, 10,8Hz), 4,51 (3H, m), 4,90 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,34 (2H, m), 8,45 (1H, s), 10,39 (1H, t, 5,4Hz), 11,60 (1H,s).

Exemplo C-5)

4-fluro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexaídro-1H-1,3a,8a-triaza-ciclopenta[b]naftaleno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 256-258 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 3,00-3,55 (5H, m), 3,96 (1H, t, 11,4Hz), 4,52 (2H, d, 11,7Hz), 4,76 (2H, m), 7,16 (2H, 6, 8,7Hz), 7,35 (2H, m), 8,48

(1H, s), 10,42 (1H, t, 5,4Hz.), 11,91 (3 H, s).

Exemplo C-6)

4-fluorobenzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-ociaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carbóxilico

Ponto de fusão: 255°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,60 (1H, s), 2,75-3,16 (4H, m), 4,52 (2H, d, 6,0Hz), 4,13-4,68 (4H, m), 7,16 (2H, 9,0Hz, t), 7,34 (2H, m), 10,42 (1H, s), 10,44 (1H, 6,0Hz, t) 12,81 (1H, s).

Exemplo C-7)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(2-Dietilamino-etil)-5-hidróxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexaídro-1H-1,3a,8a-triaza-ciclopenta[b]naftaleno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 186-187 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,97 (6H, t, 7,2Hz), 2,42-2,91 (10H, m), 3,44-3,87 (5H, m), 4,23 (1H, m), 4,51 (2H, d, 5,7Hz), 5,00 (1H, m), 7,16 (2H, t, 9,0Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,43 (3 H, s), 10,39 (1H, t, 5,7Hz), 11,81 (1H, s)

Exemplo C-8) 4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Hidróxi-2,11-dioxo-2,5,5a,7,8,9,10,11-octaídro-6-oxa-4a,10a-diaza-cicloeptanaftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão 242-244 °C

NMR (DMSO-d_6) 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 (1 H, m), 4,52 (2H, d, 6,3Hz), 4,58-4,63 (1H, m), 5,34 (1H, brs), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,39 (3H, brs), 12,14 (1H, s).

Exemplo C-9)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(2-hidróxi-etil)-6,-10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-3,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

NMR (DMSO-d_6) 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, 9,0Hz), 7,33-7,38 (2H, m),

8,52 (1H, s), 10,43 (1H, brs), 12,57 (1H, s).

Exemplo C-10)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Hidróxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 256°C

NMR (DMSOd_6) δ: 1,47-3,77 (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=6,0Hz), 7,15 (2H, 6, 8,8Hz), 7,33-7,36 (2H, m), 8,43 (1H, s), 10,46 (1H, t, J=6,0Hz), 12,68 (1H, s).

Exemplo C-11)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(2-metóxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 147°C

NMR (DMSO-d_6) 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, 8,8Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,56 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0Hz), 12,62 (1H, s).

Exemplo C-12)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(2-isopropóxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 151 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,02 (6H, dd, J=4,0, 6,0Hz), 1,56-1,67 (2H, m), 2,63-2,58 (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, 6, 8,8Hz), 7,34-7,36 (2H, m), 8,58 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0Hz), 12,56 (1H, s).

Exemplo C-13)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-3,3-dimetil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7- carboxílico

Ponto de fusão: 275-277°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 2,97 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,00-3,18 (311, m), 4,45-4,56 (5H, m), 5,16 (1H, s), 7,15 (2H, t,J=9Hz), 7,35 (2H, dd, J=5,4Hz, 8,7Hz), 8,51 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,7Hz), 12,4 (1H, s).

Exemplo C-14)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Cicloexil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octa-hidro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 275-277°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,22-1,76 (2H, m), 2,50-3,02 (3H, m), 4,45 (4H, m), 4,52 (2H, s), 4,78 (1H, d, J=13,2Hz), 7,16 (2H, t, J=8,7Hz), 7,35 (2H, dd, J=5,7Hz, 8,4Hz), 8,62 (1H, s), 10,52 (1H, s), 12,55 (1H, s).

Exemplo C-15)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-isopropil-6,10-dioxo-1,2,6,4,6,9,9a,10-octa-hidro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

ponto de fusão: 220°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,94 (6H, d, J=9,6Hz), 1,53-1,67 (2H, m), 2,92-3,30 (3H, m), 4,32-4,40 (4H, m), 4,52 (2H, d, J=5,7Hz), 4,89 (3 H, d, J=14,1Hz), 7,16 (2H, t, J=9,0Hz), 7,36 (2H, dd, J=6,3Hz, 9,0Hz), 8,6 1 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,55 (1H, s).

Exemplo C-16)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-3,3-dimetil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octa-hidro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 280°C

NMR (DMSO-d_6)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=9,0Hz), 7,34 (2H, dd, J=5,4Hz, 8,4Hz), 8,42 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,77 (1H, s).

Exemplo C-17)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octa-hidro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-

carboxílico

Ponto de fusão: 140 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1.60 (2H, m), 2,91-3,62 (13H, m), 4,4 1 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=4,8Hz), 4,80 (2H, m), 7,15 (2H, t, J=8,7Hz), 7,34 (2H, m), 8,44 (1H, s), 10,43 (1H, s), 12,54 (H, s).

Exemplo C-18

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3-Acetilamino-propil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 177-178 °C

NMR (DMSOd_6) δ: 1,74 (3H, s), 1,49-2,98 (9H, m), 3,60 (1H, s), 4,25-4,65 (7H, m), 7,34 (2H, t, J=8,4Hz), 7,34 (2H, m), 7,7l (1H, s), 8,26 (1H, s), 10,60 (1H, s).

Exemplo C-19)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Dimetilcarbamoilmetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaidro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 190 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,60 (2H, m), 2,76 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,90-3,59 (5H, s), 4,46 (2H, m), 4,51 (2H, d, 5,7Hz), 4,80 (1H, d, d=14,4Hz), 4,98 (1 H, s), 7,16 (2H, t, J=8,4Hz), 7,34 (2H, m), 8,54 (1H, s), 10,42 (H, s).

Exemplo C-20)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(3-metanossulfenilamino-propil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 176 °C

NMR (DMSOd_6) δ: 3,54-1,75 (4H, m), 2,80 (3H, s), 2,30-3,04 (8H, m), 4,45 (2H, m), 4,52 (2H, d, J=6,6Hz), 4,75 (H, d, J=13,2Hz), 6,91 (1H, t, J=5,6Hz), 7,16 (2H, t, J=8,8Hz), 7,36 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,41 (1H,

t, J=5,6Hz), 12,58 (1H, s).

Exemplo C-21)

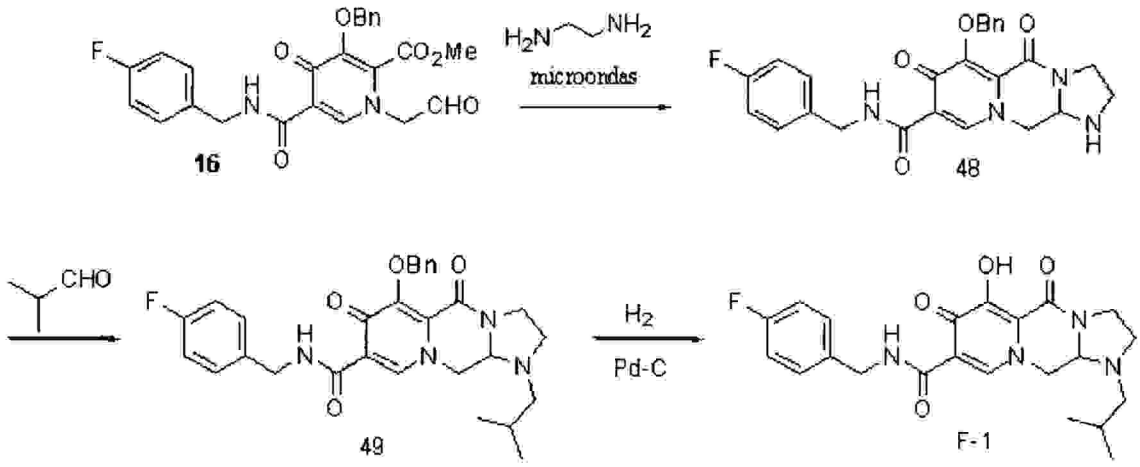
4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-dizazaantraceno-7-carboxílico

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, d, J=6,0Hz), 1,55-1,78 (2H, m), 3,21 (1H, td, J=12,9, 3,7Hz), 3,89-4,00 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J=13,8, 3,9Hz), 4,34 (1H, dd, J=13,8, 3,9Hz), 4,60 (2H, d, J= 6,0Hz), 4,71 (1H, ddd, J=13,5, 4,8, 1,8Hz), 5,08 (1H, t, J=3,9Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 8,32 (1H, s), 10,41 (1H, br s), 12,41 (1H, br s).

Exemplo F-1)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-3-hidróxi-1-isobutil-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexaídro-1H-1,3a,8a-Triazaciclopenta[b] naftaleno-7-carboxílico

[Fórmula química 59]



1) De acordo com um método de sintetizar um composto 17-1, o produto bruto purificado (503 mg) de um composto 48 foi obtido em uma produção de 82% de um composto 16 (600 mg).

2) Em uma solução de um composto 48 (100 mg, 0,22 mmol), isobutilaldeído (39 µl, 0,432 mmol) e ácido acético (25 µl, 0,432 mmol) em diclorometano (4 ml) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (92 mg, 0,432 mmol) sob esfriamento com gelo, e a mistura foi agitada em

temperatura ambiente por 2 horas. Além disso, isobutilaldeído (20 μl) e triacetoxiboroidreto de sódio (46 mg) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 30 minutos. Na solução de reação foi adicionada água, esta foi extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa. Após secagem, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, e este foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica. Um composto 49 (87 mg) foi obtido como um cristal incolor em uma produção de 78%.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,96 (3H, d, J=6,6Hz), 0,97 (3H, d, J=6,3Hz), 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, 2,7Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J=15,3, 5,1Hz), 4,64 (1H, dd, J=14,7, 5,1Hz), 5,20 (1H, d, J=9,9Hz), 5,38 (1H, d, J=9,9Hz), 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, br s).

3) De acordo com o método da etapa 37) do Exemplo B-1, um composto F-I (43 mg) foi obtido em uma produção de 64% de um composto 49 (81 mg).

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,90 (3H, d, J=6,4Hz), 0,91 (3H, d, J=6,0Hz), 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=6,0Hz), 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=2,0Ha), 11,74 (1H, s).

De acordo com a mesma maneira que a do Exemplo F-1, os seguintes compostos Exemplos F-2 a F-63 foram sintetizados.

Exemplo F-2)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-t-isobutil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octa-hidro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 146-148°C

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,63 (3H, d, J=6,6Hz), 0,79 (3H, d,

J=6,6Hz). 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=5,8Hz), 12,56 (1H, s).

Exemplo F-3)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Ciclopropilmetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 182-184 °C

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

Exemplo F-4) 4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Ciclopentilmetil-5-hidróxi-6,1 -dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 184-185 °C

NMR (DMSOd_6) 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, 9,0Hz), 7 34 (2H, m), 8,57 (1 H, s), 10,42 (1H, s), 12,45 (1 H, s).

Exemplo F-5)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(4-metilsulfanilbenzil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

(DMSO-d_6) 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=l3,6Hz), 4,45-4,53 (4H, m), 4,58 (1H, s), 4,83 (1H, d, J=I 5,2Hz), 7,11-7,19 (6H, m), 7 33-7,40 (2H, m), 8,34 (1H, s), 10,38 (1H, t, J=6,0Hz), 12,58 (1H, s).

Exemplo F-6)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,d,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7- carboxílico

(DMSO-d_6) 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=13,2Hz), 4,40-4,55 (5H, m), 4,97 (1H, d, J=14,4Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,56 (1H, s), 10,39 (1 H, t,J=6,0Hz), 12,46 (1H, s).

Exemplo F-7)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(3-metoxibenzil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazantraceno-7-carboxílico (DMSO-d_6) δ: 1,52-1,67 (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=14,0Hz), 3,61 (3H, s), 3,9l (1H, d, J=14,0Hz), 4,45-4,52 (4H, m), 4,58 (1H, s), 4,76 (1H, d, J=14,8Hz), 6,68-6,73 (2H, m), 6,77(1H, d, J=7,6Hz), 7,13-7,19 (3H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 8,17 (1H, s), 10,38 (1H, t, J=6,0Hz), 12,57 (1H, s).

Exemplo F-8)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(4-metanossulfenilbenzil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico (DMSO-d_6) 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), 3,62 (1H, d, J=14,8Hz), 4,09 (1H, d, J=14,8Hz), 4,46-4,52 (4H, m), 4,67 (1H, s), 4,73 (1H, d, J=H.8Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,46 (2H, m), 7,80 (2H, d, J=8,0Hz), 8,17 (1H, s), 10,37 (1H, t, J=5,8Hz), 12,59 (1H, s).

Exemplo F-9)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(6-metoxipiridin-3-ilmetil)-6,10-dioxo-3,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico(DMSO-d_6) 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=13,6Hz), 3,78

(3H. s), 3,87 (1H, d, J=X3,6Hz), d,45-4,52 (4H, m), 4,60 (1H, s), 4,82 (1H, d, J=13,6Hz), 6,71 (1H, d, J=8,6Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=8,6Hz), 7,98 (1H, s), 8,30 (1H, s), 10,37 (1H, t, J=6,0Hz), 12,58 (1H, s).

Exemplo F-10)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-isobutil-3,3-dimetil-6-10-dioxo-1,2,3,4,0,9,9a,10-octaidro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

(DMSO-d_6) δ: 0,64 (3H, d, J=6,4Hz), 0,82 (3H, d, J=6,8Hz), 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=12,0Hz), 2,77 (1H, d, J=12,8 Hz), 4,13 (1H, s), 4,21 (1H, d, J=12,8Hz), 4,47-4,59 (3H, s), 4,80 (1H, dd, J=14,4, 2,8Hz), 7,14-7,19 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 8,66 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,0Hz), 12,44 (1H, s).Exemplo F-11)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1,3,3-trimetil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

(DMSO-d_6) 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=13,2Hz), 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=6,0Hz), 12,46 (1H, s).

Exemplo F-12)

etil éster do ácido 4-[7-(4-Fluorobenzilcarbamoil)-5-hidróxi-6,10-dióxi-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1,4a,8a-triazaantraceno-1-il]butanóico($CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, J=7,1Hz), 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=7,1Hz), 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=4,8Hz), 12,50 (1H, s).

Exemplo F-13)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3-Dimetilcarbamoilpropil) 5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,6a-triazaantraceneno-7-carboxílico($CDCl_3$) 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), 2,75-2,96 (2H, m), 2,92 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,07-3,14 (1H, m), 4,23-4,30 (2H, m), 4,66 (2H, d, J=6,0Hz), 4,68 (1H, dd, J=13,2,4,5Hz), 5,12 (1H, d, J=12,6Hz), 6,95-7,02 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,42 (1H, s), 1054 (1H, t, J=5,4Hz), 12,51 (1H, s)

Exemplo F-14)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(4-morfolin-4-il-4-oxobutil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

($CDCl_3$) δ: 1,62-1,82 (3H, m), 1,84-2,00 (H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,25-2,36 (H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,09-3,15 (1H, m), 3,37 (2H, t,J=4,8Hz), 3,61-3,66 (6H, m), 4,26-4,32 (2H, m), 4,59 (2H, d, J=5,7Hz), 4,68 (1H, dd, J= 13,2, 4,5Hz), 4,95-5,01 (1H, m), 6,95-7,03 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,40 (1H, s), 10,52 (1 H, t,J=5,7Hz), 12,51 (1H, s).

Exemplo F-15)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-hidróxi-1-metil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 252-253°C

($DMSO-d_6$) 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, brs), 4,39-4,42 (2H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0Hz), 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=6,0Hz), 12,54 (1H, s).

Exemplo F-16)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-tiofen-3-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 242-243°C

(DMSO-d_6)δ 1,62-1,73 (2H, m), 2,59-2,62 (1H, m), 2,87-3,03 (2H, m), 3,52 (1H, d, J=13 6Hz), 3,90 (1H, d, J=H 4Hz), 4,40-4,56 (5H, m), 4,83-4,90 (1 H, m), 6,92 (1H, d, J=5,2Hz), 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=6,0Hz), 12,58 (1H, s).

Exemplo F-17)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaidro-1,4a,tetra-triazantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão 214-215°C

(DMSO-d_6)δ: 1,54-1,72 (2H, m), 2,75-2,81 (1H, m), 2,95-3,07 (2H, m), 3,80 (1H, d, J=16,0Hz), 4,37 (1H, d, J=16,4Hz), 4,44-4,51 (4H, m), 4,69 (1H, brs), 4,89-4,93 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=3,2Hz), 7,69 (1H, d, J=3,2Hz), 8,37 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,0Hz), 12,50 (1H, s).

Exemplo F-18)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-(3-metilsulfanil-propil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaidro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 162-164°C

(DMSO-d_6) 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), 4,76-4,79 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,35 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,46 (1H, t, J=6,0Hz), 12,57 (1H, s).

Exemplo F-19)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-piridin-4-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 180-183°C

(DMSO-d_6) δ: 1,52-1,76 (2H, m), 2,62-2,80 (2H, m), 3,01-3,07 (1H, m), 3,42 (1H, d, J=15,2Hz), 4,05 (1H, d, J=15,2Hz), 4,49-4,56 (4H, m), 4,64 (lH, brs), 4,78-4,81 (H, m), 7,12-7,21(4H, m), 7,32-7,36 (2H, m),

8,33 (1H, s), 8,42 (2H, d, J=4,4Hz), 10,39 (1H, t, J=6,0Hz), 12,55 (1H, s).

Exemplo F-20)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Cicloexilmetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 201-202°C

(DMSO-d_6) δ: 0,56-0,59 (1H, m), 0,87-0,84 (1H, m), 1,02-1,13 (3H, m), 1,23-1,29 (H, 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=60Hz), 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=5,2Hz), 12,58 (1H, s).

Exemplo F-21)

4-fluoro-benzilamida do ácido 4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-piridin-2-ilmeti1-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 216-219°C

(DMSO-d_6) δ: 1,52-1,76 (2H, m), 2,66-2,80 (1H, m), 2,90-3,07 (2H, m), 3,67 (1H, d, J=15,2Hz), 4,01 (1H, d, J=13,2Hz), 4,37-4,97 (4H, m), 4,62 (1H, brs), 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=6,0Hz), 12,57 (1H, s)

Exemplo F-22)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(2-Etil-butil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-tnazaantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 137-140°C

(DMSO-d_6) δ: 0,62 (3H, t,J=7,2Hz), 0,77 (3H, t,J=7,2Hz), 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=5,2Hz), 12,64 (1H, s).

Exemplo F-23)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-trazaantraceno-7-carboxílico

ponto de fusão: 254-256°C

(DMSO-d_6) 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=6,2Hz), 4,79-4,84 (1H, m), 7,12-7,17 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,52 (1H, s), (1H, t, J=5,2Hz), 12,55 (1H, s).

Exemplo F-24)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Hidróxi-6-metil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9, 10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 255°C

(DMSO-d_6) 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=6,0Hz), 12,42 (1H, s).

Exemplo F-25)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Hidróxi-6-isobutil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9, 10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 221-223°C

DMSO-d_6) δ: 0,81 (3H, d, J=6 8Hz), 0,84 (3H, d, J=6,4Hz), 1,46-1,78 (6H, 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), 4,82-4,86 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 8,48 (1H, s), 10,42 (1H, t, J=6,0Hz), 12,53 (1H, s).

Exemplo F-26)

4-fluoro-benzilamida do ácido 6-Ciclopropilmetil-1-hidróxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-

cicloept[b]naftaleno-3-carboxílico

ponto de fusão: 213°C

DMSO-d_6) δ: 0,15-0,26 (2H, m), 0,46-0,48 (2H, m), 0,86-1,06 (1H, m), 1,46-1,76 (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=5,6Hz), 4,89-4,9 l (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,47 (1H, t, J=6,0Hz), 12,52 (1H, s).

Exemplo F-27)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Furan-2-ilmetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8atriaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 193-197°C

DMSO-d_6) δ: 1,67 (2H, m), 2,61 (1H, s), 2,93 (2H, m), 3,75 (1H, d, J=14,8Hz), 3,84 (1H, d, J=I 4,8Hz), 4,34-4,47 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0Hz), 4,96 (1H, d, J=14,8Hz), 6,36 (2H, s), 7,16 (2H, t,J=8 8Hz), 7,35 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,97 (1H, s), 10,43 (1H, s), 12,51 (1H, s).

Exemplo F-28)

4-fluoro-benzilamida do ácido 4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(4-Dimetilamino-benzil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 221-223°C

DMSO-d_6) δ: 1,55-1,99 (2H, m), 2,87 (6H, s), 2,87-3,06 (4H,m), 3,80 (1H, d, J=14,0Hz), 4,50 (5H, m), 4,83 (1H, d, J=14,0Hz), 6,58 (2H, d, J=9,6Hz), 6,98 (2H, d, J=8,8Hz), 7,15 (2H, t,J=8,8Hz), 7,35 (2H, m), 8,31 (1H, s), 10,39 (1H, s), 12,68 (1H, s).

Exemplo F-29)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-(4-trifluorometil-benzil)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 273-277°C

DMSO-d_6) δ· 1,52-1,70 (2H, m), 2,63-8,04 (3H, m), 3,50 (JH, d, J=14,8Hz), 4,10 (1H, d, J=14 8Hz), 4,54 (5H, m), 4,79 (1H, d, J=14,8Hz), 7,14 (2H, t,J–8,8Hz), 7,33 (2H, m), 7,55 (2H, d, J=6,8Hz), 7,61 (2H, d, J=8,0Hz), 8,22 (H, s), 10,40 (1H, s), 12,56 (1H, s).

Exemplo F-30)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-piridin-3-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 210-212°C

DMSO-d_6) δ: 1,51-1,76 (2H, m), 2,63 (1H, t, J=12,8Hz), 2,80 (1H, d, J=12,0Hz), 3,07 (1H, t, J=12,8Hz), 3,44 (1H, d, J=13,2Hz), 4,00 (1H, d, 14,0 Hz), 4,47 (4H, m), 4,62 (1H, s), 4,84 (1H, d, J=14,0Hz), 7,16 (2H, t, J=8,8Hz), 7,33 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=7,6Hz), 8,30 (1H, s), 8,45 (2H, s), 10,41 (1H, s), 12,57 (1H, s).

Exemplo F-31)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(2-Cloro-6-fluoro-benzil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 213-215°C

DMSO-d_6) δ: 1.58 (2H, 2H), 2,55-3,09 (3H, m), 3,45 (1H, d, J=12,4Hz), 4,16 (1H, d, J=12,4Hz), 4,40-4,58 (4H, m), 5,32 (1H, d, J=M.4Hz), 7,15-7,38 (7H, m), 8,66 (1H, s), 10,41 (1H, t, J=6,4Hz), 12,46 (1H, s).

Exemplo F-32)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 191-193°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,50-1,77 (2H, m), 2,58-3,06 (3H, m), 3 68 (3H, s), 3,88 (1H, d, J=13 6Hz), 4,41-4,55 (4H, m), 4,80 (2H, d, J=14 4Hz,), 6,80 (2H, d, J=8,8Hz), 7,09 (2H, d, J=8,4Hz), 7,15 (2H, t, J=8,8Hz),

7,35 (2H, m), 8,28 (1H, s), 10,48 (1H, s), 12,58 (1H, s).

Exemplo F-33)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 275-277°C

NMR (DMSO-d_6) 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).

Exemplo F-34)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(4-Dietilamino-benzil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 182°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,04 (6H, t,J=6,8Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 2,55-3,05 (3H, m), 3,26 (4H, q, J=7,2Hz), 3,80 (1H, d, J= 13,6Hz), 4,44-4,57 (4H, m), 4,91 (1H, d, J=12 4Hz), 6,52 (2H, d, J=8,8Hz), 6,94 (2H, d, J=8,4Hz), 7,15 (2H, t, J=8,4Hz), 7,35 (2H, m), 8,46 (1H, s), 10,41 (H, s), 12,60 (1H, s).

Exemplo F-35)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-((E)-2-metil-but-2-enil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 175-177°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,35 (3H, s), 1,51 (3H, d, J=6,0Hz), 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=8,4Hz), 7,28-43 (2H, m), 8,46 (1H, s), 10,39 (1H,brs), 12,60 (1H, s).

Exemplo F-36)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3-Dimetilamino-2-metil-propil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaidro-1,4a,8a-(triaza-antraceno-7-carboxílico

NMR (DMSO-d_6) 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).

Exemplo F-37)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-(3,3-Dimetil-butil)-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaidro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 175-177°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,19-1,36 (2H, m), 1,57-1,70 (2H, m), 2,23-2,30 (1 H, m), 2,51-2,69 (2H, m), 2,97-3,04 (2H, m), 4,42-4,54 (5H, m), 4,78 (1H, d, J=14,0Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 8,63 (1H, s), 10,39 (1H, t, J=6,0Hz), 12,56 (1H, s).

Exemplo F-38)

4-fluoro-benzilamida do ácido 1-Etil-5-hydxóxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 221 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,94 (3H, t, J=6,8Hz), 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=6,0Hz), 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=6,0Hz), 12,69 (1H, s).

Exemplo F-39)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-(2-oxo-propil)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

ponto de fusão: 244-246°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,54-1,61 (1H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,60-2,56 (1H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 4,18 (1H, s), 4,38-4,45

(2H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0Hz), 4,76 (1H, d, J=14,4Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, t, J=6,0Hz;), 12,54 (1H, s).

Exemplo F-40)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,30-dioxo-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

ponto de fusão: 220°C

NMH (DMSO-d_6) δ: 1,63-1,62 (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 =5,2Hz), 4,74 (1H, d, J=12,8Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 8,61 (1H, s), 10,40 (1H, t,J=6,0Hz), 12,57 (1H, s).

Exemplo F-41)

4-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(3-metil-butil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,0,9a,10-octaídro-1,4a,8a-tnaza-antraceno-7-carboxílico

ponto de fusão: 151 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,78 (6H, dd, J=7,6, 16,2Hz), 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=6,0Hz), 12,57 (1H, s).

Exemplo F-42)

3-cloro-2-fluoro-bezilamida do ácido 5-hidróxi-1-isobutil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 180-182°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,62 (3H, d, J=6,0Hz), 0,78 (3H, d, J=6,4Hz), 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).

Exemplo F-43)

3-cloro-2-fluorobenzilamida do ácido 1-Ciclopropilmetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

ponto de fusão: 189-192°C

NMR (DMSO-d_6) 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 (H, s).

Exemplo F-44)

S-cloro-2-fluoro-benzida do ácido 1-Furan-2-ilmetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-a ntraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 190-192°C

NMR (DMSOd_6) δ: 1,56-1,68 (2H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 2 89-2,99 (2H, m), 3,86 (2H, dd, J=18,4,33,2Hz), 4,37-4,51 (3H, m), 4,62 (2H, d, J=6,0Hz), 4,97 (1H, d, J=15,2Hz), 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=6,0Hz), 12,550 H, s).

Exemplo F-45)

3-cloro-2-fluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 217-219°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,59-1,74 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,90 (1H, d, J=16,0Hz), 4,36 (1H, d, J=16,0Hz), 4,45-4,69 (5H, m), 4,89 (1H, d, J=14,8Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=3,2Hz), 7,68 (1H, d, J=3,2Hz), 8,34 (1H, s), 10,40 (1H, d, J=6,0Hz), 12,52 (1H, s).

Exemplo F-46)

3-cloro-2-fluoro-benzilamida do ácido 5-hidróxi-6,10-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 190-193°C

NMR (DMSO-d_6)δ 1,54 - 1,61 (1 H, m), 1,69-1,75 (1H, m), 2,66-2,74 (1H, m), 2,91-3,08 (2H, m), 3,68 (1H, d, J=14,4Hz), 4,02 (1H, d, J=14,8Hz), 4,40-4,67 (5H, m), 4,85 (1H, d, J=12,4Hz), 7,16-7,35 (3H, m), 7,46-7,52 (1H, m), 7,61-7,69 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,43-8,47 (1H, m), 10,41 (1H, d, J=6,0Hz), 12,58 (1H, s)

Exemplo F-47)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-isobutil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 194°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,62 (3H, d, J=6,4Hz), 0,78 (3H, d, J=6,4Hz), 1,55-1,69 (3H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 4,39-4,46 (3H, m), 4,50-4,69 (2H, m), 4,77 (1H, d, J=14,4Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,280 H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 8,59 (lH, s), 10,39 (1H, s), 12,56 (lH, s).

Exemplo F-48)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 1-Ciclopropillmetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 169-171°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,00-0,10 (2H, m), 0,42-0,44 (2H, m), 0,77-0,81 (1H, m), 1,69-1,74 (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=14,8Hz), 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=6,0Hz), 12,57 (1H, s)

Exemplo F-49)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 1-Furan-2-ilmetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 186-188°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,55-1,68 (2H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 3,80 (2H, dd, J=15,6,34,8Hz), 4,36-4,56 (5H, m), 4,97 (1H, d, J=16,0Hz), 6,39 (2H, s), 7,05-7,08 (1H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,58 (1 H, s), 8,64 (1H, s), 10,38 (1H, t, J=5 6Hz), 12,53 (1H, s).

Exemplo F-50)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 168-170°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,59-1,74 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,89 (1H, d, J=36,4Hz), 4,36 (1H, d, J=I 6,0Hz), 4,44-4,55 (4H, m), 4,69 (1H, s) 4,89 (1H, d, J=14,8Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=3,2Hz), 7,68 (1H, d, J=3,2Hz), 8,34 (1H, s), 10,35 (1H, d, J=6,0Hz), 12,50 (3 H, s).

Exemplo F-51)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-1-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

ponto de fusão: 200-203°C

NMR (DMSO-d_6) 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=14,4H-z), 4,07 (1H, d, J=14,4Hz), 4,44-4,54 (4H, m), 4,70 (1H, s), 4,82 (1H, d, J = 14,4Hz), 7,04-7,10 (1H, m), 7,21-7,42 (4H, m), 7,74-7,80 (l H, m), 8,17 (1H, s), 8,47-8,49 (1H, m), 10,35 (1H, d, J=6,0Hz), 12,57 (1H, s).

Exemplo F-52)

122

3-cloro-2-fluoro-benzilamida do ácido 1-Hidróxi-6-metil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 230-231°C

NMR (DMSO-d_6) 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), 4,35-4,46 (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 (1H, m), 8,49 (1H, s), 10,47 (1H, d, J=6,0Hz), 12,44 (1H, s).

Exemplo F-53)

3-cloro-2-fluoro-benzilamida do ácido 1-Hidróxi-6-isobutil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-ciclo-hepta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 215-216°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,83 (6H, dd, J=6,8, 13,6Hz), 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=5,6Hz), 4,82-4,84 (1H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 7,48-7,5l (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,48 (1H, t, J=6,0Hz), 12,55 (1H, s).

Exemplo F-54)

3-cloro-2-fluoro-benzilamida do ácido 6-Ciclopropilmetil-hidróxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-ácido carboxílico

Ponto de fusão: 212 °C:

NMR (DMSO-d_6) 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=5,6Hz), 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=B,0Hz), 12,50 (1H, s)

Exemplo F -55)

3-cloro-2-fluoro benzilamida do ácido 6-Furan-2-ilmetil-1-hidróxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-carboxílico Ponto de fusão: 189-190°C

NMR (DMSO-d_6) 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, 39,6Hz), 4,05-4,11 (1H, m), 4,40-4,51 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,6Hz), 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=6,0Hz), 12,44 (H, s).

Exemplo F-56)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 1-Hidróxi-6-metil-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9, 10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-ciclocpta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 241°C

NMR (DMSOd_6) 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=6,0Hz), 12,43 (1H, s).

Exemplo F-57)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido l-Hidróxi-6-isobutil-2,11-dioxo-2,5a,6, 7,8,9,10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 203°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,82 (6H, dd, J=6,4, 13,2Hz), 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=5,6Hz), 4,82-4,84 (1H, m), 7,02-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,36-7,48 (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,41 (H, t, J=6,0Hz), 12,54 (1H, s).

Exemplo F-58)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 6-Ciclopropilmetil-1-

hidróxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octaídro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 182-183°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 0,00-0,10 (2H, m), 0,40-45 (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=5,6Hz), 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 (H, s), 10,39 (1H, t, J=6,0Hz), 12,47 (1H, s).

Exemplo F-59)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 6-furan-2-ilmetil-1-hidróxi-2,11-dioxo-2,5a,6,7,8,9,10,11-octaidro-5H-4a,6,10a-triaza-cicloepta[b]naftaleno-3-carboxílico

Ponto de fusão': 171-173°C

NMR (DMSO-d_6) 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, 39,6Hz), 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=6,0H'z), 12,43 (1H, s).

Exemplo F-60)

3-cloro-2-fluoro benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 276°C

NMR (DMSO-d_6) 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=6,0Hz), 12,48 (1H, s).

Exemplo F-61)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 258°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 1,60-1,69 (1H, m), 1,77-1,86 (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=6,0Hz), 12,47 (1H, s)

Exemplo F-62)

3-cloro-2-fluoro benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(2-metóxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 193°C

NMR (DMSO-d_6)δ: 1,63-1,73 (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=5,6Hz), 4,78 (1H, d, J=14,4Hz), 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=6,0Hz), 12,59 (1H, s).

Exemplo F-63)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(2-metóxi-etil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

Ponto de fusão: 166-168°C

NMR (DMSO-d_6) 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=6,2Hz), 4,78 (1H, d, J= 13,6Hz), 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=6,0H&), 12,58 (1H, s).

Exemplo F-64)

4-fluorobenzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triazaantracona-7-carboxílico

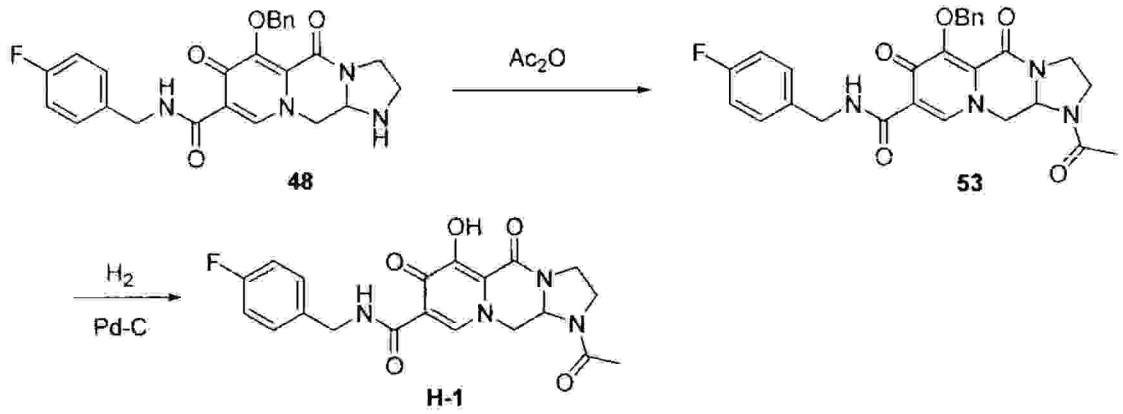
(DMSO-d_6) δ: 1,55-1,59 (1H, m), 1,64-1,70 (1H, m), 2,58-

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

Exemplo H-1)

4-fluorobenzilamida do ácido 1-Acetil-5-hidróxi-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexaidro-1H-1,3a,8a-triaiza-ciclopenta[b]naftalona-7-carboxílico

[Fórmula química 61]



1) Em uma solução de um composto 48 (120 mg, 0,26 mmol) em cloreto de metileno (1,2 ml) foram adicionados trietilamina (43 µl, 0,31 mmol), anidrido acético (29 µl, 0,31 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (cat.) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 30 minutos. Trietilamin (18 µl, 0,13 mmol) e anidrido acético (12 µl, 0,13 mmol) foram ainda adicionados e a mistura foi agitada por 4 horas. Ácido clorídrido 2N foi adicionado, este foi extraído com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com água, secada com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. Diisopropil éter foi adicionado para cristalizar o material, que foi filtrado para obter-se 53 (112 mg) como um cristal laranja pálido em uma produção de 86%.

2) Um composto Exemplo H-1 (71 mg) foi obtido em uma produção de 82% de um composto 53 (106 mg), de acordo com o método do Exemplo B-1 17).

ponto de fusão 290 °C

NMR (DMSO-d_6)δ: 2,08 (3H, s), 3,44-4,21 (5H, m), 4,51 (2H, d, 5,7Hz), 4,93 (1H, m), 5,46-5,62 (1H, m), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,34 (2H, m), 8,49 (1H, s), 10,40 (1H, t, 5,7Hz), 11,48 (1H, s).

Um composto Exemplo H-2 foi sintetizado de acordo com a mesma maneira que a do Exemplo H-1.

Exemplo H-2)

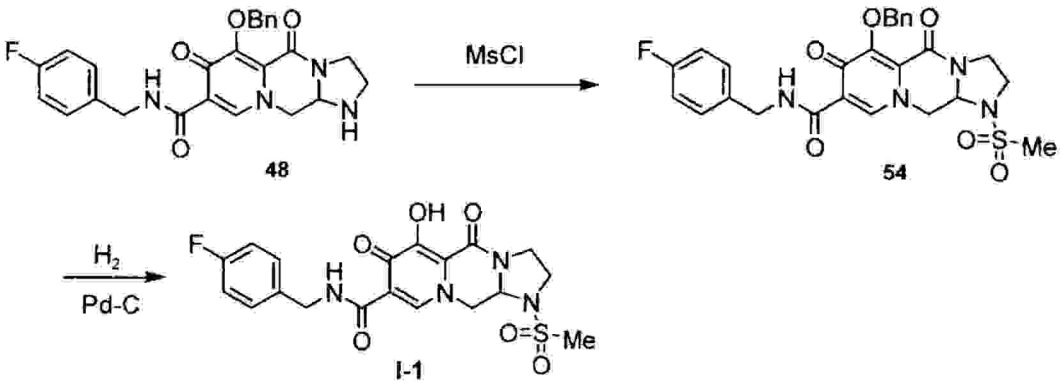
4-fluorobenzilamida do ácido 1-Acetil-5-hidróxi-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílicoPonto de fusão: 290°C

NMR (DMSOd_6) δ: 1,95 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,85 (2H, m), 4,45 (4H, m), 4,51 (2H, d, 5,7Hz), 5,99 (1H, s), 7,15 (2H, t, 9,0Hz), 7,34 (2H, m), 8,37 (1H, s), 10,46 (1H, s), 12,28 (1H, s).

Exemplo I-1)

4-fluorobenzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-metanossulfonil-4,6-dioxo-2,3,4,6,9,9a-hexaídro-1H-1,3a,8a-triaza-ciclopenta[b]naftaleno-7-carboxílico

(Fórmula química 62]



1) Em uma solução de um composto 48 (140 mg, 0,30 mmol) em piridina (1,4 ml) foram adicionados cloreto de metanossulfenila (28 µl, 0,36 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (cat.) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 3 horas. Após ácido clorídrico 2N ter sido adicionado, este foi extraído com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água, secada com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida.

Diisopropiléter foi adicionado para cristalizar o material, que foi filtrado para obter-se 54 (127 mg) como um cristal laranja pálido em uma produção de 78%.

2) De acordo com o método do Exemplo B-1 17), um composto de Exemplo I-1 (21 mg) foi obtido em uma produção de 21% de um composto 54 (123 mg).

Ponto de fusão: 260 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 3,16 (3H, s), 3,30-4,15 (5H, m), 4,45 (2H, d, 5,7Hz), 4,27 (2H, m), 5,36 (1H, m), 7,14 (2H, 6, 8,7Hz), 7,33 (2H, m), 8,22 (1H, s), 10,53 (1H, s).

De acordo com a mesma maneira que do Exemplo I-1, um composto Exemplo I-2 foi sintetizado.

Exemplo I-2)

4-fluorobenzilamida do ácido 5-Hidróxi-1-metanossulfenil-6,10-dioxo-1,2,3,4,6,9,9a,10-octaídro-1,4a,8a-triaza-antraceno-7-carboxílico

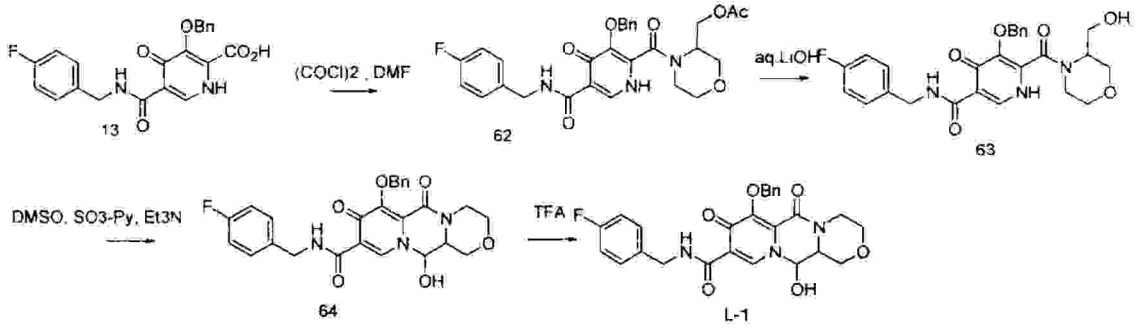
ponto de fusão: 257-259°C

NMR (DMSO-d_6) δ: 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, 9,0Hz), 7,35 (2H, m), 8,36 (1H, s), 10,39 (1H, s).

Exemplo L-1)

4-fluorobenzilamida do ácido 5,9-Diidróxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-1H-2-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

[Fórmula química 65]



1) De acordo com um método de sintetizar um composto 66,

um composto 62 (278 mg, 57%) foi obtido de um composto 13 (357 mg).

2) De acordo com um método de sintetizar um composto 57, um composto 63 (202 mg, 79 %) foi obtido de um composto 62 (278 mg).

3) Em uma solução de um composto 63 (200 mg, 0,403 mmol) em clorofórmio (2 ml) foram adicionados dimetil sulfóxido (286 µl, 4,03 mmol), e trietilamina (337 µl, 2,42 mmol), a mistura foi agitada por 10 minutos sob esfriamento com gelo, um complexo de trióxido de enxofre-piridina (321 mg, 2,02 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. À solução de reação foi adicionada água (3 ml), e clorofórmio foi destilado sob pressão reduzida, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo cristalino foi lavado com acetato de etila, para obter-se um composto 64 (60 mg) em uma produção de 30%.

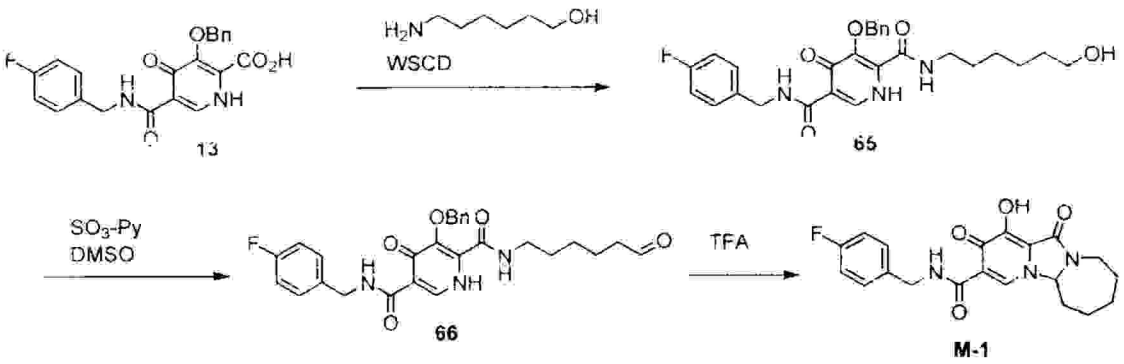
4) Utilizando-se um composto 64 e de acordo com o método do Exemplo de sintetizar A-1, um composto Exemplo L-1 foi sintetizado.

NMR (DMSO-d_6) δ: 2,98-3,10 (1H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,80-4,20 (5H, m), 4,40-4,65 (2H, m), 5,48 (1H, brs), 5,85 (1H, s), 7,15 (2H, t, J=8,4Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,45 (1H, s), 8,60 (1H, s), 10,27-10,42 (1H, m), 12,61 (1H, brs)

Exemplo M-1)

4-fluorobenzilamida do ácido 1-Hidróxi-2,10-dioxo-2,4b,5,6,7,8,9,10-octaídro-4a,9a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carboxílico

[Fórmula química 66]



1) De acordo com o método de sintetizar um composto 21, um composto 65 (207 mg) foi obtido em uma produção de 24 % de um composto 13 (250 mg).

2) De acordo com um método de sintetizar um composto 64, um composto 66 (313 mg, 67 %) foi obtido de um composto 65 (470 mg).

3) Após ácido trifluoroacético (10 ml) ter sido adicionado a um composto 66 (100 mg, 0,020 mmol), a mistura foi agitada a 75°C por 4 horas. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e este foi diluído com clorofórmio e adicionada água gelada. Este foi lavado com uma solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa, uma solução de ácido cítrico 10% aquosa e água, e secado com sulfato de sódio anidro e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna de gel de sílica e as frações eluídas com clorofórmio-metanol foram concentradas sob pressão reduzida e recristalizadas com acetato de etila-diisopropil éter, para obter-se um composto Exemplo M-1 (23 mg, 16%).

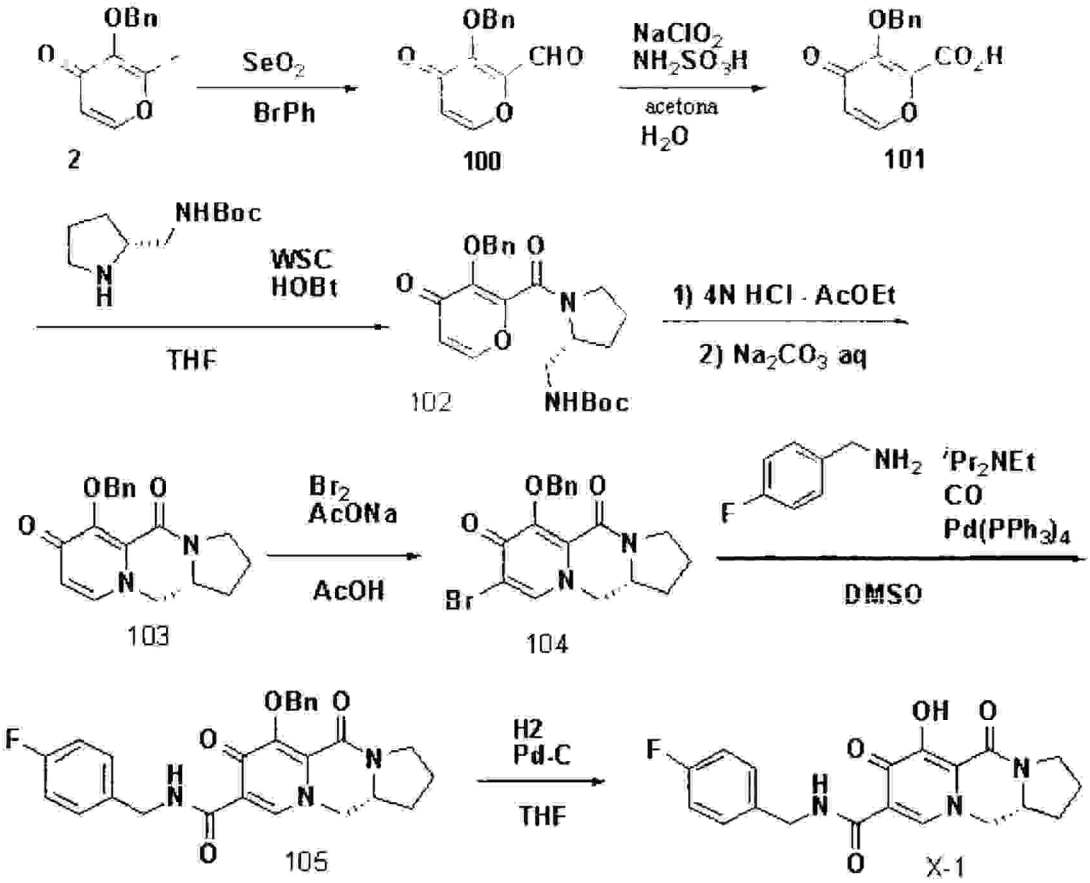
ponto de fusão 281-283 °C

NMR (DMSO-d_6) δ: 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), 7,11-7,26 (2H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 8,29 (1H, s), 10,30-10,36 (1H, m), 12,78 (1H, brs).

Exemplo X-1)

4-fluorobenzilamida do ácido (R)-6-Hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazino-8-carboxílico

[Fórmula química 67]



1) Bióxido de selênio (666 mg, 6,0 mmol) foi adicionado à solução do composto 2 (216 mg, 1,0 mmol) em bromobenzeno (2 ml). Em seguida a mistura foi aquecida até 160 °C e agitada por 16 h. Após filtragem com celite, o solvente foi evaporado. O precipitado foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica e frações eluindo com n-hexano/EtOAc foram concentradas sob pressão reduzida para obter-se o composto 100 (164 mg, 71%) como um óleo amarelo.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,52 (1H, s), 6,50 (1H, d, J=6,0Hz), 7,36 (5H, m), 7,74 (1H, d, J =63Hz), 9,88 (1H, s).

2) Ácido sulfâmico (1,50 g, 15,4 mmol) e $NaClO_2$ (1,05 g, 11,6 mmol) foi adicionado à solução do composto 100 (2,54 g, 11,0 mmol) em acetona (20 ml) e água (30 ml). Em seguida a mistura foi agitada por 3h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter-se o composto 101

(2,18 mg, 80%) como um sólido branco. 1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 5,11 (2H, s), 6,55 (1H, d, J=5,4Hz), 7,32-7,46 (5H, m), 8,21 (3 H, d, J=5,7Hz).

3) (R)-2-N-BOC-aminometil pirrolidina (391 mg, 1,95 mmol) foi adicionada à solução do composto 101 (400 mg, 1,62 mmol), cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (373 mg, 1,95 mmol), e 1-hidroxibenzotriazol (219 mg, 1,62 mmol) em THF (6 ml). Após agitar por 16 h, solução aquosa de $NaHCO_3$ foi adicionada à mistura. A mistura foi extraída com EtOAc, que foi lavado com solução aquosa NH_4Cl e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre $MgSO_4$. Após filtragem, o solvente foi removido sob pressão reduzida para obter-se o composto 102 (694 mg, 100%) como um sólido branco.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,46 (9H, s), 1,56-2,14 (4H, m), 3,29 (4H, m), 4,18 (1H, m), 5,24 (1H, s), 6,27 (1H, s), 6,46 (1H, d, J=5,7Hz), 7,35 (5H, m), 7,69 (1H, d, J=5,7HZ).

4) A solução do composto 102 (694 mg, 1,95 mmol) em HCl/EtOAc (4 mol/1,8 ml) foi agitada por 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida, diluído com EtOH (16 ml) em seguida. Uma solução aquosa de $NaHCO_3$ saturada foi adicionada à solução para controlar o pH em 9. A mistura foi agitada a 50°C por 2 h, em seguida diluída com água. A mistura foi extraída com $CHCl_2$, lavada com salmoura e secada sobre $MgSO_4$. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter-se o composto 103 (413 mg, 68%) como um sólido amarelo.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,54-2,22 (4H, m), 3,60 (2H, m), 3,80 (1H, t, J=12,0Hz), 4,18 (1H, d, J=12,0Hz), 5,15 (1H, d, J=9,9Hz), 5,35 (1H, d, J=9,0Hz), 6,71 (1H, d, J=5,4Hz), 7,33 (3H, m), 7 50 (1H, d, J=5,1Hz), 7,63 (2H, d, J=7,2Hz).

5) NaOAc (118 mg, 1,44 mmol) e bromo (0,234 ml, 2,62 mmol) foram adicionados à solução do composto 103 (408 mg, 1,31 mmol) em ácido acético (8 ml), agitados por 30 min em seguida. Uma solução

aquosa de NaOH (2M) foi adicionada à mistura e extraída com CH_2Cl_2, lavada com salmoura e secada sobre Na_2SO_4. o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o composto 104 (390 mg, 77%) como um sólido branco.

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,55-2,19 (4H, m), 3,55-4,02 (5H, m), 5,12 (1H, d, J=9,6Hz), 5,35 (1H, d, J=9,9Hz), 7,29-7,38 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=6,6Hz).

6) Tetracis trifenilfosfino paládio (0) (77 mg, 0,067 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,67 mmol) foram adicionados à solução do composto 104 (130 mg, 0,334 mmol) em DMSO (2,6 ml). A mistura foi agitada sob atmosfera CO por 2 h a 80°C. A mistura de reação foi diluída com uma solução aquosa de NH_4Cl saturada, extraída com EtOAc em seguida.

E a fase orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre Na_2SO_4. O precipitado foi purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica e frações eluindo com MeOH/EtOAc foram concentradas sob pressão reduzida para obter-se o composto 105 (115 mg, 75%) como um óleo branco.

1H-NMR ($CDCl_3$) 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 (1 H, d, J=9,9Hz), 5,37 (1H, d, J=9,9Hz), 7,00 (2H, t, J=8,7Hz), 7,33 (5H, m), 7,61 (2H, m), 8,39 (1H, m), 10,50 (1H, s).

7) Uma mistura do composto 105 (1,1 mg, 0,241 mmol) e paládio-carbono (10%, 22 mg) em THF (8 ml) e MeOH (2 ml) foi agitada sob atmosfera de hidrogênio por 3 h. Após filtragem com celite, o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer o exemplo X-1 (57 mg, 64%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 274°C

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1,56-2,25 (4H, m), 3,48-3,65 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,51 (2H, d, J=5,7Hz), 4,71 (1H, d, J=9,9Hz), 7,14 (2H, t,

J=9,0Hz), 7,33 (2H, dd, J=5,7, 8,7Hz), 8,41 (1H, s), 30,44 (1H, t, J=6,0Hz), 12,18 (1H, s).

Os seguintes compostos foram sintetizados usando-se método similar.

Exemplo X-2)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (R)-6-Hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazino-8-carboxílico

Ponto de fusão: 300°C

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1,03-2,20 (4H, m), 3,39-3,66 (2H, m), 4,02 (2H, m), 4,54 (2H, d, J=6,0Hz), 4,71 (1H, d, J=9,9Hz), 7,06 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,38 (1H, m), 8,41 (1H, s), 10,43 (1H, t, J=6,0Hz), 12,19 (1H, s).

Exemplo X-3)

3-cloro-2-fluoro benzilamida do ácido (R)-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazino-8-carboxílico

Ponto de fusão: 304°C

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3,44-3,66 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,4Hz), 4,70 (1H,d, J=9,0Hz), 7,20 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,49 (1H, m), 8,41 (1H, s), 10,49 (1H, t, J=5,7Hz), 12,20 (1H, s)

Exemplo X-4)

4-fluorobenzilamida do ácido 1-Hidróxi-2,9-dioxo-2,5,6,7,8,9,10,10a-octaídro-4a,8a-diaza-antraceno-3-carboxílico

Ponto de fusão: 259°C

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1,33-1,79 (6H, m), 2,51 (1H, m), 3,88 (1 H, m), 4,12 (1H, dd, J=9,3, 14,1Hz), 4,38 (1H, d, J=12,9Hz), 4,53 (3H, m), 7,16 (2H, t, J=9,0Hz), 7,34 (2H, dd, J=5,7, 8,7Hz), 8,39 (1H, s), 10,44 (1H, t, J=6,3Hz), 12,84 (1H, s).

De acordo com a mesma maneira que a do Exemplo C-21,os

seguintes compostos Exemplo Y-I a Y-18 foram sintetizados.

Exemplo Y-I)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (3S,9aS)-5-Hidróxi-3-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Exemplo Y-9)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (3R,9aR)-5-Hidróxi-3-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (3H, d, J=6,9Hz), 2,00-2,10 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J=11,6, 13,4Hz), 3,41 (1H, dd, J=11,2, 12,9Hz), 4,05-4,45 (2H, m), 4,30-4,38 (1H, dd, J=4,0, 14,1Hz), 4,63 (2H, d, J=5,9Hz), 4,65-4,75 (1H, m), 4,98 (1H, t, J=3,7Hz), 6,80-6,84 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,31 (1H, s) 10,38 (1H, brs), 12,37 (3H, s).

Exemplo Y-2)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (4S,9aR)-5-Hidróxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Exemplo Y-3)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (4R,9aS)-5-Hidróxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,42 (3H, d, J=7,0Hz), 1,56 (1H, dd, J=2,0, 14,0Hz), 2,19-2,30 (3 H, m), 4,02 (3 H, d, J=2,2Hz), 4,05 (1H, t, J=2,3Hz), 4,12 (1H, dd, J=6,0, 13,6Hz), 4,27 (1H, dd, J=4,2,13,4Hz), 4,64 (2H, d, J=5,9Hz), 4,95-5,05 (1 H, m), 5,26 (2H, d, J=4,1, 5,8Hz), 6,75-6,85 (2H,m), 7,30-7,40 (1H, m), 8,30 (1H, s), 10,38 (1H, brs), 12,45 (1H, s).

Exemplo Y-4)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2R,9aR)-5-Hidróxi-2-

metoximetil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexa-hidro-2H-l-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Exemplo Y-8)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2S,9aS)-5-Hidróxi-2-metoximetil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexa-hidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 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=13,1Hz), 4,36 (1H, d, J=10,1Hz), 4,64 (1H, d, J=5,9Hz), 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, brs), 12,33 (1H, brs).

Exemplo Y-5)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (5aR,6aS,10aR)-1-Hidróxi-2,12-dioxo-2,5,5a,7,8,9,10,10a,11,12-deca-hidro-6aH-6-oxa-4a,11a-diaza-naftaleno-3-carboxílico [racemato]

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1,00-1,85 (9H, m), 2,90 (1H, t, J=4,2Hz), 4,36 (1H, dd, J=4,2, 12,9Hz), 4,44-4,57 (4H, m), 5,32 (1H, t, J=3,9Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m), 8,49 (1 H, s), 10,34 (1H, brs).

Exemplo Y-6)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2S,9aR)-2-Etil-5-hidróxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexa-hidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Exemplo Y-7)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2R,9aS)-2-Etil-5-hidróxi-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexa-hidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,87 (3H, d, J=5,4Hz), 1,40-1,51 (3H, m), 1,75 (1H, d, J=10,8Hz), 3,22 (1H, t, J=10,2Hz), 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, brs), 12,48 (1H, s).

Exemplo Y-10)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2S,9aS)-5-Hidróxi-6,10-dioxo-2-fenil-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,70-1,82 (1H, m), 1,98 (1H, d, J=9,6Hz), 3,49 (1H, t, J=9,6Hz), 4,54-4,68 (5H, m), 4 98 (1H, d, J=8,7Hz), 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).

Exemplo Y-11)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2S,9aS)-5-Hidróxi-2-isopropil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílicoExemplo Y-12)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2R,9aR)-5-Hidróxi-2-isopropil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico 1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,86 (6H, dd, J=4,8, 13,5Hz), 1,41, 1,49 (1H, m), 1,57-1,69 (1H, m), 1,72-1,78 (1H, m), 3,20 (1H, t, J=8,4Hz), 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, brs), 12,48 (1H, s).

Exemplo Y-13)

4-fluorobenzilamida do ácido (3S,9aS)-5-Hidróxi-3-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Exemplo Y-14)

4-fluorobenzilamida do ácido (3R,9aR)-5-Hidróxi-3-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0,81 (3H, d, J=6,6Hz), 1,84-1,93 (1H,

m), 2,86 (1H, t, J=12,5Hz), 3,48 (1H, t, J=11,1Hz), 3,97-4,03 (1H, m), 4,41-4,60 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=5,9Hz), 5,20 (1H, t, J=3,8Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,36 (1H, t,J=5,9Hz), 12,45 (1H, s).

Exemplo Y-15)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2R,9aS)-5-Hidróxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Exemplo Y-16)

2,4-difluoro-benzilamida do ácido (2S,9aR)-5-Hidróxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1,14 (3H, d, J=6,0Hz), 1,38 (1H, m), 1,75 (1H, d, J=13,8Hz), 3,18-3,29 (1H, m), 3,95-4,06 (1H, m), 4,42-4,58 (3H, m), 4,54 (2H, d, J=5,7Hz), 5,30 (1H, t, J=3.9Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 8,50 (1H, s), 10,35 (1H, t, J=5,7Hz), 12,48 (1H, s).

Exemplo Y-17)

4-fluorobenzilamida do ácido (2S,9aR)-5-Hidróxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

Exemplo Y-18)

4-fluorobenzilamida do ácido (2R,9aS)-5-Hidróxi-2-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico

1H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1,15 (3H, d, J=6,0Hz), 1,35-1,50 (1H, m), 1,75 (1H, d, J=12,9Hz), 3,23 (1H, td, J=13,0, 2,8Hz), 3,95-4,03 (1H, m), 4,41-4,59 (3H, m), 4,52 (2H, d, J=6,0Hz), 5,30 (1H, t, J=3,9Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 8,52 (1H, s), 10,36 (1H, t, J=6,0Hz), 12,48 (1H, s).

Derivados de amino-álcool correspondentes, usados nas sínteses de Y-1 a Y-18, foram preparados como versão opticamente pura, empregando-se métodos similares àqueles descritos nos seguintes relatórios.

3-amino-2-metil-propan-1-ol e 4-amino-butan-2-ol foram preparados de acordo com o método de Russell A. Barrow (J. Am. Chem, Soc. 1995, 317, 2479-2490).

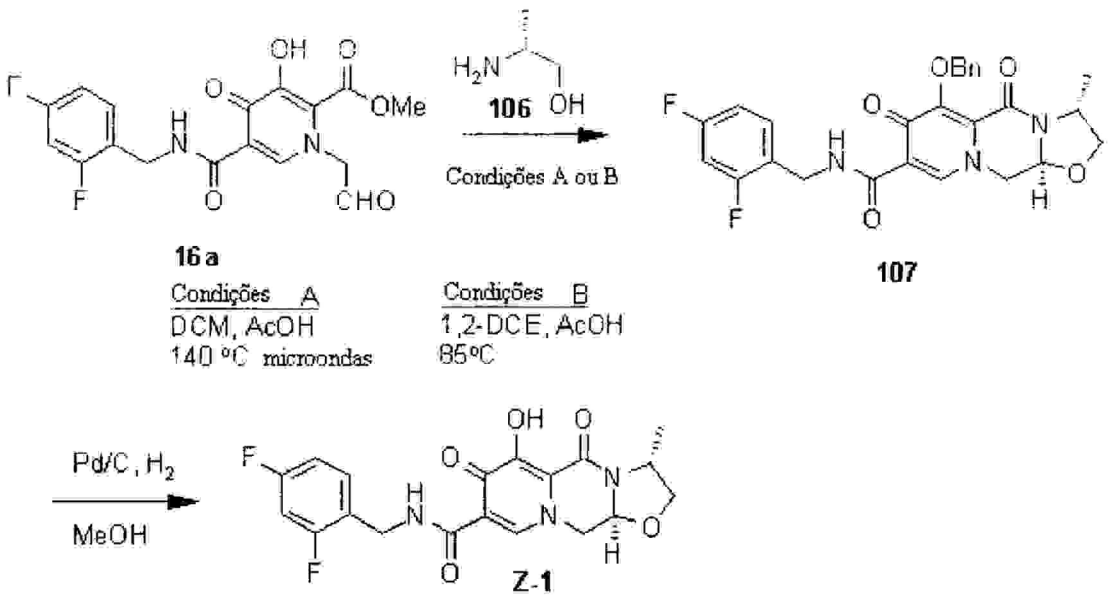
3-amino-butan-1-ol foi preparado de acordo com o método de P. Besse (Tetrahedron Asymmetry 10 (1999) 2213-2224).

1-Amino-pentan-3-ol, 1-Amino-4-metil-pentan-3-ol, 4-Amino-1-metóxi-butan-2-ol e 3-Amino-1-fenil-propan-1-ol foram preparados de acordo com o método descrito nas seguintes literaturas, U.S. Pat. Appl. Publ., 2004133029, 08 de julho de 2004, PCT Int. Appl. 2002012173, 14 fev. 2002.

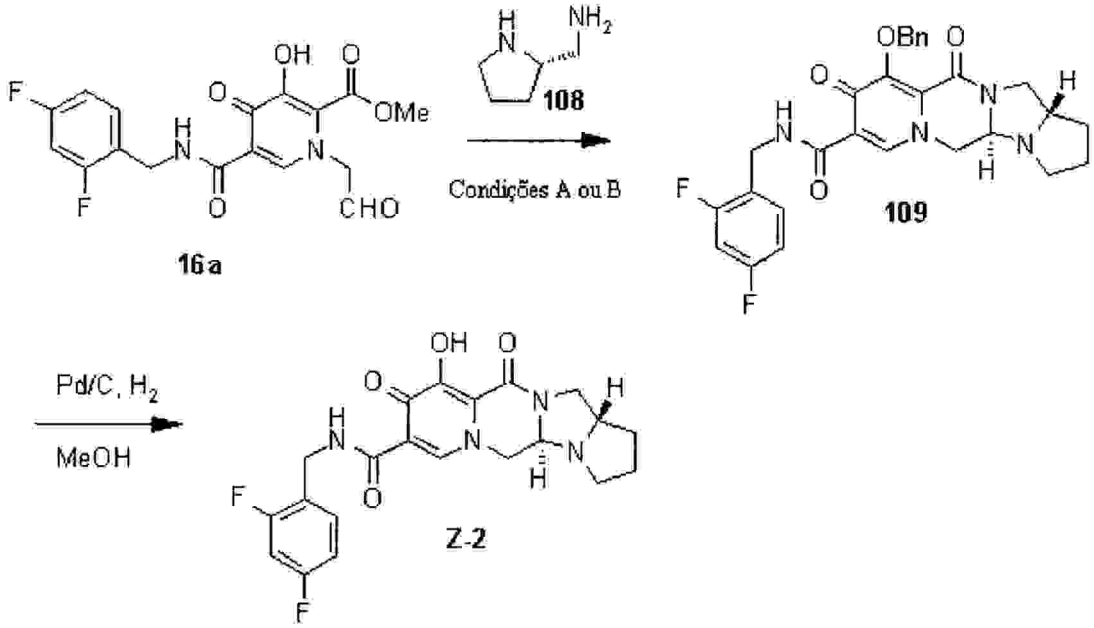
Todos os exemplos abaixo consistem de >95% ee e >6:1 de pureza diastereomérica, a menos que indicado de outro modo. Os compostos mostrados na tabela ZZ consitem de misturas de diastereômeros no estereocentro representado em relações de 1:1 a > 10:1. Os estereocentros que foram formados durante o processo abaixo foram designados utilizando-se técnicas NMR bem conhecidas na arte (método 1D e 2D) e/ou utilizando-se técnicas de dicroismo circular vibracional. As determinações de designação estereoquímica foram realizadas em exemplos representativos e compostos intimamente relacionados foram designados por analogia em alguns casos. Os esquemas abaixo destinam-se a ser orientação geral de como os exemplos foram sintetizados. Será possível que uma pessoa hábil na arte possa rearranjar a ordem de etapas ou mudar substituintes para aplicar o método descrito abaixo e nos exemplos, para construir compostos de fórmula geral. Métodos adicionais, conhecidos daqueles hábeis na arte ou comumente presentes na literatura podem também ser aplicados para realizar transformações similares e chegar aos mesmos compostos de fórmula geral ou precursores de amino álcool e diamina.

140

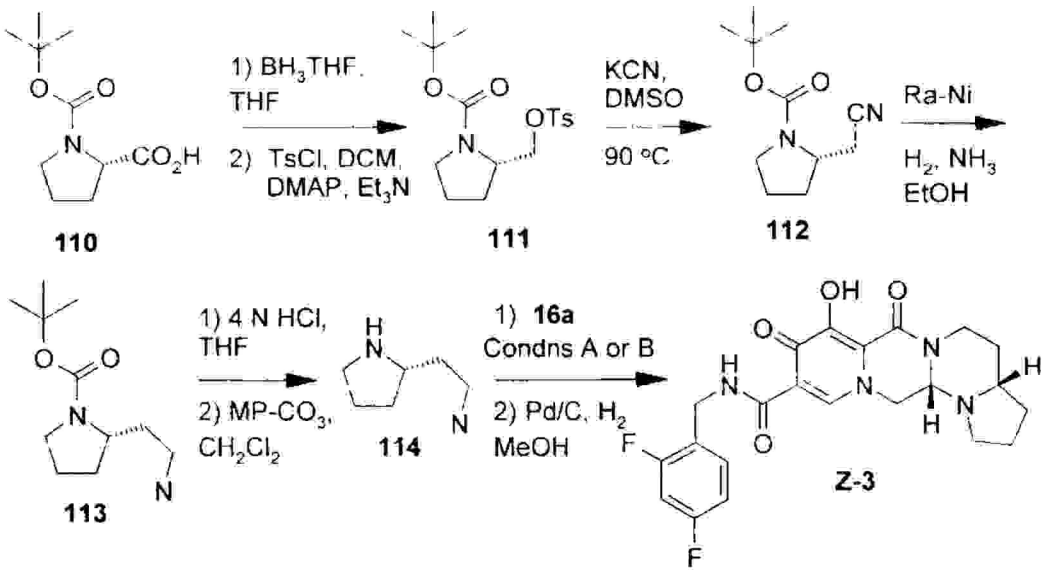
[Fórmula Química 68]



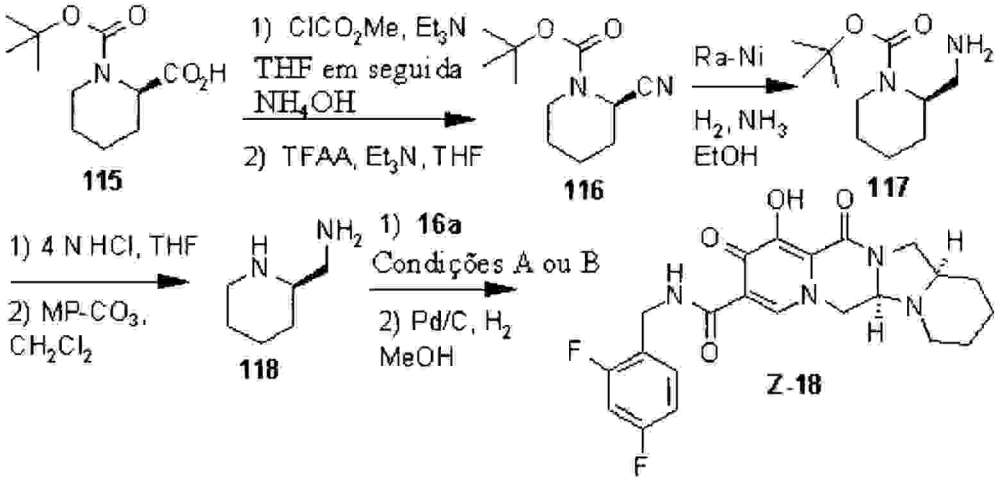
[Fórmula Química 69]



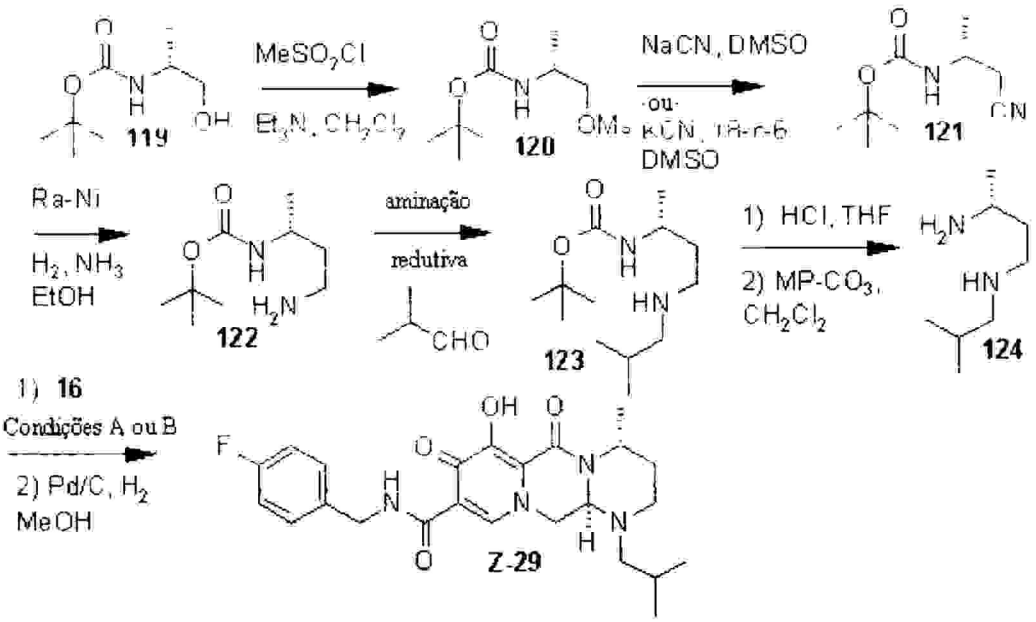
[Fórmula Química 70]



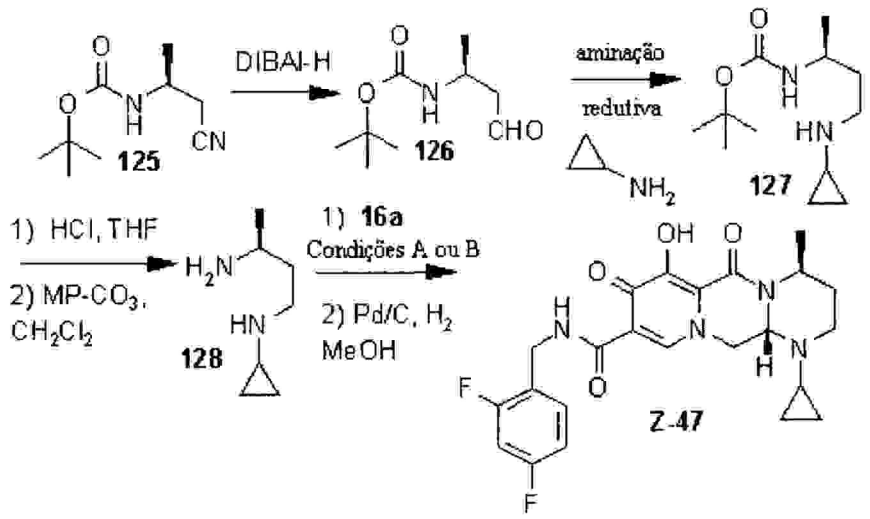
[Fórmula Química 71]



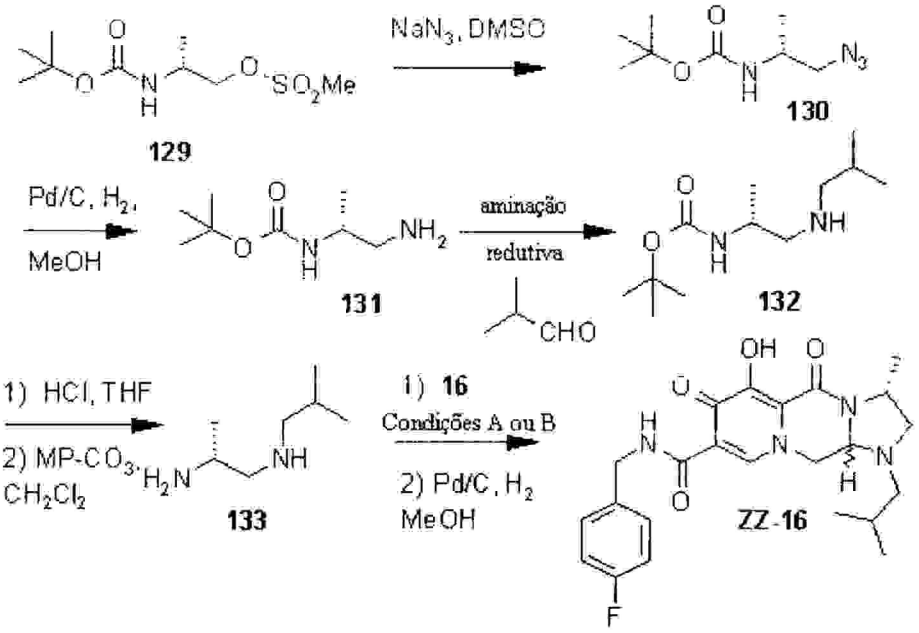
[Fórmula Química 72]



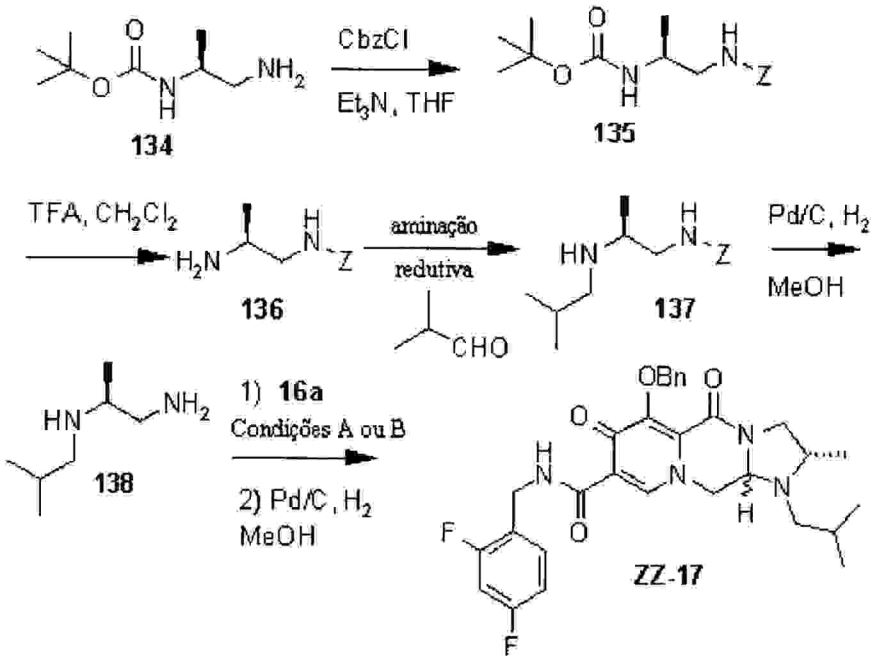
[Fórmula Química 73]



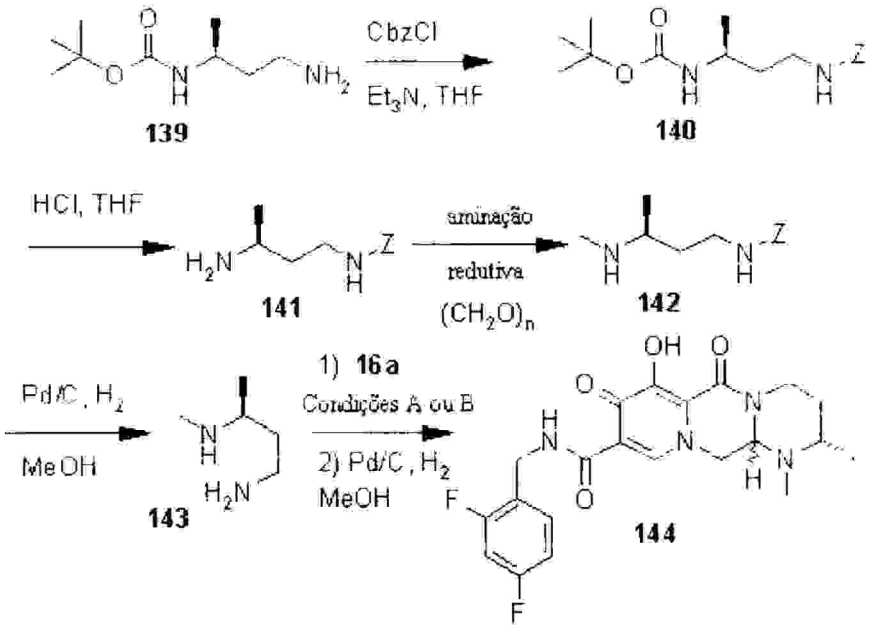
[Fórmula Química 74]



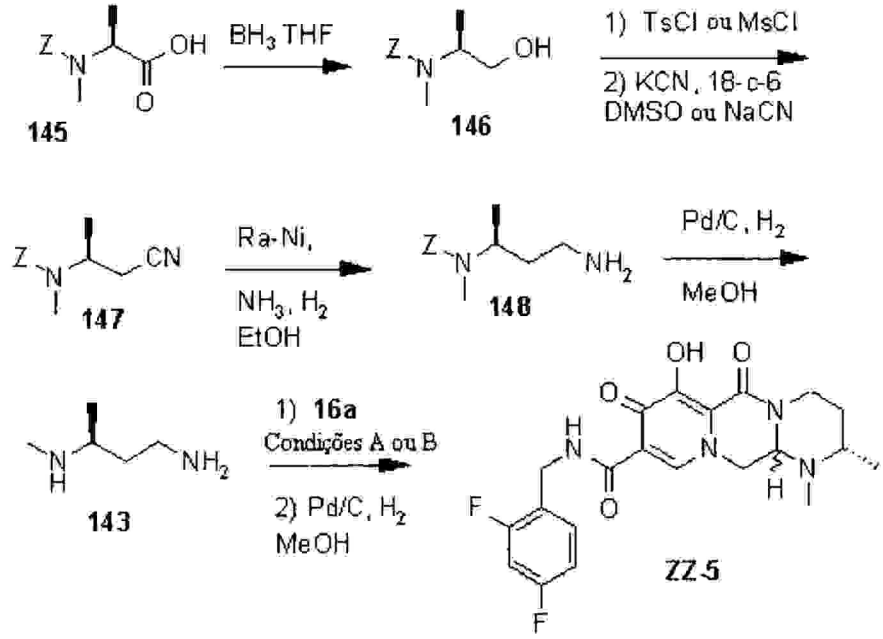
[Fórmula Química 74]



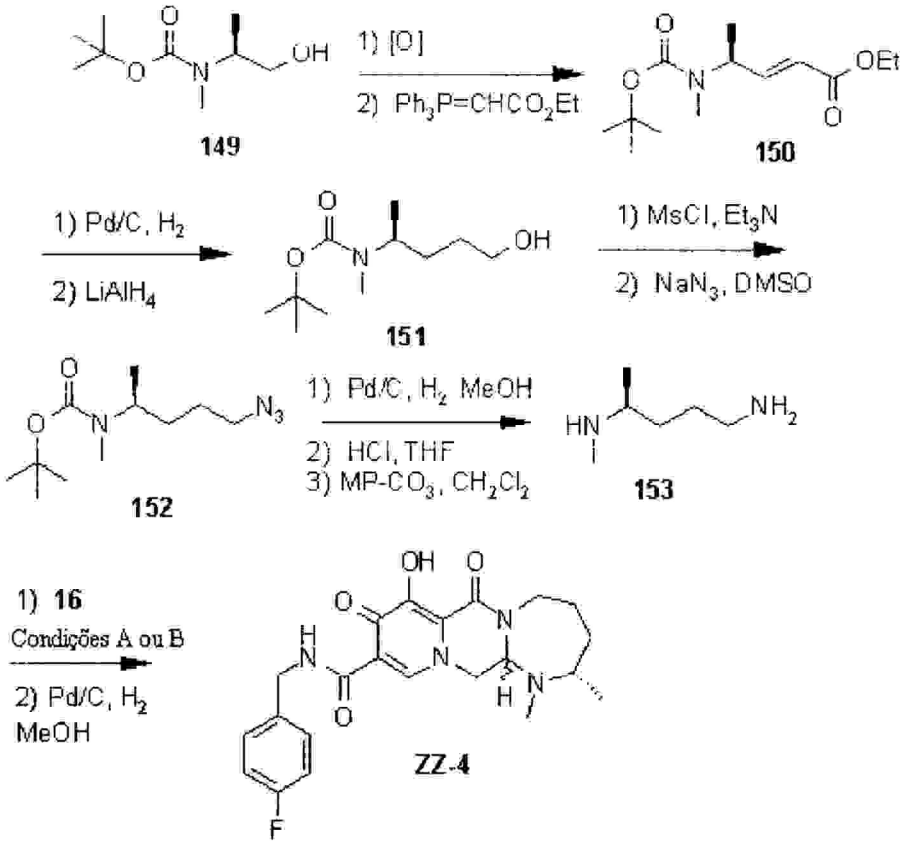
[Fórmula Química 75]



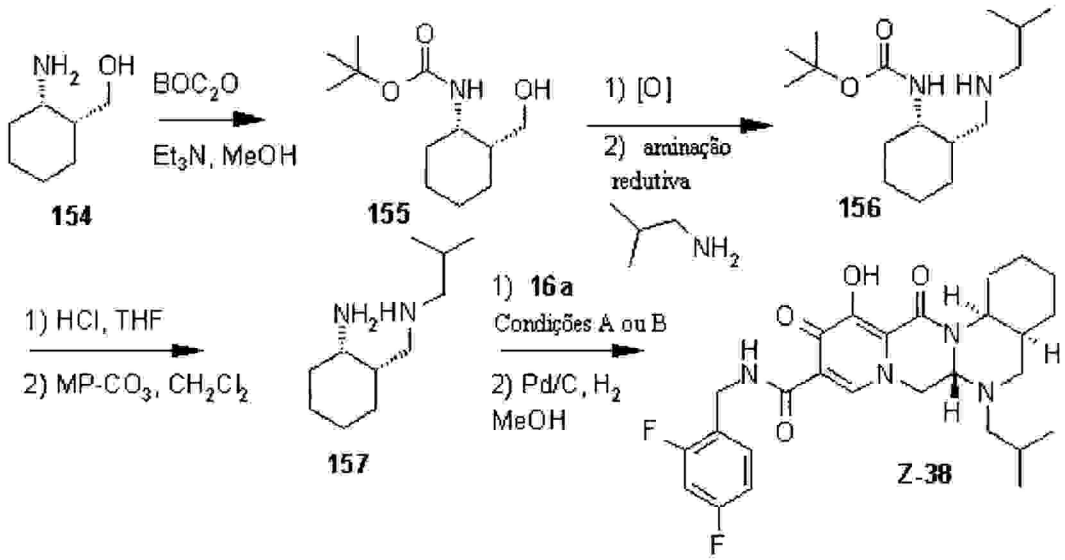
[Fórmula Química 76]



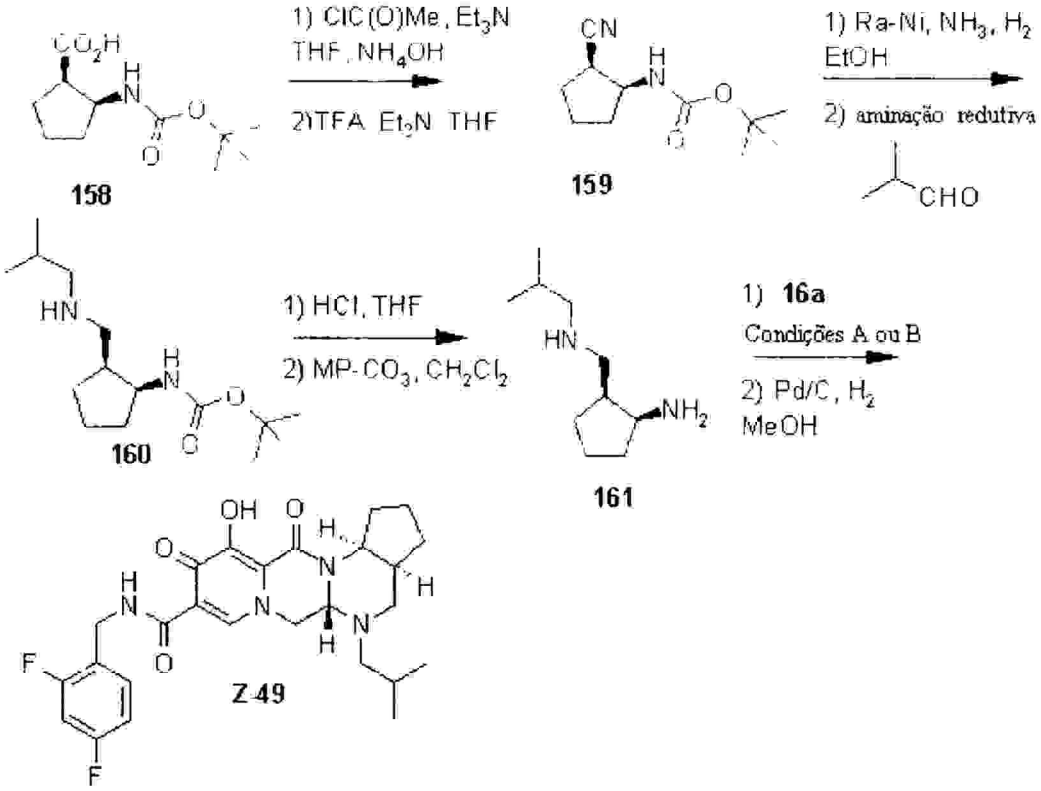
[Fórmula Química 77]



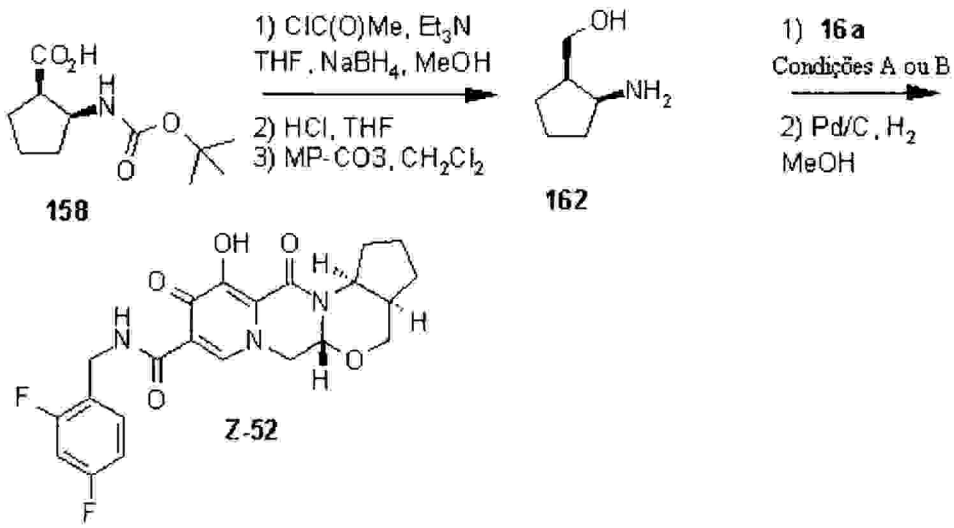
[Fórmula Química 78]



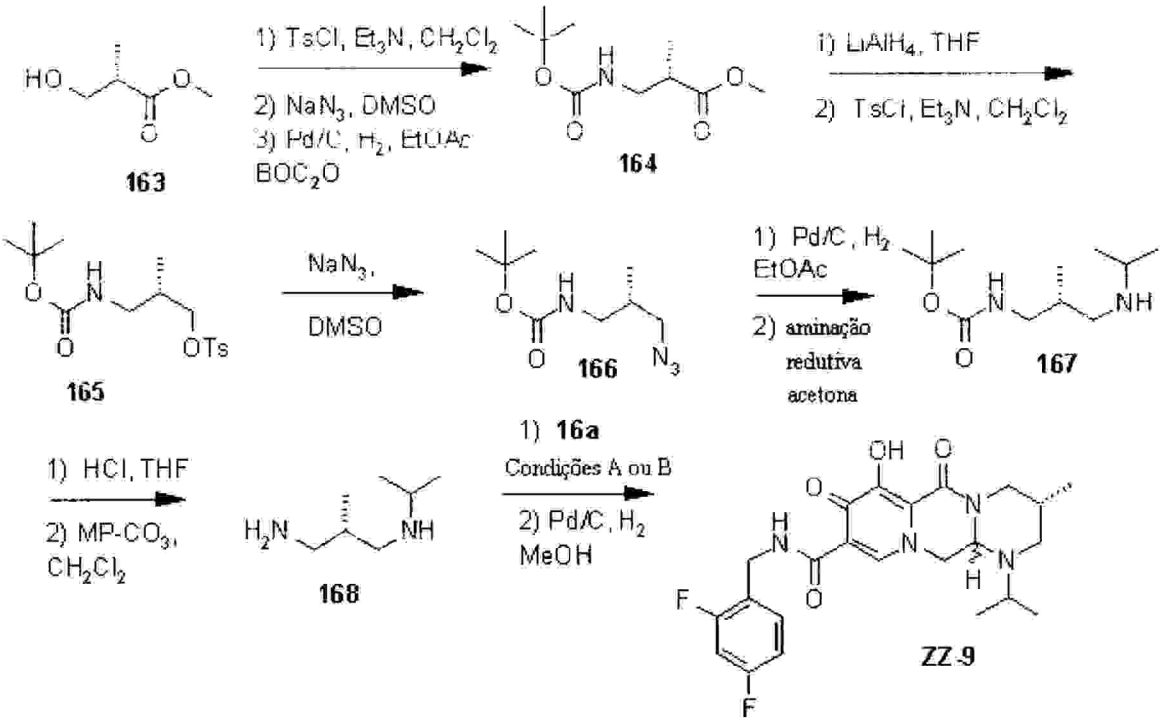
[Fórmula Química 79]



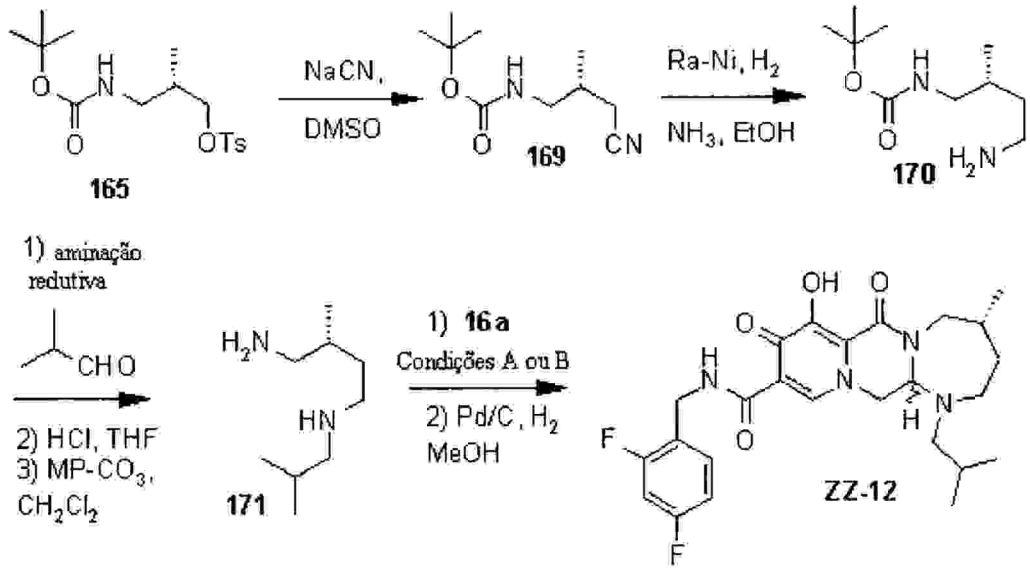
[Fórmula Química 80]



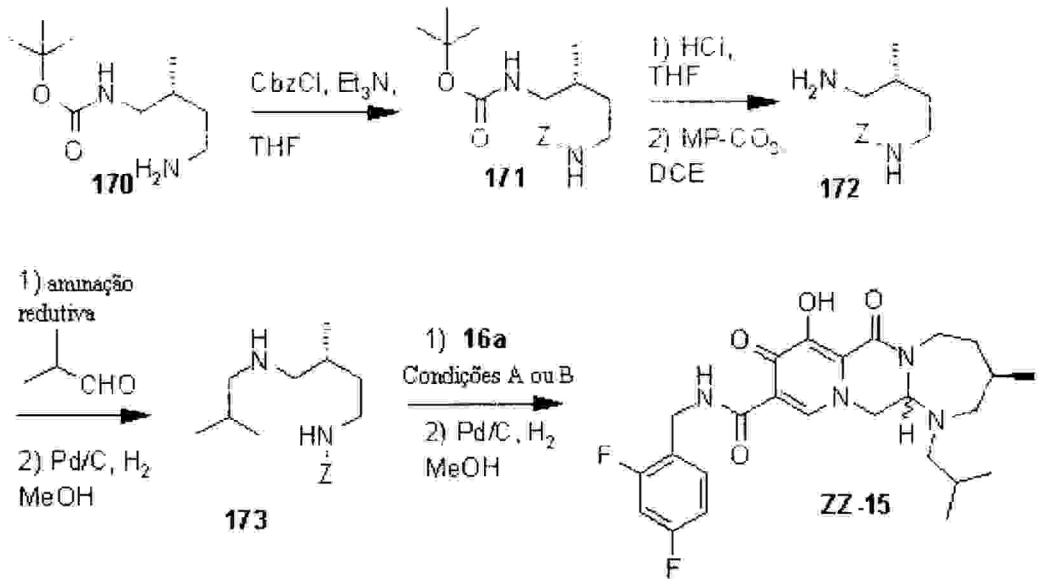
[Fórmula Química 81]



[Fórmula Química 82]

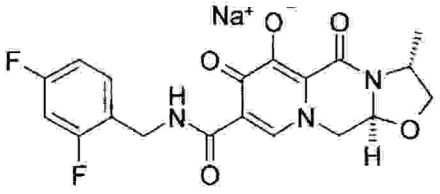


[Fórmula Química 83]



Exemplo Z-1:

Sal de sódio de (3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida



a) (3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil) óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.

Em uma solução of 16a (409 mg, 0,87 mmol) em dicloroetano (20 ml) foi adicionado (2R)-2-amino-1-propanol (0,14 ml, 1,74 mmol) e 10 gotas de ácido acético glacial.

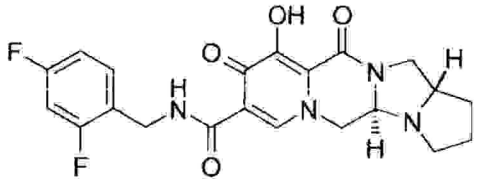
A solução resultante foi aquecida ao refluxo por 2 h. Ao esfriare, Celite foi adicionada à mistura e os solventes removidos in vacuo e o material foi purificado via cromatografia de gel de sílica (eluição gradiente 2% CH_3OH/CH_2Cl_2) para fornecer (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a] pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (396 mg, 92%) como um vidro. 1H

NMR ($CDCl_3$) δ 10,38 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 4H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,40 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,16 (dd, J =9,6, 6,0 Hz, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 3,84 (dd, J= 12,0, 10,0 Hz, 1H), 3,63 (dd, J= 8,4, 7,2 Hz, 1H), 1,37 (d, J= 6,0 Hz, 3H); ES^+ MS: 496 (M+1).

b) Sal de sódio de (3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida. Em uma solução de (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a] pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (396 mg, 0, 80 mmol) em metanol (30 ml) foram adicionados 10% Pd/C (25 mg). Hidrogênio foi borbulhado através da mistura de reação via um balão por 2 h. A mistura resultante foi filtrada através de Celite com metanol e diclorometano. O filtrado foi concentrado in vacuo para fornecer (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido [1,2-d]pirazino-8-carboxamida como um sólido branco tingido de rosa (278 mg, 86%). ^{1} H NMR ($CDCl_3$) δ 11,47 (m, 1 H), 10, 29 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 5,31 (dd, J=9,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,65 (m, 2 H), 4,47-4,38 (m, 3 H), 3,93 (dd, J= 12,0, 10,0 Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 1,49 (d, J= 5,6 Hz, 3 H); ES^+ MS: 406 (M+1). O material acima (278 mg, 0,66 mmol) foi absorvido em etanol (10 ml) e tratado com 1 hidróxido de sódio 1N (aq) (0,66 ml, 0,66 mmol). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. Éter foi adicionado e os líquidos foram coletados para fornecer o sal de sódio do composto do título como um pó branco (291 mg, 99%). 1H NMR (DMSO-d_6) δ 10,68 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 4,49 (m, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 3 74 (dd, J= 11,2,10,4 Hz, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 1,25 (d, J=4,4 Hz, 3 H)

Exemplo Z-2:

(4aR,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-]-10-hidróxi-9,12-dioxo-2,3,4a, 5,9,11,13,13a-octaidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',21:3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.



a) (4aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1H-piridol[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazol[1,2-d]pirazino-8-carboxamida. Uma solução de 16a (24 mg, 0,05 mmol), [(2S)-2-pirrolidinilmetilamina (0,1 ml) e 2 gotas de ácido acético glacial foram aquecidas sob condições de microondas a 140 °C por 10 min. Ao esfriar, Celite foi adicionada à mistura e os solventes removidos in vacuo e o material foi purificado via cromatografia de gel de sílica (eluição gradiente 2% CH_3OH/CH_2Cl_2) para fornecer (4aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1N-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (19 mg, 71%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 (1 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 4,25 (dd, J=12,0, 6,8 Hz, 1 H), 4,10 (d, J= 12,8 Hz, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3 71 (m, 1 H), 3,14-3,04 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,11-1,58 (m, 4 H); ES^+ MS: 521 (M+l).

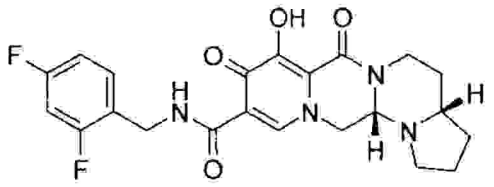
b) (4aR,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a, 5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-oarboxamida.

Em uma solução de (4aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (19 mg, 0,04 mmol) em metanol (8 ml) foi adicionado 10% Pd/C (10 mg). Hidrogênio foi

borbulhado através da mistura de reação, via um balão por 2 h. A mistura resultante foi filtrada através de Celite com metanol e diclorometano. O filtrado foi concentrado in vacuo para fornecer o composto do título (6 mg, 38%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,73 (m, 1 H), 10,36, (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 4,62 (m, 2 H), 4,50 (m, 1 H), 4,27-4,19 (m, 2 H), 3,87-3,77 (m, 2 H), 3,16-3,08 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,11-1,65 (m, 4 H). ES$^+$ MS: 431 (M+1).

Exemplo Z-3:

(3As,13As)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-8-hidróxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9, 13,13a-decaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidino-10-carboxamida.



a) N-BOC-(2s)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidina. Em uma solução de N-BOC-L-prolina (4,17 g, 19,4 mmol) em THF (40 ml) at 0 °C foi adicionado BH_3-THF (21,4 ml, 1 M em THF, 21,4 mmol) em gotas. O banho foi removido e a solução resultante agitada em temperatura ambiente por 2 h. Metanol foi adicionado para esfriar a mistura e os solventes foram removidos in vacuo. O resíduo foi absorvido em acetato de etila e lavado com bicarbonato de sódio e salmoura. As camadas aquosas foram extraídas duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados para fornecer N-BOC-(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidina (3,82 g, 98%) como um óleo transparente. Este material foi usado sem mais purificação. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 (br, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,85-1,72 (m, 2 H), 1,58 (m, 1 H).

b) N-BOC-(2S)-2-({[(4-Metilfenil)sulfonil]óxi}metil)-1-pirrolidina. Em uma solução fria (0 °C) de N-BOC-(2S)-2-(hidroximetil)-1-

pirrolidina (350 mg, 1,74 mmol) em diclorometano (20 ml) foi adicionada trietilamina (0,29 ml, 2,08 mmol) e cloreto de toluenossulfonila (398 mg, 2,08 mmol). N,N-dimetilaminopiridina (70 mg) foi adicionado e a solução resultante foi permitida aquecer à temperatura ambiente à medida que o banho aquecei e agitou por 4 h. Água foi adicionada e as camadas separadas. A camada aquosa foi lavada com bicarbonato de sódio e então com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados, seguido por purificação por cromatografia flash para fornecer N-BOC-(2S)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]óxi}metil)-1-pirrolidina (460 mg, 75%) como um óleo transparente. ^1H NMR existe como rotâmeros ($CDCl_3$) δ 7,77 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 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 e 1,35 (s, t-butila BOC rotomérica 9 H).

c) N-BOC-(2S)-2-ciano-1-pirrolidina. Uma mistura de N-BOC-(2S)-2-({[4-metilfenil)sulfonil]óxi}metil)-1-pirrolidina 460 mg, 1,29 mmol) e KCN (256 mg, 3,88 mmol) foi aquecida a 90°C em DMSO (10 ml) por 6,5 h. A mistura foi esfriada à temperatura ambiente e EtOAc e água foram adicionados. Os orgânicos foram lavados com água duas vezes e então com salmoura. As camadas aquosas foram extraídas com EtOAc e os orgânicos combinados secados sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados, seguido por purificação pro cromatografia flash para fornecer N-BOC-(2S)-2-ciano-1-pirrolidina (179 mg, 66%) como um óleo. ^1H NMR existe como rotâmeros ($CDCl_3$) 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 e 1,44 (s, t-butila BOC rotomérica 9 H).

d) N-BOC-(2S)-2-(2-Aminoetil)-1-pirrolidina. Uma solução de NBOC-(2S)-2-ciano-1-pirrolidina (179 mg, 0,85 mmol) em etanol saturado com amônia anidra, foi tratada com Ni-Raney (1 ml de suspensão 50% aq.) e 50 psi (3,515 kg/cm^2) de H_2 durante a noite. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado in vacuo. A mistura foi purificada por

cromatografia flash (10% CH_3OH/CH_2Cl_2 com eluição gradiente de 1% NH_4OH) através de um curto tampão de gel de sílica, para fornecer N-BOC-(2S)-2-(2-aminoetil)-1-pirrolidina (90 mg, 50%) como um óleo transparente. ^1H NMR existe como as rotômeros ($CDCl_3$) 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-[(2S)-2-Pirrolidinil]etil}amina. Uma solução de N-BOC-(2S)-2-(2-aminoetil)-1-pirrolidina (90 mg, 0,42 mmol) em THF (6 ml) foi tratada com 4 N HCl (aq) (2 ml) e agitada em temperatura ambiente por 3 h. Amistura foi concentrada in vacuo para fornecer o composto do título como seu sal HCl. A parte deste material (40 mg) foi dissolvida em metanol e tratada com resina de carbonato suportada por sólido (Carbonato-MP, Argonaut Technologies) para liberar de base as aminas. Após 30 minutos, a solução foi filtrada através de um tubo fritado e os solventes removidos cuidadosamente in vacuo para fornecer {2-[(2S)-2-pirrolidinil]etil}amina (30 mg) como sua base livre. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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) (3aS,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,9-dioxo-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2a]pirrolo[1,2-c]pirimidino-10-carboxamida. Uma solução de 16a (30 mg, 0,06 mmol), {2-[(2S)-2-pirrolidinil]etil}amina (30 mg, 0,26 mmol) e 2 gotas de ácido acético glacial foram aquecidas sob condições de microondas a 140 °C por 10 min. Ao esfriar, Celite foi adicionado à mistura e os solventes removidos in vacuo e o material foi purificado via cromatografia de gel de sílica (eluição gradiente 2% CH_3OH/CH_2Cl_2) para fornecer (3aS,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7,9-dioxo-8-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,l3a-decaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidino-10-carboxamida. (25 mg, 74%) as uma película. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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

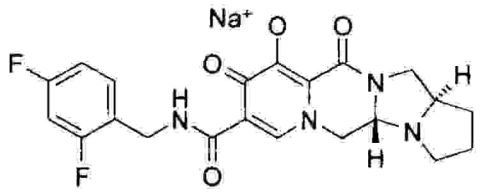
(m, 2 H), 4,67 (dd, J= 13,6, 2,8 Hz, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,11-4,03 (m, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,82-1,76 (m, 3 H), 1,52-1,38 (m, 2 H); ES^+ MS: 535 (M+1).

g) (3aS,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metill-8-hidróxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a, 4,5,7,9,13,13a-decaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidino -10-carboxamida.

Em uma solução de (3aS,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7,9-dioxo-8-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidino-10-carboxamida (25 mg, 0,05 mmol) em metanol (8 ml) foi adicionado 10% Pd/C (10 mg). Hidrogênio foi borbulhado através da mistura de reação via um balão por 18 h.. A mistura resultante foi filtrada através de Celite com metanol e diclorometano. O filtrado foi concentrado in vacuo para fornecer o composto do título (14 mg, 67%) como um sólido branco. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 12,53 (br, 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, 3 H), 2,44 (m, 1 H), 2,30 (m, 3 H), 1,97-1,38 (m, 6 H); ES^+ MS: 445 (M+1).

Exemplo Z-4:

sal de sódio de (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo [1,2-d]pirazino-8-carboxamida



a) [(2R)-2-Pirrolidinilmetil]amina. Em uma solução de N-BOC-(2R)-2-(aminometil)-1-pirrolidina (1,37 g, 6,85 mmol) em THF (20 ml) foi adicionado 4 NHCl (aq) (8 ml). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram removidos in vacuo e o resíduo foi tratado com resina de carbonato-MP em metanol e

diclorometano. Após 1 h, a resina foi removida via filtragem através de um tubo fritado e os voláteis foram removidos cuidadosamente in vacuo para produir a amina baseada livre (760 mg bruto > 100%) como um óleo. Este material foi usado sem mais purificação. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,13 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,82-2,62 (m, 5 H), 1,88-1,30 (m, 4 H).

b) (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,10a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida. De uma maneira similar como descrita no exemplo Z-2 de 16a (435 mg, 0,93 mmol) e [(2R)-2-pirrolidinilmetil]amina (200 mg, 2,0 mmol) em 1,2-dicloroetano (20 ml) e 15 gotas de ácido acético glacial foi obtido (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil) óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo [1,2-d]pirazino-8-carboxamida (321 mg, 67%) como um sólido branco. ^{1}NMR ($CDCl_3$) δ 10,41 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,55-7,24 (m, 4 H), 6,80 (m, 2 H), 5,35 (d, J= 10,0 Hz, 1 H), 5,13 (d, J= 10, (1 Hz, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,38 (dd, J= 10,4, 3,2 Hz, 1 H), 4,21 (dd, J= 12,0, 6,8 Hz, 1 H), 4,04 (dd, J= 12,4, 2,8 Hz, 1 H), 3,77 (t aparente, J= 11,6 Hz, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,11-3,00 (m, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,08-1,84 (m, 3 H), 1,65 (m, 1 H); ES^+ MS: 521 (M+ 1).

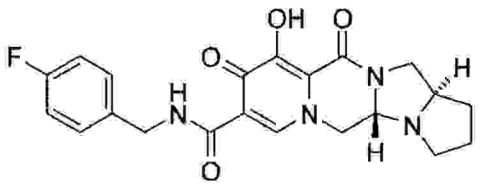
c) (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a, 5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida. De uma maneira similar como descrita no exemplo Z-2 de (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2a]pirrolo [1',2':3,4]imidazo[1,2-d-pirazino-8-carboxamida (518 mg, 0,99 mmol) e 10% Pd/C (35 mg) em metanol (40 ml) foi obtido (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11, 13,13a-octaídro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (430 mg, 99%) como um sólido branco. ^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 11,73 (m, 1 H), 10,36 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,64 (m, 2 H), 4,54 (dd, J = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 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).

d) Sal de sódio de (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a, 5,9,11,13,13a-octaídro-1N-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo [1,2-d]pirazino-8-carboxamida. De uma maneira similar como descrita no Exemplo Z-1 de (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1H-pirido[12-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo [1,2-d]pirazino-8-carboxamida (430 mg, 1,0 mmol) e hidróxido de sódio (1,0 ml, 1,0 M aq, 1,0 mmol) em 20 ml de etanol foi formado o correspondente sal de sódio (425 mg, 94%) como um sólido branco. 1 H NMR (D_2O) δ 7,85 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 4,53-4,46 (m, 3 H), 4,28 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,84 (m, 1H), 1,90 (m, 2 H), 1,73 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H). ES^+ MS: 431 (M+1).

Exemplo Z-5:

(4aS,13aR)-N-[(4-fluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11, 13,13a-octaídro-1H-pirazol[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazol[1,2-d]pirazino-8-carboxamida



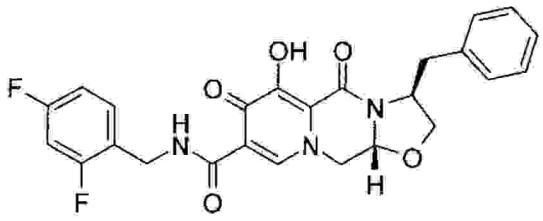
O composto do título foi produzido em duas etapas, empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16 (60 mg, 0,13 mmol) e [(2R)-2-pirrolidinilmetil]amina (100 mg, 1,0 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (4aS,13aR)-N-[(4-fluorofenil)metil]9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9, 11,13,13a-octaídro-1N-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-

d]pirazino-8-carboxamido (60 mg, 91%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrito no exemplo Z-2 para fornecer (4aS,13aR)-N-[(4-fluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaídro-1-H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (21 mg, 42%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,72 (m, 1 H), 1,37 (m, 3 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), 3,34-3,07 (m, 2 H), 2,82 (m, 1 H), 2,11, 189 (m, 3 H), 1,68 (m, 1 H);

ES$^+$ MS: 413 (M+ 1).

Exemplo Z-6:

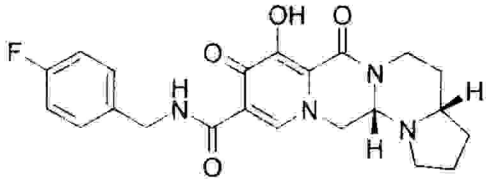
(3S,11aR)-N-(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida



O composto do título foi produzido em duas etapas, empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (37 mg, 0,08 mmol) e (2S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (35 mg, 0,24 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-6-[(fenilmetil) óxi]2,3,5,7,11,11a-hexaidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (25 mg, 75%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,47 (br, 1 H), 30,28 (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 (t aparente, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,96 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 1 H), 3,88 (t, aparente, 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$^+$ MS: 482 (M+ 1).

Exemplo Z-7

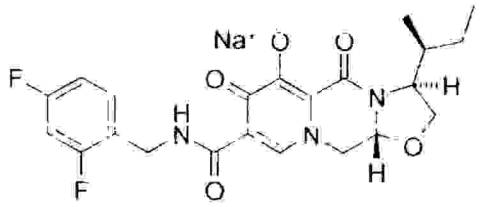
(3aS,13aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-8-hidróxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a.4,5,7,9, 13,13a-decaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidino-10-carboxamida,



O composto do título foi produzido em duas etapas, utilizando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16 (84 mg, 0,13 mmol) e {2-[(2S)-2-Pirrolidinil]etil}amina (150 mg, 1,3 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (3aS,13aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-7,9-dioxo-8-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decaídropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidino-10-carboxamida (86 mg, 90%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrito no exemplo Z-2 para fornecer (3aS,13aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-8-hidróxi-7,9-dioxo-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-decaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirrolo[1,2-c]pirimidina-10-carboxamida. (63 mg, 88%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 10,45 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 6,04 (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, 3 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); MS^+ MS: 427 (M+ 1)

Exemplo Z-8

sal de sódio de (3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(1S)-1-metilpropil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida

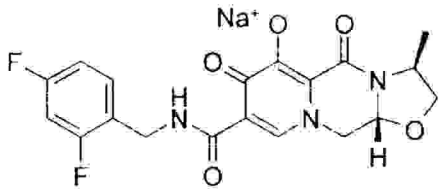


O composto do título foi produzido em duas etapas empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-1. 16a (437 mg, 0,89 mmol) e L-isoleucinol (259 mg, 2,21 mmol) foram reagidos em 1,2-dicloroetano (40 ml) com ácido acético para fornecer(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(1S)-1-metilpropil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (426 mg, 90%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-1 para fornecer (3S,11aR)-N-[2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(1S)-1-metilpropil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazol[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (376 mg, 99%) como um sólido branco grosseiro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 11,43 (br, 1 H), 10,27 (br, 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^+ MS: 448 (M+ 1). Este material (360 mg, 0,81 mmol) foi tratado com hidróxido de sódio (0,81 ml, 1,0 M, 0,81 mmol) em etanol (15 ml) como descrito no Exemplo Z-1 para fornecer seu correspondente sal de sódio (384 mg, 99%) como um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO-d_4) δ 10,82 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,00 (m, 3 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, 3H); ES^+ MS: 448 (M+1).

Exemplo Z-9:

sal de sódio de(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-

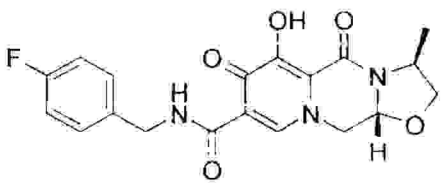
hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida



O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-1. 16a (510 mg, 1,08 mmol) e (2S)-2-amino-1-propanol (0,17 ml, 2,17 mmol) foram reagidos em 1,2-dicloroetano (20 ml) com ácido acético para fornecer (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (500 mg, 93%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-1 para fornecer (3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (386 mg, 94%) como um sólido branco tingido. ^{1}NMR ($CDCl_3$) 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, (1 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 1,48 (d, J = 6,0 Hz, 3 H); ES^+ MS: 406 (M+ 1). Este material (385 mg, 0,95 mmol) foi tratada com hidróxido de sódio (0,95 ml, 1,0 M, 0,95 mmol) em etanol (15 ml) como descrito no Exemplo Z-1 para fornecer seu correspondente sal de sódio (381 mg, 94%) como um sólido branco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 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).

Exemplo Z-10:

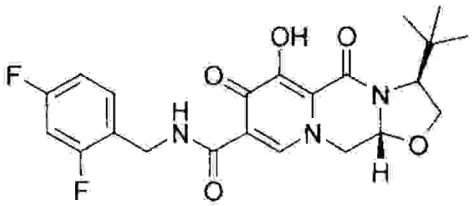
(3S,11aR)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11, 11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.



O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16 (100 mg, 0,22 mmol) e (2S)-2-amino-1-propanol (0,10 ml, 1,28 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (3S, 11aR)-N-[(4-fluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5, 7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (100 mg, 95%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2 para fornecer (3S,11aR)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido [1,2-d]pirazino-8-carboxamida (80 mg, 99%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,43 (br, 1 H), 10,28 (br, 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 (t aparente, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 1,45 (d, J= 5,6 Hz, 3 H); ES-MS: 386 (M-1).

Exemplo Z-11

(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida

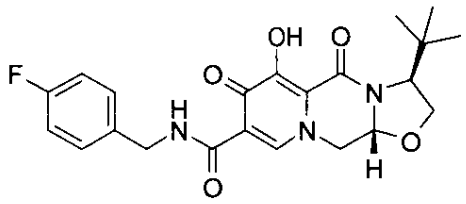


O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16a (41 mg, 0,09 mmol) e L-terc-leucinol de base livre (59 mg, 0,50 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-

carboxamida (40 mg, 86%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2 para fornecer (3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-(1,1-dimetiletil)-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (33 mg, 99%) como um sólido branco tingido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 10,29 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,70 (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^+ MS: 448 (M+ 1).

Exemplo Z-12

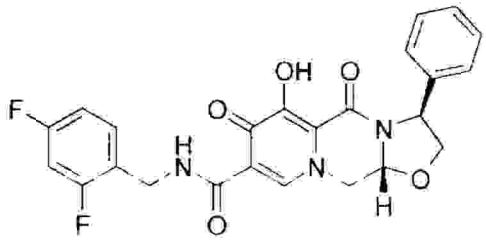
(3S,11aR)-3-(1,1-Dimetiletil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.



O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16 (41 mg, 0,09 mmol) e L-terc-leucinol de base livre (59 mg, 0,50 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 mL) com ácido acético para fornecer (3S,11aR)-3-(1,1-dimetiletil)-N-[(4-fluorofenil)metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11, 11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (40 mg, 85%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2 para fornecer (3S,11aR)-3-(1,1-Dimetiletil)-N[(4-fluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo [3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (32 mg, 97%) como um sólido branco tingido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,15 (br, 1 H), 10,32 (a, 1 H), 8,38(s, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 11), 5,43 (m, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 4,36 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 1,02 (s, 9 H); ES^+ MS: 430 (M+ 1).

Exemplo Z-13:

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



O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16a (33 mg, 0,07 mmol) e L-fenilglicinol (19 mg, 0,14 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (3S,11aR)-N-[(4-fluorofenil)metil]-5,7-dioxo-3-fenil-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (37 mg, 95%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2 para fornecer (3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-3-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexaidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d] pirazino-8-carboxamida (33 mg, 99%) como um sólido branco tingido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,23 (br, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 8,39 (s, 3 H), 7,43-7,32 (m, 6 H), 6,80 (m, 2 H), 5,58 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,37 (t aparente, 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); ES^+ MS: 468 (M+ 1).

Exemplo Z-14:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(hidroximetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaidro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.

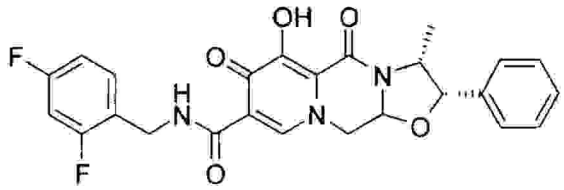


O composto do título foi produzido em duas etapas,

empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (50 mg, 0,10 mmol) e (2R)-2-amino-3-[(fenilmetil)óxi]-1-propanol (0,1 ml) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer(3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-3-{[(fenilmetil)óxi]metil}-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (61 mg, 99%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2 para fornecer (3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(hidroximetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11, 11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (37 mg, 87%) como um sólido branco tingido. ^{1}NMR ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 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).

Exemplo Z-15:

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

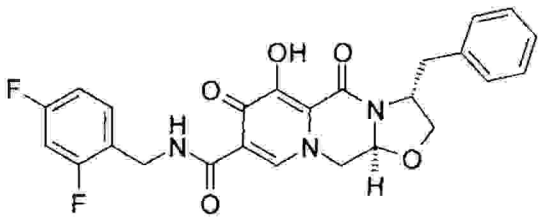


O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se, um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16a (25 mg, 0,05 mmol) e (1S,2R)-(+)-norefcedrina (0,1 ml) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (2S,3R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-metil-5,7-dioxo-2-fenil-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3] oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (30 mg, 99%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito noExemplo Z-2 para fornecer (2S,3R)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-

d]pirazino-8-carboxamida (25 mg, 91%) como um sólido branco. Este material é um diastereômero simples (>6:1 relação diastereomérica porém não confirmada em relação à estereoquímica do centro aminal). ^{1}H NMR ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 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 (t aparente, J = 10,4 Hz, 1 H), 0,94 (d, J= 6,4 Hz, 3 H); ES$^-$ MS: 482 (M+ 1).

Exemplo Z-16

(3R,11aS)-N-(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida

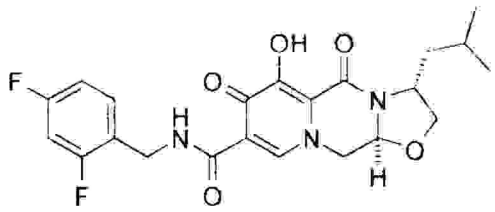


O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16a (34 mg, 0,07 mmol) e (2R)-2-amino-3-fenil-1-propanol (D-fenilalaninol) (50 mg, 0,33 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (29 mg, 70%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no exemplo Z-2 para fornecer(3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil)-6-hidróxi-5,7-dioxo-3-(fenilmetil)-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (24 mg, 98%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 11,46 (br, 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^+ MS: 482 (M+ 1).

Exemplo Z-17:

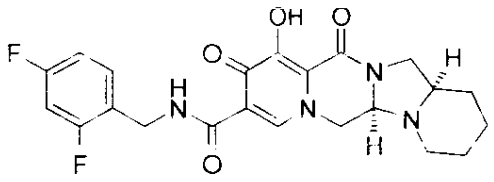
(3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(2-metilpropil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.



O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16a (32 mg, 0,07 mmol) e (2R)-2-amino-4-metil-1-pentanol (0,1 ml) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(2-metilpropil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7, 11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida e (43 mg, 99%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2 para fornecer (3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil) metil]-6-hidróxi-3-(2-metilpropil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3] oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (32 mg, 90%) como um sólido branco. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 11,47 (br, 1 H), 10,29 (m, J 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^+MS: 448 (M+1).

Exemplo Z-18

(5aR,14aR)-N-[(2,4-Difluorofofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a, 6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido[1'2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida



a) 1,1-Dimetiletil (2R)-2-(aminocarbonil)-1-piperidinocarboxilato. Em uma solução fria (0°C) de ácido (2R)-1-{[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}-2-piperidinocarboxílico (1,0 g, 4,36 mmol) em THF (20 ml) foi adicionado trietilamina (0,60 ml, 4,36 mmol) seguido por lenta adição de cloroformiato de metila (0,34 ml, 4,36 mmol). Após alguns minutos, uma suspensão tinha-se formado. A esta mistura foi adicionado NH_4OH concentrado e a solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente como o banho aquecido e agitada por um total de 4 h. A mistura foi concentrada in vacuo e o resíduo foi absorvido em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com ácido cítrico, bicarbonato de sódio e então salmoura, secada sobre Na_2SO_4. Filtragem e concentração forneceram 1,1-dimetiletil (2R)-2-(aminocarbonil)-1-piperidinocarboxilato (1,0 g, 99%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6,03 (br, 1 H), 5,45 (br, 1 H), 4,77 (br, 1 H), 4,06 (br, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,29 (m, 1 H), 1,67-1,43 (m, 13 H),

b) 1,1-Dimetiletil(2R)-2-ciano-1-piperidinocarboxilato. Em uma solução fria (0 °C) de 1,1-dimetiletil (2R)-2-(aminocarbonil)-1-piperidinocarboxilato (269 mg, 1,17 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada trietilamina (0,33 ml, 2,34 mmol) e em seguida anidrido trifluoroacético (0,17 ml, 1,17 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C por 1 h e concentrada in vacuo. O resíduo foi absorvido em EtOAc e lavado sucessivamente com bicarbonato de sódio, 0,5 N HCl e salmoura. Os orgânicos foram secados sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados para fornecer 1,1-dimetiletil (2R)-2-ciano-1-piperidinocarboxilato (255 mg, 99%) como um sólido cristalino em repouso. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5,23 (br, 1 H), 4,05 (br, 1 H), 2,93 (br, 1 H), 1,93-1,39 (m, 6 H), 1,46 (s, 9 H).

c) 1,1-Dimetiletil (2R)-2-(aminometil)-1-

piperidinocarboxilato. Uma solução de etanol de amônia saturada de 1,1 dimetiletil(2R)-2-ciano-1-piperidinocarboxilato (255 mg, 1,19 mmol) foi reduzida com Ni-Raney de uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-3, para fornecer, após filtragem através de um pequeno tampão de sílica, 1,1-dimetiletil (2R)-2-(aminometil)-1-piperidinocarbóxilato (236 mg, 91%), como um óleo. ^{1}NMR ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 4,15 (br, 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).

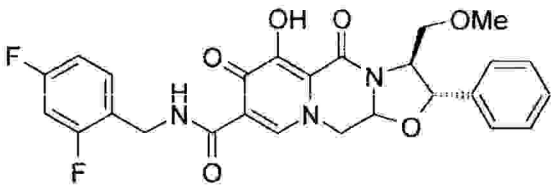
d) sal de bis HCl de [(2R)-2-Piperidinilmetil]amina. Uma solução de 1,1-dimetiletil (2R)-2-(aminometil)-1-piperidinocarboxilato (236 mg, 1,08 mmol) em THF (10 ml) foi tratada com 4 N HCl (3 ml) como descrito no Exemplo Z-3 para fornecer o sal bis HCl de [(2R)-2-piperidinilmetil]amina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,67 (br, 1 H), 9,48 (br, 1 H), 8,48 (br, 2 H), 3,70 (br, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 1,89-1,41(m, 6 H).

e) (5aR,14aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metill-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a, 6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16a (50 mg, 0,11 mmol) e [(2R)-2-Piperidinilmetil]amina (150 mg, 1,31 mmol) (de base livre usando-se resina de carbonato como descrito no Exemplo Z-3) foramreagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer(5aR,14aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida (50 mg, 88%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2 para fornecer (5aR,14aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12, 14,14a-decaidropirido[1,2-a]piridol[1',2:3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-

carboxamida (11 mg, 44%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CD_3OD/CDCl_3$) 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 (t aparente, 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$^+$ MS: 445 (M+1).

Exemplo Z-19:

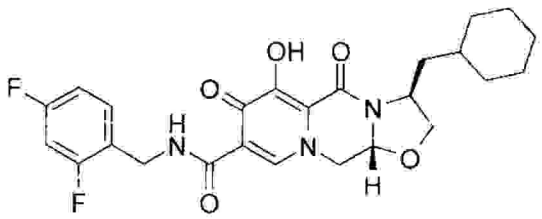
(2S,3S)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(metilóxi)metil]-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxaxolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida



O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16a (36 mg, 0,07 mmol) e (2R)-2-amino-4-metil-3-pentanol (0,1 ml) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (2S, 3S)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(metilóxi)metil]-5,7-dioxo-2-fenil-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida. Este material foi hidrogenado em a segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2 para fornecer (2S,3S)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(metilóxi)metil]-5,7-dioxo-2-fenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo [3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (25 mg, 64% por 2 etapas) como um sólido branco. Este material é um diastereômero simples (>6:1 relação diastereomérica porém estereoquímica relativa não-confirmada no centro aminal). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,48 (br, 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$^+$ MS: 512 (M+1).

Exemplo Z-20:

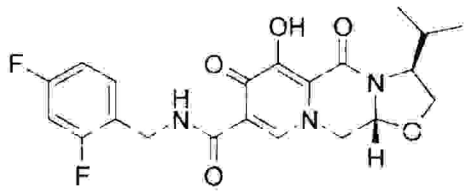
(3S,11aR)-3-(cicloexilmetil)-N-[(2,4-dilfluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida



O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-2. 16a (36 mg, 0,08 mmol) e (2S)-2-amino-3-cicloexil-1-propanol (30 mg, 0,19 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (3S,11aR)-3-(cicloexilmetil)-N-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil) óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (27 mg, 61%), Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-2, para fornecer(3S,11aR)-3-(cicloexilmetil)-N-(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (25 mg, 99%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,48 (br, 1 H), 30,28 (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); ES^+ MS: 488 (M+ 1).

Exemplo Z-21:

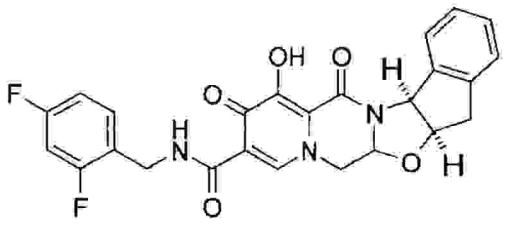
(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.



O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-1. 16a (42 mg, 0,09 mmol) e (2-S)-2-amino-3-metil-1-butanol (0,1 ml) foram reagidos em 1,2-diclorometano (8 ml) com ácido acético para fornecer (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metiletil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11, 11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (40 mg, 86%). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-1 para fornecer (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido [1,2-d]pirazino-8-carboxamida (34 mg, 99%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,29 (br, 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); ES^+ MS: 434 (M+1).

Exemplo Z-22:

(5aR,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-5a,6a,7,11, 13,14a-hexaídro-5H-indeno[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d] pirazino-10-carboxamida

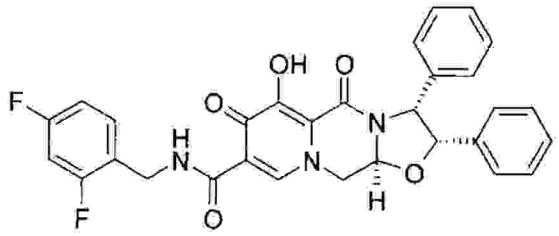


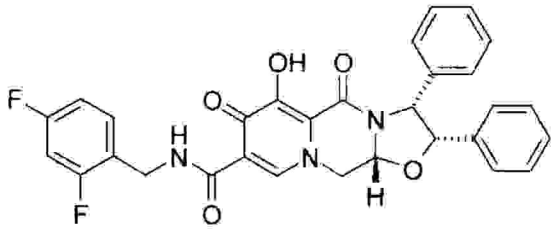
O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se um processo similar àquele descrito no Exemplo Z-1. 16a (42 mg, 0,09 mmol) e (1S,2R)-1-amino-2,3-diidro-1H-inden-2-ol (100 mg, 0,67 mmol) foram reagidos em 1,2-dicloroetano (5 ml) com ácido acético para

fornecer(5aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-5a,6a,7,11,13,14a-hexaídro-5H-indenol[1',2':4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pirido [1,2-d]pirazino-10-carboxamida (55 mg, 99%), Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa comodescrito no Exemplo Z-1 para fornecer (5aR,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-5a,6a,7,11,13,14a-hexaídro-5H-indenol[1',2',4,5][1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-10-carboxamida (45 mg, 97%) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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 (t aparente, 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);); ES^+ MS: 480 (M+ 1).

Exemplo Z-23 & Z-24:

(2S,3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida & (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]piazino-8-carboxamida



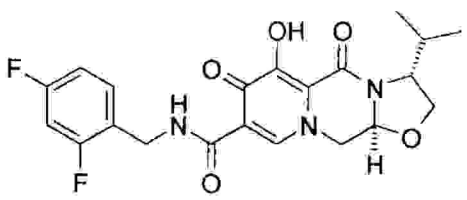


Os compostos do título foram produzidos em duas etapas, empregando-se um processo similar àquela descrito no Exemplo Z-1. 16a (40 mg, 0,09 mmol) e (1S,2R)-2-amino-1,2-difeniletanol (50 mg, 0,23 mmol)

foram reagidos em 1,2-dicloroetano (5 ml) com ácido acético para fornecer (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-2,3-difenil-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (34 mg, 63%) e (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-5,7-dioxo-2,3-difenil-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8carboxamida (13 mg, 24%). Estes materiais foram hidrogenados em uma segunda etapa como descrito no Exemplo Z-1 para fornecer (2S,3R,11a,S)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro [1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (Exemplo Z-23, 29 mg, 99%) como um sólido branco e (2S,3R,11aR)-N-[2,4-difluorofenil) metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3-difenil-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo [3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (Exemplo Z-24, 10 mg, 89%) como um sólido branco respectivamente. Para o exemplo Z-23: ^{1} H NMR (DMSO-d_6) δ 10,29 (t, J = 5,6 Hz, 3 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^+ MS: 544 (M+l). Por exemplo Z-24: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,64 (br, 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, J H), 4,63 (m, 2 H), 4,49 (m, 1 H); ES^+ MS: 544 (M+l).

Exemplo Z-25:

(3R,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(l-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.



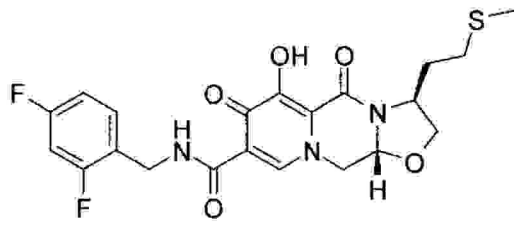
O composto do título foi produzido em duas etapas usando-se

um processo similar àquele descrito no exemplo Z-1. 16a (40 mg, 0,09 mmol) e (2R)-2-amino-3-metil-1-butanol (0,1 ml) foram reagidos em 1,2-dicloroetano (8 ml) com ácido acético para fornecer (3*R*,11a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7, 11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (41 mg, 92 %). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-1, para fornecer (3*R*,11a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(1-metiletil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (32 mg, 94 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,42 (br, 1 H), 10,27 (br, 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,, 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^+ MS: 434 (M + 1).

Exemplo Z-26

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida



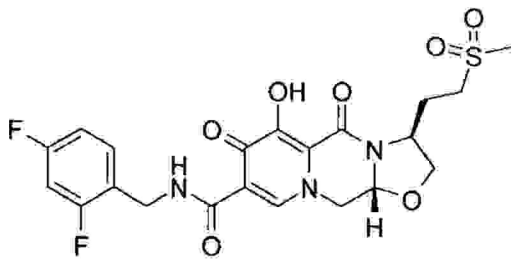
O composto do título foi produzido em duas etapas, empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-1. 16a (43 mg, 0,09 mmol) e (2S)-2-amino-4-(metiltio)-1-butanol (0,1 ml) foram reagidos em 1,2-dicloroetano (5 ml) com ácido acético, para fornecer (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-

d]pirazino-8-carboxamida (41 mg, 81 %). Este material (20 mg, 0,04 mmol) foi tratado com ácido trifluoroacético (1 ml) em diclorometano (3 ml) a 0°C à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura foi concentrada *in vácuo* e submetida à purificação preparativa de fase inversa HPLC, para prover (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (12 mg, 72 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,35 (br, 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^+ MS 466 (M + 1).

Exemplo Z-27

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[2-(metilsulfonil)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida.



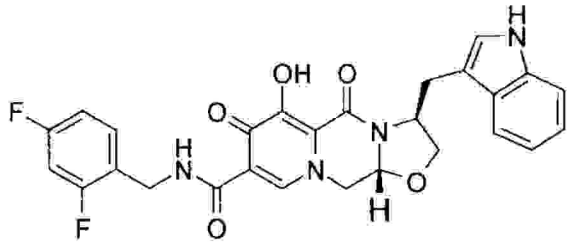
A uma solução de (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[2-(metiltio)etil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro [1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (20 mg, 0,04 mmol) em diclorometano (5 ml) a 0 °C foi adicionado m-CPBA (20 mg, 70 %, 0,082 mmol). A solução resultante foi permitida aquecer como o banho quente e agitada por um total de 3 horas. A reação foi extinta por adição de $Na_2S_2O_{3(aq)}$ e bicarbonato de sódio. As camadas foram separadas e a camada orgânica lavada com salmoura. A camada aquosa foi extraída com diclorometano e os orgânicos combinados secados sobre Na_2SO_4. Filtração e concentração forneceu (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-5,7-

dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (26 mg, 99 %) como um sólido branco. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-1,para fornecer (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[2-(metilsulfonil)etil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (22 mg, 99 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,00 (br, 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^+ MS: 498 (M + 1).

Exemplo Z-28

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(1-*H*-indol-3-ilmetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida.



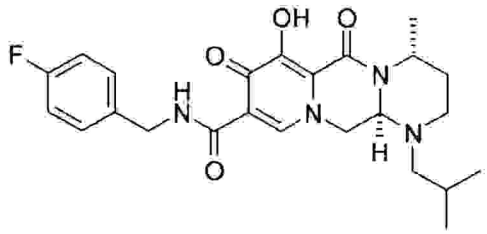
O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-1. 16a (43 mg, 0,09 mmol) e (2S)-2-amino-3-(1-*H*-indol-3-il)-1-propanol (100 mg, 0,52 mmol) foram reagidos em 1,2-dicloroetano (5 ml) com ácido acético para fornecer(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-(1*H*-indol-3-ilmetil)-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (36 mg, 64 %). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-1, para fornecer (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-(1-*H*-indol-3-ilmetil)-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-

d]pirazino-8-carboxamida (29 mg, 95 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 10,34 (m, 1 H), 8,98 (br, 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, 1H), 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^+ MS: 521 (M + 1).

Exemplo Z-29:

(4R,12aR)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida



a) (2R)-2-({[(1,1-Dimetiletil)óxi]carbonil}amino)propil metanossulfonato. A uma solução agitada de 1,1-dimetiletil [(1R)-2-hidróxi-1-metiletil]carbamato (5,00 g, 28,5 mmol) e trietilamina (5,92 ml, 42,9 mmol) em CH_2Cl_2 (30 ml), esfriada a 0 °C e sob uma atmosfera de hidrogênio, foi adicionada em gotas uma solução de cloreto de metanossulfonila (2,43 ml, 3,15 mmol) em CH_2Cl_2 (25 ml). A agitação foi continuada por 20 minutos a 0 °C, após tal tempo a reação foi considerada completa por análise de TLC (1:1 hexanos/EtOAc). A solução foi vertida em água e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com HCl 0,1 N e, em seguida, com 5 % de $NaHCO_3$, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada, para fornecer (2R)-2-({[(1,1-Dimetiletil)óxi]carbonil}amino)propil metanossulfonato (7,08 g, 98 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br s, 1H).

b) 1,1-Dimetiletil [(1*R*)-2-ciano-1-metiletil]carbamato. A uma solução agitada de (2R)-2-({[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil} amino)propil metanossulfonato (7,08 g, 27,9 mmol) em DMSO (50 ml), foi adicionado NaCN (3,78 g, 84,0 mmol). A solução foi agitada a 70 °C por 2 horas, sobre tal tempo a formação de um precipitado foi observado. Após esfriar à temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura foi extraída com Et_2O. As camadas etéreas foram lavadas com uma solução de salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas, para fornecer 1,1-dimetiletil [(1*R*)-2-ciano-1-metiletil]carbamato (3,81 g, 73 %) como um sólido amarelo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br s, 1H). c) 1,1-Dimetiletil [(1*R*)-3-amino-1-metilpropil]carbamato. Uma solução de 1,1-dimetiletil [(1*R*)-2-ciano-1-metiletil]carbamato (130 g, 7,1 mmol) em etanol saturado com amônia anidra, foi tratada com Raney-Ni (1,5 ml de suspensão 50 % aq.) e 55 psi (3,87 Kg/cm^2) de H_2 durante a noite. A mistura foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado *in vácuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (80:19:1 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH eluição (37 %) gradiente) através de um pequeno tampão de gel de sílica, para fornecer 1,1-dimetiletil [(1*R*)-3-amino-1-metilpropil]carbamato (1,37 g, 100 %) como um óleo claro que solidificou.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,43-3,62 (m, 13H), 2,76 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,57 (m, 1H).

d) 1,1-Dimetiletil {(1*R*)-1-metil-3-[(2-metilpropil)amino] propil}carbamato. 1,1-Dimetiletil [(1*R*)-3-amino-1-metilpropil] carbamato (0,320 g, 1,70 mmol), isobutilaldeído (150 µl, 1,62 mmol), e triacetoxiboroidreto sódico (0,512 g, 2,42 mmol) foram agitados em dicloroetano anidro (10 ml) à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta pela adição de $NaHCO_3$ saturado e, em seguida, extraída com

diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com água, secados sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (80:19:1 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH eluição (37 %) gradiente) através de um pequeno tampão de gel de sílica, para propiciar 1,1-dimetiletil {(1*R*)-1-metil-3-[(2-metilpropil)amino] propil}carbamato (0,158 g, 40 %) como um óleo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

e) [(3R)-3-Aminobutil](2-metilpropil)amina. Uma solução gelada de 1,1-dimetiletil {(1*R*)-1-metil-3-[(2-metilpropil)amino] propil}carbamato (0,158 g, 0,65 mmol) em THF (8 ml) foi tratada com HCl 4 N (aq) (2 ml) e, em seguida, agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada *in vácuo* para fornecer dicloridreto de [(3R)-3-Aminobutil](2-metilpropil)amina. O sal de HCl foi então dissolvido em diclorometano e numa quantidade mínima de metanol e tratado com resina de carbonato sustentada por sólido (MP-Carbonato, Argonaut Technologies). Após 30 minutos, a solução foi filtrada através de um tubo fritado e os solventes removidos cuidadosamente *in vácuo*, para fornecer [(3R)-3-Aminobutil](2-metilpropil)amina (65 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

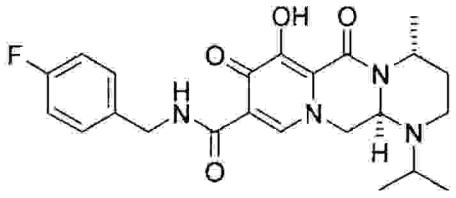
f) (4*R*,12a,*R*)-*N*-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16 (40 mg, 0,09 mmol) e [(3R)-3-aminobutil](2-metilpropil)amina (65 mg, 0,45 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para

fornecer (4*R*,12a,*R*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (29 mg, 60 %). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*R*,12a,*R*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (18 mg, 75 %) como um sólido castanho.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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^+ MS: 456 (M + 1).

Exemplo Z-30:

(4*R*,12a,*R*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida



a) [(3R)-3-Aminobutil](1-metiletil)amina. A diamina livre foi preparada de uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-29.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

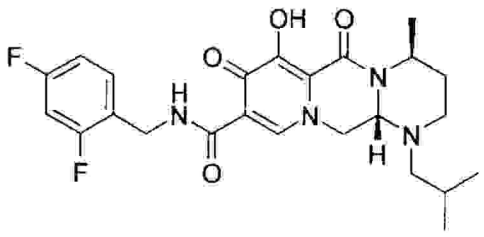
b) (4*R*,12a,*R*)-*N*-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas

etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16 (40 mg, 0,088 mmol) e [(3*R*)-3-aminobutil](1-metiletil)amina (78 mg, 0,60 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*R*,12a,*R*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (26 mg, 56 %). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*R*,12a,*R*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (21 mg, 90 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

Exemplo Z-31:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida



a) 1,1-Dimetil [(1S)-2-ciano-1-metiletil]carbamato. A nitrila foi preparada em duas etapas, usando-se um procedimento modificado, como descrito no exemplo Z-29. A uma solução agitada de (2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}amino)propil metanossulfonato (8,40 g, 33,2 mmol) em DMSO (50 ml) e KCN (6,51 g, 100,0 mmol), esfriada a 0 °C, foi adicionado 18-corôa-6 (9,05 g, 34,3 mmol). A solução foi permitida aquecer à

temperatura ambiente e, em seguida, aquecida a 70 °C por 1 hora. Após esfriar à temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura foi extraída com Et_2O. As camadas etéreas foram lavadas com uma solução de salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas, para fornecer 1,1-dimetil [(1*S*)-2-ciano-1-metiletil]carbamato (5,37 g, 88 %) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br s, 1H).

b) Dicloridreto de [(3S)-3-Aminobutil](2-metilpropil)amina foi preparada de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-29.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) 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, 1 H), 8,83 (m, <1 H).

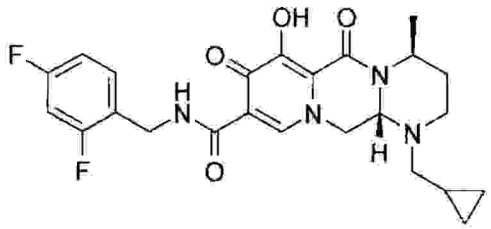
c) (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino [1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (80 mg, 17 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil](2-metilpropil)amina de base livre (107 mg, 0,74 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a,*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5] pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (76 mg, 76 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a,*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxido-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (39 mg, 80 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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), 169 7,32-7,38 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,56 (s, 1H); ES MS: 475 (M + 1).

Exemplo Z-32:

(4*S*,12a*S*)-1-(Ciclopropilmetil)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida.



a) 1,1-Dimetiletil {(1S)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-1-metilpropil}carbamato. A diamina protegida foi preparada usando-se um procedimento modificado, como descrito no exemplo Z-29. 1,1-dimetiletil [(1S)-3-amino-1-metilpropil]carbamato (0,293 g, 1,56 mmol), ciclopropano carboxaldeído (96 µl, 1,30 mmol), e triacetoxiboroidreto sódico (0,439 g, 2,07 mmol) foram agitados em uma mistura 1:1 de dicloroetano anidro e tetraidrofurano (10 ml) à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta pela adição de $NaHCO_3$ saturado e extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com $NaHCO_3$ saturado, em seguida, uma solução de salmoura, secados sobre Na_2SO_4, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (80:19:1 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH eluição (37 %) gradiente) através de um pequeno tampão de gel de sílica, para propiciar 1,1-Dimetiletil {(1S)-3-[(ciclopropilmetil)amino]-1-metilpropil} carbamato (76 mg, 26 %) como um óleo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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, 3 H), 4,88 (m, 1H).

b) Dicloridreto de [(3S)-3-aminobutil](ciclopropilmetil) amina

foi preparado de uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z 29.

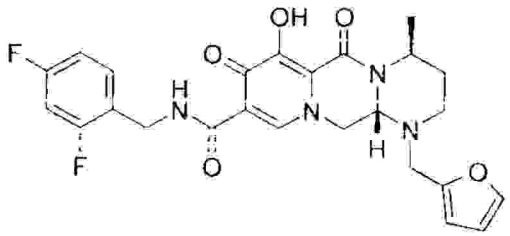
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 0,40 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 8,25 (br, < 1H), 9,04 (br, < 1H).

c) (4*S*,12a*S*)-1-(Ciclopropilmetil)-*N*-[(2,4-difluorofenil) metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (50 mg, 0,106 mmol) e [(3S)-3-aminobutil](ciclopropilmetil)amina de base livre (44 mg, 0,31 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (4*S*,12a*S*)-1-(ciclopropilmetil)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (50 mg, 83 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-1-(ciclopropilmetil)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (23 mg, 56 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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 (br, 1H); ES^+ MS: 470 (M+1).

Exemplo Z-33:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida



a) Dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil](2-furanilmetil) amina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-32.

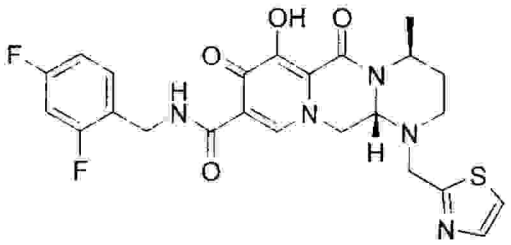
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 3,00-3,04 (m, 2H), 3,38-3,39 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 2,11), 6,34 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,18 (br, <1 H), 9,41 (br, < 1 H).

b) (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (36 mg, 0,076 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil](2-furanilmetil)amina de base livre (70 mg, 0,42 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (32 mg, 70 %) como um filme. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-(2-furanilmetil)-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (20 mg, 76 %), como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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 (br, 1H); ES^+ MS: 499 (M + 1).Exemplo Z-34:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida



a) Dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil](1,3-tiazol-2-ilmetil)amina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-32.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) 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).

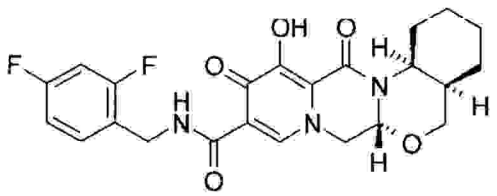
b) (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (35 mg, 0,074 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil](1,3-tiazol-2-ilmetil)amina de base livre foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (36 mg, 80 %) como uma película. Este material foi desbenzilado em uma segunda etapa para, de uma maneira similar a Z-26, fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (18 mg, 60

%) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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^+ MS: 516 (M + l).

Exemplo Z-35:

(4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica



a) (4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica.

Cloridreto de cis-2-hidroximetil-1-cicloexilamina-racêmico(24 mg, 0,186 mmol) foi dissolvido em uma solução de diclorometano contendo uma pequena quantidade de metanol (para dissolver) e excesso de Carbonato-MP (Argonaut Technologies) foi adicionado, a mistura foi agitada por 30 minutos, e o Carbonato-MP foi removido por filtração. A solução de amina livre foi transferida para um recipiente de microondas contendo 16a (29 mg, 0,0617 mmol). Uma gota de ácido acético glacial foi adicionada e a solução foi aquecida por 10 minutos a 140 °C. A solução resultante foi absorvida em celite e o material foi purificado por cromatografia de gel de sílica (eluição 0-12% gradiente metanol/diclorometano) para produzir o produto desejado como um sólido branco (18 mg, 53 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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^+ MS: 550 (M +1) b) (4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica.(4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*- [(2,4-Difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica (13 mg, 0,0236 mmol) foi dissolvida em tetraidrofurano e 10 w.t. % Pd/C (13 mg) foi adicionado. Hidrogênio foi passado através da solução várias vezes e a mistura foi agitada a 1 atm de hidrogênio por 18 horas até a reação ser determinada completa por TLC (5 % metanol/diclorometano). A mistura foi filtrada através de Celtite, eluindo com metanol/clorofórmio e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por HPLC, para produzir o composto do título (7,3 mg, 73%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12,45 (m, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 8,30 (s, 1H), 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),1,67-140 (m, 5 H), 1,20 (m, 1 H); ES^+ MS: 460 (M + 1).

Exemplo Z-36:

(4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(4-Fluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica.



a) (4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(4-Fluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-

pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de cloridreto de cis-2-hidroximetil-1-cicloexilamina-racêmico (50 mg, 0,303 mmol) e 16a (45 mg, 0,0995 mmol) foi preparada(4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica (48 mg, 91 %) como um sólido branco.

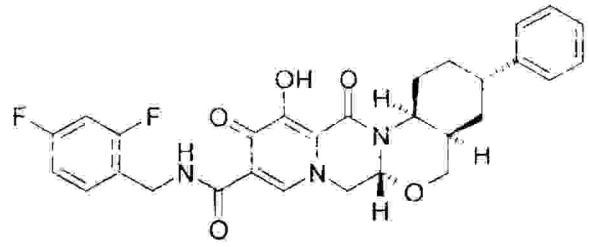
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,42 (m, 1H), 8,37 (s, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,38-7,24 (m, 5 H), 6,98 (m, 2 H), 5,26-5,18 (m, 2 H), 5,07 (m, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 4,62-4,5l (m, 2 H), 4,20 (dd, *J* = 13,6, 4 Hz, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,71 (dd, *J* = 11,3, 4,8 Hz, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 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); ES^+MS: 532 (M + 1).

b) (4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(4-Fluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-37, de (4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica (37 mg, 0,0696 mmol) e 10 w.t. % Pd/C (3 mg) foi preparado o composto do título (18 mg, 58 %) como um sólido branco após purificação por HPLC.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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), 1,91-3,19 (m, 8 H); ES^+ MS: 442 (M + 1).

Exemplo Z-37:

(3*S*,4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-3-fenil-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica.



a) (3*S*,4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-3-fenil-12-[(fenilmetil)óxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica.

De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de cloridreto de [(1*R*,2*S*,5*S*)-2-amino-5-fenilcicloexil]metanol-racêmico (32 mg, 0,160 mmol) e 16a (30 mg, 0,064 mmol) foi preparada (3*S*,4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-3-fenil-12-[(fenilmetil)óxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica (35 mg, 88 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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, 1H), 2,03- 1,64 (m, 6 H); ES^+ MS: 626 (M + l).

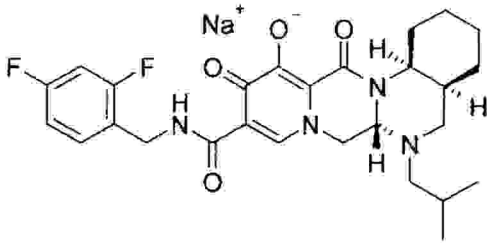
b) (3*S*,4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-3-fenil-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica.

(3*S*,4a*R*,6a*R*,14a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-3-fenil-12-[(fenilmetil)óxi]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-decaídro-2*H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*][3,1]benzoxazino-10-carboxamida-racêmica (27 mg, 0,0432 mmol) foi suspensa em metanol, 10 w.t. % Pd/C (3 mg) foi adicionado e hidrogênio foi borbulhado através do sistema várias vezes, até a reação ser determinada completa por TLC (5 % metanol/diclorometano). A suspensão foi filtrada através de Celite, eluindo-se com metanol/clorofórmio e

o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por HPLC, para fornecer o composto do título (13 mg, 57 %) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12,40 (br s, 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 (br s, 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); ES^+ MS: 536 (M + l).

Exemplo 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-dodecaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-12-olato-racêmico de sódio.



a) 1,1-Dimetiletil[(1S,2R)-2-(hidroximetil)cicloexil] carbamato-racêmico. Cloridreto de [(lR,2S,5S)2-amino-5-fenilcicloexil]metanol-racêmico (800 mg, 4,82 mmol) foi dissolvido em MeOH (40 mL), e bis(1,1-dimetiletil) dicarbonato (1,16 g, 5.30 mmol) e trietilamina (4 mL, 28,92 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida, acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado aquoso foram adicionados e o produto foi extraído com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de gel de sílica (9:1 hexanos: acetato de etila eluição gradiente de acetato de etila) forneceu 1,1-Dimetiletil [(1S,2R)-2-(hidroximetil)cicloexil]carbamato-racêmico (934 mg, 85 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 4,87 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,26

(m, 1 H), 3, 15 (m, 1H), 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) 1,1-Dimetiletil [(1S,2R)-2-Formilcicloexil]carbamato-racêmico. A uma solução de dimetilsulfóxido (0.2 mL, 2,88 mmol) em diclorometano (3 mL) a -78 °C foi adicionado cloreto de oxalil (0,72 mL, 1,44 mmol) em gotas. A mistura foi agitada 10 minutos e 1,1-Dimetiletil [(1S,2R)-2-(hidroximetil)cicloexil]carbamato-racêmico (220 mg, 0,961 mmol) em diclorometano foi adicionado em gotas e agitado por 10 minutos. Trietilamina (0,53 mL, 3,84 mmol) foi adicionada lentamente e a reação foi agitada a –78 °C por uma hora e permitida esquentar à temperatura ambiente. Água foi adicionada e o produto foi extraído com diclorometano. Os combinados orgânicos foram lavados com salmoura e secados sobre sulfato de sódio. A remoção de solventes sob pressão reduzida propiciou 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil]carbamato –racêmico (223 mg, quantitativa) como um óleo amarelo.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 9,61 (s, 1H), 5,19 (m, 1H), 3,88 (m,1 H), 2,61 (m, 1H), 1,85 (m, 1 H), 1,63-1,49 (m, 4 H), 1,37- 1,16 (m, 12 H).

c) 1,1-dimetiletil ((1S,2S)-2-{[(2-Metilpropil)amino] metil]}cicloexil)carbamato-racêmico. 1,1-Dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil]carbamato-racêmico (223 mg, 0,982 mmol) foi dissolvido em dicloroetano e 2-(metilpropil)amina (0,15 ml, 1,47 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg, 1,37 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado e o produto foi extraído com diclorometano. Os extratos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de gel de sílica (diclorometano a 1% de hidróxido de amônio, 19 % de metanol, 80 % de diclorometano eluição gradiente) propiciou 1,1-dimetiletil ((1S,2S)-2-{[(2-metilpropil)amino] metil}cicloexil)carbamato-racêmico (112 mg, 40

%) como um óleo incolor claro.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ: 6,06 (br s, 1 H), 3,76 (br 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) Cloridreto de (1S,2S)-2-{[(2-metilpropil)amino]metil} cicloexanamina-racêmico

De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-3, etapa e, de 1,1-dimetiletil ((1S,2S)-2-{[(2-metilpropil)amino] metil}cicloexil)carbamato-racêmico (112 mg, 0,394 mmol) foi preparado cloridreto de (1S,2S)-2-{[(2-metilpropil)amino]metil}cicloexanamina (130 mg, > 100 %) como um sólido branco.

^{1}HNMR (metanol-d_4/$CDCl_3$) δ: 8,68-8,28 (m, 1 H), 3,62 (Br s, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 2,83-2,78 Cm, 3 H), 2,54 (br s, 3 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)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13, 14a-dodecaidropirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita em Z-35, de Cloridreto de (1S,2S)-2-{[(2-metilpropil)amino]metil} cicloexanamina-racêmico (130 mg, 0,508 mmol) e 16a (55 mg, 0,117 mmol) foi preparado (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico (44 mg, 62 %) com um d.r. 12:1.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ: 10,46 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,37-7,24 (m, 4 H), 6,79 (m, 2 H), 5,30-5,23 (m, 2 H), 4,75-4,56 (m, 3 H), 4,23-4,09 (m, 3 H), 2,69-2,66 (m, 2 H), 2,21- 1,98 (m, 3 H), 1,80 (m, 1 H), 1,71-1,33 (m, 6 H), 1,26-1,19 (m, 2 H), 0,810 (m, 3 H), 0,720 (m,3 H); ES^+ MS: 605 (M +1).

f) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi -6-

(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-37, de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico (39 mg, 0,064 mmol) e 10 w.t. % Pd/C (7 mg) foi preparado (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico (36 mg, > 100 %) como um sólido castanho.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ: 12,60 (br s, 1 H), 10,43 (br s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 4,77 (m, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 4,49 (br s, 1 H), 4,30-4,13 (m, 2 H), 3,63-3,40 (m, 2 H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,88- 1,11 (m, 7 H), 0,830 (m, 3 H), 0,760 (m, 3 H); AP^+ MS: 515 (M +l).

g) (4aS,6aS,14aS)-N-({[(2,4-Difluorofenil)metil]amino}carbonil)-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolin-12-olato-racêmico de sódio. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-1, de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-(2-metilpropil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico (37 mg, 0,071 mmol) e hidróxido de sódio 1 N (0,07 ml), o composto do título foi preparado como um sólido amarelo (26 mg, 68 %).

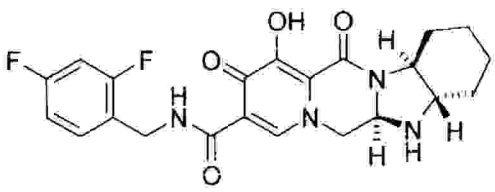
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,73 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7 00 (m, 1 H), 4,59-4,41 (m, 3 H), 4,28 (m, 2 H), 4,14 (br s, 1 H), 2,63-2,60 (m, 2 H), 1,98- 1,61 (m, 5 H), 1,48- 1,36 (m, 4 H), 0,997 (m, 3 H), 0,760 (m, 3 H), 0,660 (m, 2 H); AP^+ MS: 515 (M +1 de ácido livre).

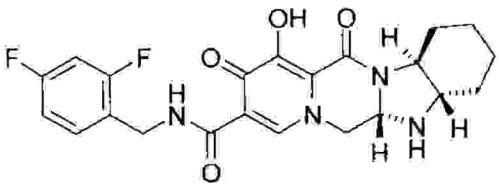
Exemplo Z-39:

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-hidróxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida

& Exemplo Z-40:

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-hidróxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-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)óxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido [1'2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida e (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)óxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a] benzimidazol-3-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-2, de [(1S,2S)-2-aminocicloexil]amina (122 mg, 1,07 mmol) e 16a (200 mg, 0,426 mmol), foram preparados (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)óxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a] benzimidazol-3-carboxamida (58 mg) e (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)óxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5] pirazino[1,2-a] benzimidazol-3-carboxamida (10,6 mg) após separação do diastereômero, empregando-se cromatografia de gel de sílica (0-12 % metanol/diclorometano). (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil)óxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a] benzimidazol-3-carboxamida (maior):

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,40 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,57 (m, 2

H), 7,40-7,25 (m, 4 H), 681 (m, 2 H), 5,32 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4,64-4,58 (m, 3 H), 4,21 (dd, J = 12,4, 3,2 Hz, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 2,73 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 2,01- 1,79 (m, 4 H), 1,36- 1,24 (m, 4 H); ES^+ MS: 535 (M +1).

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil) óxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (diastereômero menor):

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 10,33 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,39-7,28 (m, 3 H), 6,79 (m, 2 H), 5,29 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 3,90-3,84 (m, 2 H), 3,07 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2 49 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,90- 1 51 (m, 4 H), 1,33- 1,19 (m, 4 H); os dados MS correspondem àqueles de seu diastereômero.

b) (Para o exemplo Z-39).

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-hidróxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-37, do menor diastereômero preparado na etapa a (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,13-dioxo-1-[(fenilmetil) óxi]-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (7 mg, 0,0131 mmol) e 10 w.t. % Pd/C (quantidade catalítica) foi preparado (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-hidróxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida (2,8 mg, 48 %) após purificação por HPLC.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12,15 (br s, 1 H), 10,42 (br 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^+ MS: 445 (M+l).

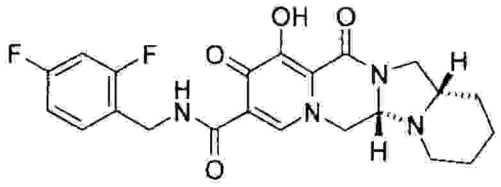
c) (Para o exemplo Z-40).

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-hidróxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-37, do maior diastereômero (30 mg, 0,0561 mmol) preparado na etapa a e 10 w.t. % Pd/C (quantidade catalítica), (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-hidróxi-2,13-dioxo-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-decaídro-6H-pirido[1'2':4,5]pirazino[1,2-a]benzimidazol-3-carboxamida foi preparada como um sólido branco (15 mg, 60 %) após purificação por HPLC.

^{1}H NMR (metanol *d*/ $CDCl_3$) 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^+ MS: 445 (M +1).

Exemplo Z-41:

(5aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4] imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida.



a) (5aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-18, de 16a (50 mg, 0,108 mmol e cloridreto de [(2S)-2-piperidinilmetil]amina (50 mg, 0,269 mmol), produzido de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-18) foi preparada (5aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido[1',2':3,4] imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida (40 mg, 78 %).

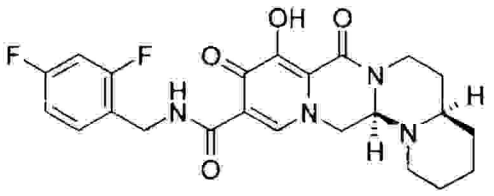
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,43 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7.59-7.25 (m, 4 H), 6.81 (m, 2 H), 5,38 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 5, 19 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 4,65-4,62 (m, 2 H), 4 20 (dd, *J* = 12, 2,8 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J* = 12,4, 2,8 Hz, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 2,99 (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$^-$ MS: 535 (M + 1).

b) (5aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-decaidropirido[1,2-a]pirido [l',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-37, de (5aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,5a,6, 10,12,14,14^a-decaidropirido[1,2-a]pirido[l',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9-carboxamida (18 mg, 0,0337 mmol) e 10 w.t. % Pd/C (quantidade catalítica), foi preparado o composto do título como um sólido branco (13 mg, 87 %) após purificação por HPLC.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,71 (br s, 1 H), 10,36 (br 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$^+$ MS: 445 (M +1).

Exemplo Z-42:

(4aR,l4aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9-hidróxi-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decaídro-lH-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida



a) Fenilmetil (2R)-2-(hidroximetil)-1 -piperidinocarboxilato. De uma maneira similar àquela descrita

no exemplo Z-3a, de ácido (2R)-1-{[(fenilmetil)óxi]carbonil}-2-piperidinocarboxílico (4,93 g, 18,75 mmol) foi preparado fenilmetil (2R)-2-(hidroximetil)-1-piperidinocarboxilato (2,24 g, 48 %) como um óleo que se solidificou em repouso em um sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 (br s, 1 H), 1,71- 1,42 (m, 6 H).

b) Fenilmetil (2R)-2-(cianometil)-1-piperidinocarboxilato. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-3b, de fenilmetil (2R)-2-(hidroximetil)-1-piperidinocarboxilato (1,09 g, 4,38 mmol) foi preparado fenilmetil (2R)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]óxi}metil)-1-piperidinocarboxilato (1,05 g, 59 % impuro com subproduto não caracterizado) como um óleo incolor claro após purificação empregando-se cromatografia de gel de sílica (10-100 % acetato de etila-hexanos). É necessário usar este material na etapa seguinte tão logo que possível ou as produções se deterioram dramaticamente. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-3c, de fenilmetil (2R)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]óxi}metil)-1-piperidinocarboxilato (1,05 g, 2,61 mmol) e cianteo de sódio (383 mg, 7,82 mmol) foi preparado fenilmetil (2R)-2-(cianometil)-1-piperidinocarboxilato (171 mg, 25 %) como um óleo amarelo.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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) Fenilmetil (2R)-2-(2-aminoetil)-1-piperidinocarboxilato. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-3d, de fenilmetil (2R)-2-(cianometil)-1-piperidinocarboxilato (171 mg, 0,663) foi preparado fenilmetil (2R)-2-(2-aminoetil)-1-piperidinocarboxilato (119 mg, 68 %) como um resíduo incolor claro.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,32-7,25 (m, 5 H), 5,08 (m, 2 H), 4,39 (br

s, 1 H), 4,01 (br 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. Fenilmetil (2R)-2-(2-aminoetil)-1-piperidinocarboxilato (119 mg, 0,454 mmol) foi dissolvido em metanol e 10 w.t. % Pd/C (120 mg) foi adicionado. Hidrogênio foi borbulhado através da solução por 15 minutos e a reação foi agitada sob hidrogênio 1 atm por 18 horas, até determinada completa por TLC (1 % hidróxido de amônio 19 % metanol 80 % diclorometano). A suspensão foi filtrada através de Celite eluindo com metanol e o filtrado foi cuidadosamente concentrado sob pressão reduzida para produzir um líquido incolor claro (58 mg, quantitativo).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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,14aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-8,10-dioxo-9-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decaídro-1H-pirido[1,2-c] pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de 16a (50 mg, 0,106 mmol) e {2-[(2R)-2-piperidinil]etil}amina (58 mg, 0,454 mmol) foi preparado (4aR,14aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8,10-dioxo-9-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decaídro-1H-pirido[1,2-c] pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida (47 mg, 81 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,50 (br 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 (br s, 1 H), 2,86-2,80 (m, 2 H), 2, 18 (br s, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,68- 1,36 (m, 6 H), 1,23 (br s, 2 H); ES^+ MS: 549 (M +l).

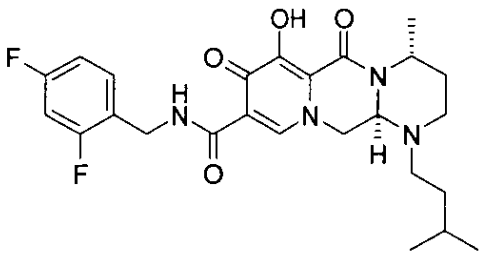
g) (4aR,14aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9-hidróxi-8, 10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decaídro-1H-pirido[1,2-c]pirido

[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-37, de (4aR,14aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-8,10-dioxo-9-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14, 14a-deca-hidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida (47 mg, 0,0857 mmol) e uma quantidade catalítica de 10 % em peso Pd/C, foi preparado o composto do título como um sólido branco (19 mg, 54 %) após purificação por HPLC.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 (br 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^+ MS: 459 (M +1).

Exemplo Z-43:

(4*R*,12a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida.



a) Dicloridreto de [(3*R*)-3-aminobutil](3-metilbutil)amina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-32.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) 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, 1 H), 8,23 (br, < 1 H), 8,96 (br, < 1 H).

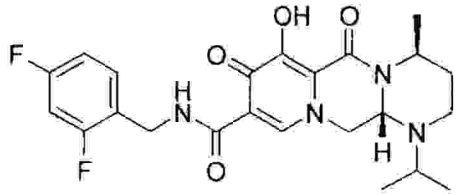
b) (4*R*,12a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (40 mg, 0,085 mmol) e [(3*R*)-3-aminobutil](3-

metilbutil)amina livre (46 mg, 0,35 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*R*,12a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (44 mg, 90 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*R*,12a*R*)-,*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (11 mg, 30%) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,24-1,80 (m, 5 H), 1,47-1,53 (m, 2 H), 202-2,11 (m, 1 H), 2,36-2,43 (m, 1 H), 2,54-2,61 (m, 1 H), 2,77-2,92 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,44 (m, 1 H), 4,62-4,64 (m, 2H), 4,95-5,02 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,43 (m, 1H), 12,54 (s, 1H); ES^+ MS: 489 (M+l).

Exemplo Z-44:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)meti]-7-hidróxi-4-metil-l-(l-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a] pirimidino-9-carboxamida



a) Dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil](1-metiletil)amina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-29.

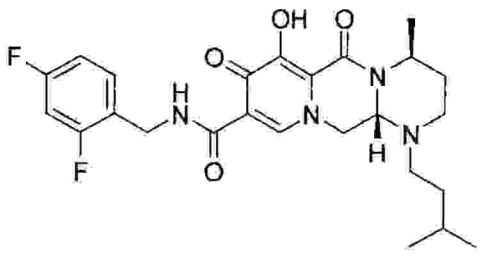
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 1,20- 1,25 (m, 9H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 8,04 (br, < 1 H), 8,64 (br, < 1 H), b) (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino [l,2-

a]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (60 mg, 0,13 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil](1-metiletil)amina de base livre (55 mg, 0,42 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5] pirazino [1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (40 mg, 57 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (17 mg, 50 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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^+ MS: 461 (M+l).

Exemplo Z-45:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida.



a) Dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil](3-metilbutil)amina foi preparada de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-32.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 0,86 (d, *J* = 5,6 Hz,

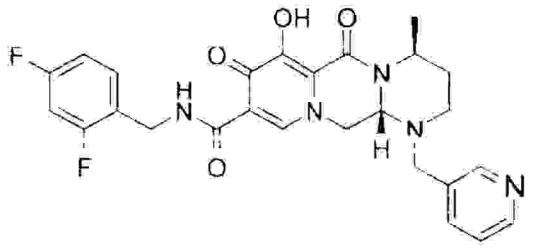
6H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,58 (m, 3H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 8,15 (br, < 1 H), 8,87 (br, < 1 H).

b) (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (0,100 g, 0,21 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil](3-metilbutil)amina de base livre (0,104 g, 0,66 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (88 mg, 72 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(3-metilbutil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (55 mg, 74 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H); ES^+ MS: 489 (M + 1).

Exemplo Z-46:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida



a) 1,1-Dimetiletil{(1*S*)-1-metil-3-[(3-piridinilmetil)amino] propil} carbamato. A diamina protegida foi preparada usando-se um procedimento modificado, como descrito no exemplo Z-32. Uma solução de 1,1-dimetiletil {(1*S*)-3-amino-1-metilpropil]carbamato (0,296 g, 1,6 mmol) e 3-piridinocarboxaldeído (120 µl, 1,3 mmol) em uma mistura 1:1 de dicloroetano anidro e tetraidrofurano (10 ml), foi tratada com ácido acético (374 µl, 6,6 mmol) e agitada por 30 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (0,444 g, 2,1 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada por 2 horas. A resultante foi submetida a um procedimento de elaboração e purificação, como descrito no exemplo Z-32, para fornecer 1,1-dimetiletil {(1*S*)-1-metil-3-[(3-piridinilmetil) amino]propil}carbamato (0,245 g, 66 %) como um óleo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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) Dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil](3-piridinilmetil) amina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-29.

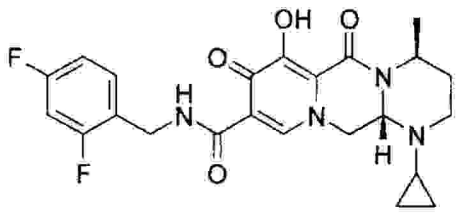
c) (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (60 mg, 0,13 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil](3-piridinilmetil)amina de base livre (83 mg, 0,47 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-

difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (72 mg, 95 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(3-piridinilmetil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (34 mg, 56 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H); ES^+ MS: 510 (M + 1).

Exemplo Z-47:

(4*S*,12a*S*)-1-Ciclopropil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a] pirimidino-9-carboxamida.



a) 1,1-Dimetiletil [(1*S*)-1-metil-3-oxopropil]carbamato. A uma solução agitada de 1,1-dimetiletil [(1*S*)-2-ciano-1-metiletil]carbamato (0,656 g, 356 mmol) em éter anidro resfriado a – 40 °C, foi adicionada em gotas uma solução 1,0 M de hidreto de diisobutilalumínio em hexanos (14,2 ml, 14,2 mmol) por 20 minutos. A agitação foi continuada nesta temperatura por mais 20 minutos. A solução amarela foi extinta com sal Rochelle's e a resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Os sólidos foram filtrados através de Celite e enxaguados com EtOAc. Os orgânicos foram lavados com

salmoura, concentrados e cromatografados por flash (10-100 % EtOAc/hexanos) para fornecer 1,1-dimetiletil[(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato (0,193 g, 30 %) como um óleo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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) 1,1-Dimetiletil[(1*S*)-3-(ciclopropilamino)-1-metilpropil] carbamato. A diamina protegida foi preparada usando-se um procedimento modificado, como descrito no exemplo Z-32. Uma solução de 1,1-dimetiletil [(1*S*)-1-metil-3-oxopropil]carbamato (0,178 g, 0,95 mmol) e ciclopropilamina (197 µl, 2,85 mmol) em dicloroetano anidro (10 ml) foi tratada com ácido acético (272 µl, 4,8 mmol) e agitada por 30 minutos. Triacetoxiboroidreto sódico (0,444 g, 2,1 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada por 20 horas. A resultante foi submetida a um procedimento de elaboração e purificação, como descrito no exemplo Z-32, para fornecer 1,1-dimetiletil [(1*S*)-3-(ciclopropilamino)-1-metilpropil] carbamato (0,136 g, 63 %) como um óleo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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) Dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil]ciclopropilamina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-29.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 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).

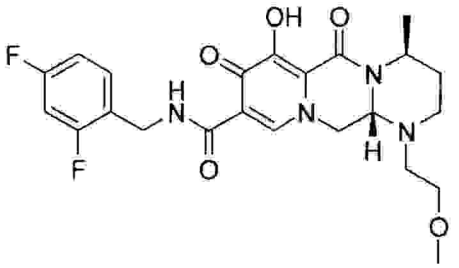
d) (4*S*,12a*S*)-1-Ciclopropil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-

2. 16[a] (80 mg, 0,17 mmol) e [(3S)-3-aminobutil]ciclopropilamina de base livre (75 mg, 0,59 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-1-ciclopropil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (74 mg, 80 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-1-ciclopropil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (32 mg, 52 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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); ES^+ MS: 459 (M + 1).

Exemplo Z-48:

(4*S*,12a*S*)-N-(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-[2-(metilóxi) etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a] pirimidino-9-carboxamida



a) Dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil][2-(metilóxi)etil]amina. A diamina protegida, 1,1-dimetiletil ((1S)-1-metil-3-{[2-(metilóxi)etil]amino}propil)carbamato, foi preparada de uma maneira similar, como descrita no exemplo Z-47. Subseqüentemente, dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil][2-(metilóxi)etil]amina foi preparado de uma maneira similar, como descrita no exemplo Z-29.

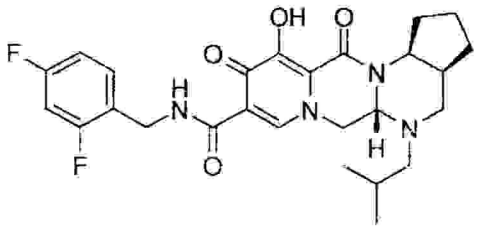
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 1,21 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 4H), 8,06 (br, < 1 H), 8,81 (br, < 1 H).

b) (4*S*,12a*S*)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-[2-(metilóxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (60 mg, 0,13 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil][2-(metilóxi)etil]amina de base livre (53 mg, 0,37 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-1-[2-(metilóxi) etil]-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (47 mg, 63 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-[2-(metilóxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (38 mg, 97 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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), 7,81-7,37 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,54 (s, 1H); ES^+ MS: 477 (M+1).

Exemplo Z-49:

(3a*S*,5a*S*,13a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11-hidróxi-5-(2-metilpropil) -10,12-dioxo-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decaídro-1H-ciclopenta[e]pirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida-racêmico.



a) Cloridreto de (1S,2S)-2-{[(2-Metilpropil)amino]metil} ciclopentanamina-racêmico. De uma maneira similar ao exemplo Z-18a-c, do ácido (1R,2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil}amino) ciclopentano carboxílico-racêmico (255 mg, 1,11 mmol) foi preparado 1,1-dimetiletil[(1S,2S)-2-(aminometil)ciclopentil]carbamato-racêmico (153 mg, 64 % durante 3 etapas) como um resíduo verde e branco. Aminação redutiva com isobutilaldeído seguida por desproteção, como descrita nas etapas Z-38 c e d, respectivamente, fornecem cloridreto de (1S,2S)-2-{[(2-metilpropil)amino]metil}ciclopentanamina-racêmico (105 mg, 39 % durante 5 etapas de ácido amino).

^{1}H NMR (metanol-d_4, $CDCl_3$) 8,90 (br s, <1 H), 8,64 (br s, <1 H), 8,28 (m, 1 H), 3,97 (br 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) (3a*S*,5a*S*,13a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11-hidróxi-5-(2-metilpropil)-10,12-dioxo-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decaídro-lH-ciclopenta [e]pirido[l',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de cloridreto de (1S,2S)-2-{[(2-metilpropil)amino]metil}ciclopentanamina-racêmico 105 mg, 0,434 mmol) e 16a (56 mg, 0,119 mmol) foi preparado (3a*S*,5a*S*,13a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-(2-metilpropil)-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)óxi]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-decaídro-lH-ciclopenta[e]pirido[l',2':4,5]pirazino [1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida-racêmico (52 mg, 74 %). Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar ao procedimento descrito no exemplo Z-37.

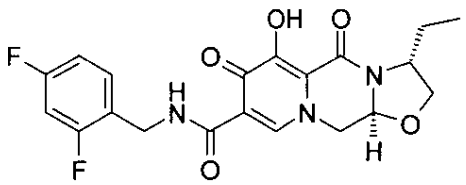
Assim, de (3a*S*,5a*S*,13a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-(2-

metilpropil)-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)óxi]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-deca-hidro-lH-ciclopenta[e]pirido[l',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida-racêmico (48 mg, 0,081 mmol) e 10 % em peso Pd/C (quantidade catalítica), o composto do título foi preparado como um sólido branco após purificação por HPLC (30 mg, 75 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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, 1H), 2,91 (m, 1 H), 2,46-2,32 (m, 3 H), 2,15-2,09 (m, 2 H), 1,85-1,6,1 (m, 5 H), 1,39 (m, 1H), 0,88 (m, 6 H); ES^+ MS: 501 (M + 1).

Exemplo Z-50:

(3*R*,11a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida.



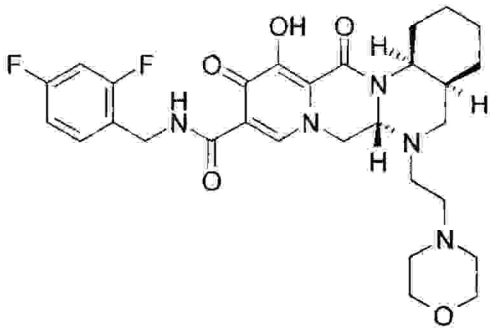
O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (40 mg, 0,09 mmol) e (2*R*)-2-amino-1-butanol (0,02 ml, 0,21 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (3*R*,11a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil) óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (40 mg, 93 %). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (3*R*,11a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexa-hidro[1,3] oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (30 mg, 91 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,49 (br, 1 H), 10,28 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 5,30 (m, 3 1 H), 4,62 (m, 2 H), 4,45-4,32 (m, 3 H), 3,93-3,86 (m, 2H), 2,11 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 0,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 3

II); ES^+ MS: 420 (M + 1).

Exemplo Z-51:

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-[2-(4-morfolinil) etil]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico.



a) 1,1-Dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil]carbamato-racêmico. Segue-se um procedimento alternativo de um procedimento fornecido no exemplo Z-38b: A uma solução de Periodano Dess-Martin (564 mg, 1,33 mmol) em diclorometano foi adicionado 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-(hidroximetil)cicloexil]carbamato-racêmico (305 mg, 1,33 mmol, vide exemplo Z-38a) em gotas, como uma solução em diclorometano. A reação foi agitada 1 hora à temperatura ambiente até considerada completa por TLC (1:1 corante hexanos: acetato de etila $KMnO_4$). A reação foi extinta com soluções de bicabornato de sódio aquoso e tiossulfato de sódio, extraída com diclorometano, e os combinados orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio. A cromatografia de gel de sílica (eluição 0-50 % gradiente acetato de etila / hexanos) forneceu 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil]carbamato-racêmico (280, 93 %). Vide exemplo Z-38b para dados NMR.

b) Cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}[2-(4-morfolinil)etil]amina-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-38c-d, de 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil] carbamato-racêmico (78 mg, 0,344 mmol, preparado empregando-se o procedimento do

exemplo Z-38) e [2-(4-morfolinil)etil]amina (67 mg, 0,515 mmol) foi preparado cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminocicloexil] metil}[2-(4-morfolinil)etil]amina-racêmico (95 mg, 78 % durante 2 etapas) como um sólido branco.

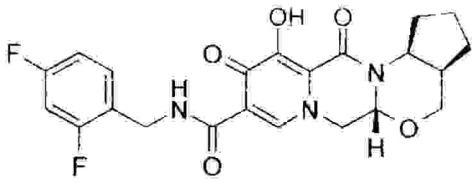
^{1}H NMR (metanol-d_4/$CDCl_3$) 8,18 (br s, 1 H), 3,84- 3,493 (m, 11 H), 3,19-3,119 (m, 5 H), 2,42 (m, 1 H), 2,11 (br s, 2 H), 1,87-1,17 (m, 10 H). c) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi -6-[2-(4-morfolinil)etil]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminociclocexil]metil}[2-(4-morfolinil)etil] amina-racêmico (95 mg, 0,272 mmol) e 16a (45 mg, 0,0957 mmol) foi preparado (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[2-(4-morfolinil)etil]-11,13-dioxo-12[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico (27 mg, 43 %). Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar ao procedimento descrito no exemplo Z-37. De (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[2-(4-morfolinil)etil]-11,13-dioxo-12[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico (27 mg, 0,0408 mmol) e 10 w.t. % Pd/C (1 mg) o composto do título foi preparado como um sólido branco após purificação por HPLC.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 12,30 (br s, <1 H), 10,41 (br 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^+ MS: 572 (M +1).

Exemplo Z-52:

(3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-

decaidrociclopenta[d]pirido[1',2':4,5]pirazino [2,1-b][1,3]oxazino-9-carboxamida.



a) 1,1-Dimetiletil [(1S,2R)-2-(hidróximetil)ciclopentil) carbamato-racêmico. Ácido (1R,2S)-2-({[(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil} amino)ciclopentanocarboxílico-racêmico (22 mg, 0,096 mmol)foi dissolvido em tetraidrofurano e colocado em um banho de água gelada. Trietilamina foi adicionada, seguida por vagarosa adição de cloroformato de metila. A reação foi agitada dez minutos no banho de gelo, e boroidreto de sódio foi adicionado. Em seguida, metanol foi adicionado lentamente e a agitação foi continuada por duas horas enquanto o banho de gelo terminava. Sulfatoidrogenado de potássio 1M foi adicionado, a reação foi parcialmente concentrada e o produto foi extraído com diclorometano. Os orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio, salmoura e secados sobre sulfato de sódio. A remoção de solventes sob pressão reduzida propiciou 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-(hidróximetil)ciclopentil)carbamato-racêmico (25 mg, >100 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 4,50 (br 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) Cloridreto de [(1S,2R)-2-aminociclopentil]metanol-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo, de 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-(hidróximetil)ciclopentil)carbamato-racêmico e HCl 4N, foi preparado cloridreto de [(1S,2R)-2-aminociclopentil] metanol-racêmico (20 mg, quantitativo).

^{1}H NMR (metanol- d4-$CDCl_3$) 7,76 (br s, <1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,61- 3,28 (m, 3 H), 2,27 (br s, 1 H), 2,01 (m, 201 (m, 1 H), 1,74-1,70 (m,

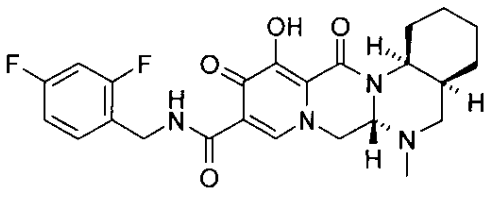
2 H), 1,56-1,42 (m, 2 H), 1,16 (brs, 1 H), 1,05 (br s, 1 H).

c) (3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decaidrociclopenta[d] pirido[1',2':4,5] pirazino[2,1-b][1,3]oxazino-9-carboxamida-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de cloridreto de [(1S,2R)-2-aminociclopentil]metanol-racêmico (2,0 mg, 0,132 mmol) e 16a (24 mg, 0,051 mmol) foi preparado (3aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decaidrociclopenta [d]pirido[1',2':4,5] pirazino[2,1-b][1,3]oxazino-9-carboxamida-racêmica (7 mg, 26 %) como um sólido branco. Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar ao procedimento descrito no exemplo Z-37. Desta maneira, de (3aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-10,12-dioxo-11-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decaidrociclopenta [d]pirido [1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazino-9-carboxamida-racêmica (7 mg, 0,012 mmol) e 10 % em peso Pd/C (1 mg), foi obtido (3aR,13aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11-hidróxi-10,12-dioxo-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-decaidrociclopenta[d]pirido [1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazino-9-carboxamida-racêmica (4 mg, 72 %) sólido branco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 12,20 (br s, 1 H), 10,37 (br 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, 2H), 4,28 (m, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 3,97 (m, 1 H), 345 (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^+ MS: 446 (M + 1).

Exemplo Z-53:

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-metil-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmico.



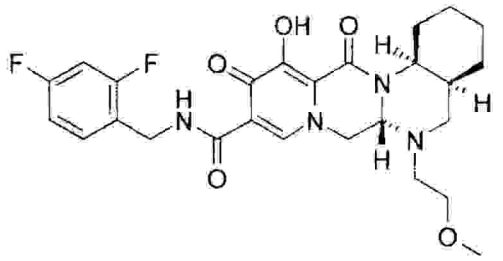
a) Cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}metilamina-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-38c-d, de 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil] carbamato-racêmico (0,410 mmol) e metil amina (0,5 ml de uma solução tetraidrofurano 2 M) foi preparado cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}metilamina-racêmico em duas etapas, como um sólido branco (46 mg, 2 etapas 53%).

^{1}H NMR (metanol- *d*$_4$/$CDCl_3$) 9,05 (br,s,<1 H), 8,72 (br s, < 1 H), 8,24 (br s, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 2,85 (br s, 1H), 2,66(br s, 4 H), 2,38 (br s, 1 H), 2,07-1,83 (m, 2 H), 1,67- 1,14 (m, 6 H). b) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-metil-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino [1,2-a]quinazolina-10-carboxamida-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}metilamina-racêmico (46 mg, 0,215 mmol) e 16a (35 mg, 0,0744 mmol), foi preparado (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil) metil]-6-metil-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolina-10-carboxamida-racêmica (17 mg, 41%) como um sólido branco. Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar ao procedimento descrito no exemplo Z-37. Assim, de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-metil-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica (17 mg, 0,0302 mmol) e 10 w.t. % Pd/C (1 mg) foi preparado o composto do título como um sólido branco (9 mg, 64 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 10,44 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,78 (m, 1 H), 4,62 (br s, 2 H), 4,29 (br s, 2 H), 3,41 (s, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 2,35-2,25 (m, 4 H), 1,90-1,74 (m, 2 H), 1,67-1,24 (m, 6 H); ES^+ MS: 473 (M + l).

Exemplo Z-54:

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-[2-(metilóxi)etil]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica



a) Cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}[2-(metilóxi)etil]amina-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-38c-d, de 1,l-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil] carbamato-racêmico (93 mg, 0,410mmol) e [2-(metilóxi)etil]amina (0,05 ml, 0,615 mmol), foi preparado em duas etapas cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}[2-(metilóxi)etil]amina-racêmica (63 mg, 60%, 2 etapas) como um sólido branco.

^{1}H NMR (metanol-*d*$_4$/$CDCl_3$) 9,02 (br s, <1 H), 8,78 (br s, <1, H), 8,29 (br s, 1 H), 3,69 (br s, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,36-3,18 (m, 4 H), 2,97 (br s, 1 H), 2,46 (br s, 1 H), 1,86-1,40 (m, 8 H).

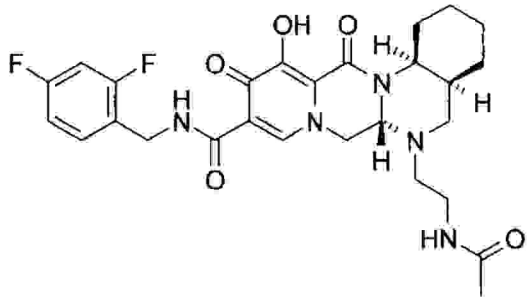
b) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-[2-(metilóxi)etil]-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a- dodecaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de cloridreto de {[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}[2-(metilóxi)etil]amina-racêmico (63 mg, 0,244 mmol) e 16a (40 mg, 0,0851 mmol), foi preparado (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-[2-(metilóxi) etil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica (44 mg, 81 %) como um sólido branco. Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar ao procedimento descrito no exemplo Z-37. Assim, de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-

difluorofenil)metil]-6-[2-(metilóxi)etil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica (44 mg, 0,0726 mmol) e 10 w.t. % Pd/C (1 mg) o composto do título foi preparado como um sólido branco (37 mg, quantitativo).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 12,60 (br s, 1 H), 10,47 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,81 (m, 1 H), 4,64 (m, 3 H), 4,51 (m, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,19 (m, 1H), 2,86 (m, 1 H), 2,67 (2m, 2 H), 2,21 (m, 1 H), 1,91-1,78 (m, 2 H), 1.671,52 (m, 4 H), 1,46-1,24 (m, 3 H); ES^+ MS: 517 (M + l).

Exemplo Z-55:

(4aS,6aS,14aS)-6-[2-(Acetilamino)etil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica.



a) Cloridreto de N-[2-({[(1S,2S)-2-aminocicloexil] metil}amino)etil]acetamida-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-38c-d, de 1,l-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil]carbamato-racêmico (93 mg, 0,41 mmol) e N-(2-aminoetil)acetamida (63 mg, 0,615 mmol), cloridreto de N-[2-({[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}amino) etil]acetamida-racêmico foi preparado em duas etapas como um sólido branco (82 mg, 71%, duas etapas).

^{1}H NMR (metanol-*d*$_4$/$CDCl_3$) 8,86 (br s, 1 H), 8,29 (br 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),

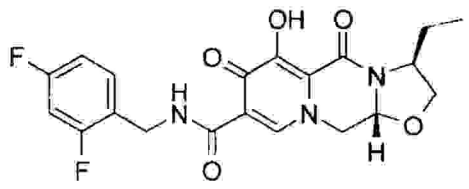
2,08-2,06 (m, 4 H), 1,83- 1,75 (m,2 H), 1,56-1,44 (m, 3 H), 1,23 (m, 1 H).

b) (4aS,6aS,14aS)-6-[2-(Acetilamino)etil]-N-[(2,4-difluorofenil) metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13, 14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de cloridreto de N-[2-({[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}amino)etil]acetamida-racêmico (82 mg, 0,349 mmol) e 16a (50 mg, 0,106 mmol) foi preparado o composto do título (24 mg, 36 %). Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar ao procedimento descrito no exemplo Z-37. Assim, de (4aS,6aS,14aS)-6-[2-(acetilamino)etil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]- 11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica (24 mg, 0,0379 mmol) e 10 w.t. % Pd/C (1 mg), foi preparado o composto do título como um sólido branco, após purificação por HPLC.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 + l).

Exemplo Z-56:

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida.

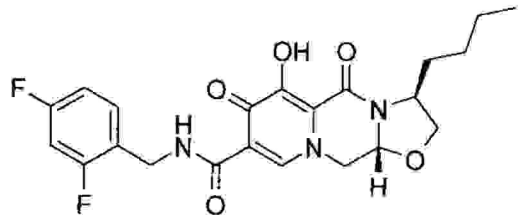


O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (40 mg, 0,09 mmol) e (2*S*)-2-amino-1-butanol (0,1 ml) foram reagidos em diclorometano (2 ml)

com ácido acético, para fornecer (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil) metil] -3-etil-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (39 mg, 90 %). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-etil-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (37 mg, 99 %) como um sólido branco tingido. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,47 (br, 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).

Exemplo Z-57:

(3*S*,11a*R*)-3-Butil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida



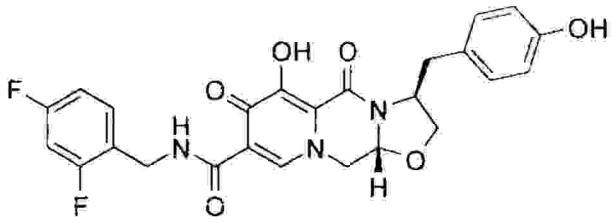
O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (40 mg, 0,09 mmol) e (2*S*)-2-amino-1-hexanol (100 mg) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (3*S*,11a*R*)-3-butil-*N*-[(2,4-difluorofenil) metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil) óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (43 mg, 94 %). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (3*S*,11a*R*)-3-butil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (33 mg, 92 %) como um sólido branco tingido.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11,48 (br, 1 H), 10,27 (br, 1 H), 8,36 (br, 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, 1H), 1,58 (m, 1 H), 1,39-1,23 (m, 4 H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); ES^+ MS: 448 (M + 1).

Exemplo Z-58:

(3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(4-hidróxifenil)metil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida

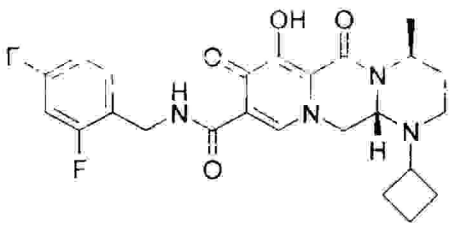


O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (40 mg, 0,09 mmol) e 4-[(2*S*)-2-amino-3-hidroxipropil]fenol (43 mg, 0,21 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-[(4-hidróxifenil)metil]-5,7-dioxo-6-[(fenilmetil)óxi]-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (10 mg, 20 %). Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2 e purificado via HPLC preparativa, para fornecer (3*S*,11a*R*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-[(4-hidróxifenil) metil]-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazino-8-carboxamida (7 mg, 63 %) como um sólido branco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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); ES^+ MS: 498 (M + 1).

Exemplo Z-59:

(4S,12aS)-1-Ciclobutil-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-

a]pirimidino-9-carboxamida



a) Dicloridreto de [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-47.

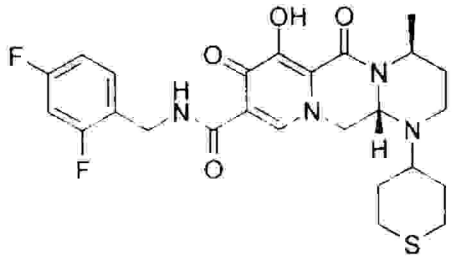
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,69-2,26 (m, 8H), 2,83 (m, 2H), 3,31-3,33 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 8,08 (br, <1H), 9,07 (br, <1H).

b) (4*S*,12a*S*)-1-Ciclobutil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi -4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (80 mg, 0,17 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil]ciclobutilamina de base livre (96 mg, 0,68 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-1-ciclobutil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (68 mg, 70 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-1-ciclobutil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (57 mg, 100%) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 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, Hi), 3,06 (m, 1H), 4,16-4,29 (m, 3H), 4,57-4,06 (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), ES^+ MS: 473 (M+l).

Exemplo Z-60:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida.



a) Dicloridreto de [(3*S*)-3-Aminobutil]tetraidro-2H-tiopiran-4-ilamina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-47.

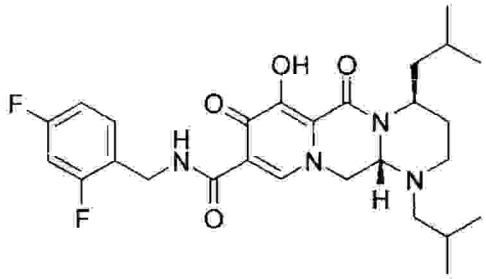
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,65- 1,75 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 4H), 2,92-2,98 (m, 3H), 3,27-3,31 (m, 1H), 8,05 (br, <1H), 8,90 (br, <1H).

b) (*4S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (80 mg, 0,17 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil] tetraidro-2H-tiopiran-4-ilamina de base livre (108 mg, 0,58 mmol), foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (*4S*.12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (56 mg, 54 %) como uma película. Este material foi desbenzilado em uma segunda etapa para, de uma maneira similar a Z-26, fornecer (*4S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (56 mg, >100 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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); ES$^+$ MS: 519 (M + 1).

Exemplo Z-61:

(*4S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida.



a) Dicloridreto de [(3S)-3-amino-5-metil](2-metilpropil)amina foi preparado de uma maneira similar como descrita no exemplo Z-32.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,34- 1,41 (m, 1 H), 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 (br, <1H), 8,71 (br, <1H).

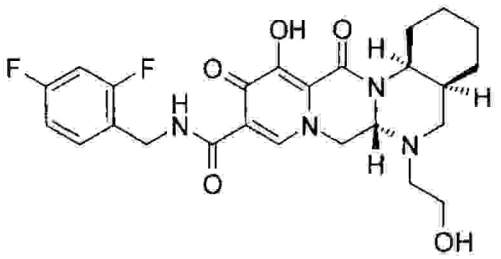
b) (4*S*,12a,*S*)-*N*-[(2,4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (80 mg, 0,17 mmol) e [(3S)-3-amino-5-metilexil](2-metilpropil)amina de base livre (117 mg, 0,63 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (*4S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido [1',2':4,5]pirazino [1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (68 mg, 66

225

%) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo *Z*-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (56 mg, 97%) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H); ES$^+$ MS: 517 (M + 1).Exemplo Z-62:

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-hidroxietil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica.



a) Cloridreto de 2-({[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil} amino)etanol-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-55a, de 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil]carbamato-racêmico (112 mg, 0,497 mmol) e 2-aminoetanol (0,04 ml, 0,746 mmol), foi preparado bis-cloridreto de 2-({[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}amino)etanol-racêmico em duas etapas (102 mg, 84 % durante duas etapas).

^{1}HNMR (metanol-*d*/$CDCl_3$) 8,81-8,40 (m, < 2 H), 8,16 (br s, 1 H), 4,02-3,93 (m, 2 H), 3,80 (br s, 2 H), 3,53 (m, 1 H), 3,36-2,93 (m, 6 H), 2,41 (br s, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,76-1,41 (m, 4 H).

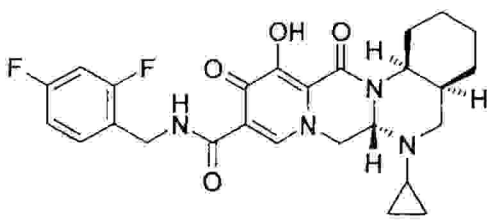
b) (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-12-hidróxi-6-

(2-hidroxietil)-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de 16a (45 mg, 0,957 mmol) e cloridreto de 2-({[(1S,2S)-2-aminocicloexil]metil}amino)etanol-racêmico (102 mg, 0,418 mmol), foi preparado (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(2-hidroxietil)-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica (7 mg, 12 %) como um sólido branco, após cromatografia de gel de sílica (eluição 1-12 % gradiente metanol/diclorometano). Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar ao procedimento descrito no exemplo Z-37. Assim, de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-(2-hidroxietil)-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil) óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino [1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica (7 mg, 0,0118), o composto do título foi preparado, após purificação por HPLC (3 mg, 50 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 12,57 (br 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^+ MS: 503 (M + 1).

Exemplo Z-63:

(4aS,6aS,14aS)-6-Ciclopropil-N-[(2,4-d]fluorofenil)metil]-12-hidróxi- 11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]quinazolino-l0-carboxamida-racêmica



a) Cloridreto de (1S,2S)-2-[(ciclopropilamino)

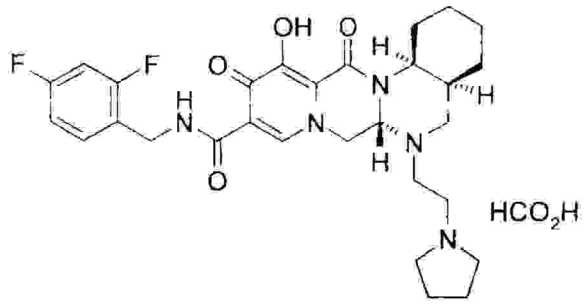
metil]ciclohexanamina-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-55a, de 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil]carbamato-racêmico (112 mg, 0,497 mmol) e ciclopropilamina (0,05 ml, 0,746 mmol) foi preparado sal de bis-cloridreto de (1S,2S)-2-[(ciclopropilamino) metil]cicloexanamina-racêmico em duas etapas (102 mg, 86 % durante 2 etapas). Este material foi usado sem outra purificação. ^{1}HNMR (metanol-*d*/$CDCl_3$) 8,31 (br s, 1 H), 3,75 (br 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-hidróxi-11,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de 16a (45 mg, 0,0957 mmol) e cloridreto de (1S,2S)-2-[(ciclopropilamino) metil]ciclohexanamina-racêmico (102 mg, 0,425 mmol), foi preparado (4aS,6aS,14aS)-6-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica, como um sólido branco após cromatografia de gel de sílica (eluição 1-12 % gradiente metanol/diclorometano). Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar àquela descrita no exemplo Z-37. Assim, de (4aS,6aS,14aS)-6-ciclopropil-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido [1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica (56 mg, 0,0949 mmol), o composto do título foi preparado como um sólido branco (41 mg, 81 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 12,10 (br 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).

Exemplo Z-64.

Sal do ácido (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida fórmico-racêmico.



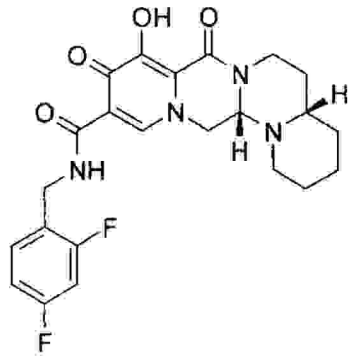
a) Cloridreto de (1S,2S)-2-({[2-(1-pirrolidinil)etil]amino} metil)cicloexanamina-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-55a, de 1,1-dimetiletil [(1S,2R)-2-formilcicloexil]carbamato-racêmico (112 mg, 0,497 mmol) e 2-(1-pirrolidinil)etanamina (0,09 ml, 0,746 mmol), foi preparada (1S,2S)-2-({[2-(1-pirrolidinil)etil]amino} metil)cicloexanamina-racêmica (88 mg, 60 %,2 etapas) como o sal de bis-cloridreto, em duas etapas como um sólido branco.

^{1}HNMR (metanol-*d*/$CDCl_3$) 9,68 (br s, < 1 H), 9,24 (br s, < 1 H), 8,25(br s, 1 H), 3,75- 3,04 (m, 11 H), 2,37 (br s, 1 H), 2,06-1,20 (m, 12 H). b) Sal do ácido (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-12-hidróxi-11,13-dioxo-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida fórmico-racêmico. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de 16a (30 mg, 0,0638 mmo) e cloridreto de (1S,2S)-2-({[2-(1-pirrolidinil)etil]amino}metil) cicloexanamina-racêmico (88 mg, 0,296 mmol), foi preparado (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica como um sólido branco (31 mg, 76 %), após cromatografia de gel de

sílica (eluição 1-12 % gradiente metanol / diclorometano). Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar ao procedimento descrito no exemplo Z-37. Assim, de (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-11,13-dioxo-12-[(fenilmetil)óxi]-6-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11, 13,14a-dodecaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]quinazolino-10-carboxamida-racêmica (31 mg, 0,048 mmol) o composto do título foi preparado como um sólido amarelo, após purificação por HPLC (18 mg, 66 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 10,39 (br s, 1 H), 8,56 (br s, 1 H), 8,39 (br 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 + l).Exemplo Z-65:

(4as,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9-hidróxi-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decaídro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida



a) {2-(2S)-2-Piperidinil]etil}amina. Este composto foi preparado de uma maneira similar como seu enantiômero descrito no exemplo Z-42a.

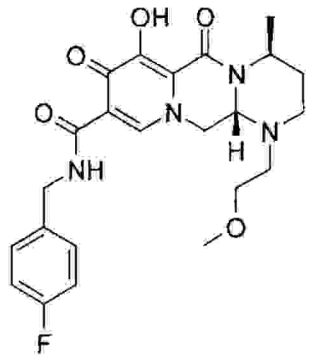
b) (4as,14aS)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9-hidróxi-8,10-dioxo-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decaídro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de {2-[(2S)-2-piperidinil]etil}amina (28 mg, 0,218 mmol) e 16a (30 mg, 0,0638 mmol) foi preparada (4as,14aS)-N-[(2,4-

difluorofenil)metil]-8,10-dioxo-9-[(fenilmetil)óxi] 2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-decaidro-1H-pirido[1,2-c]pirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-11-carboxamida (29 mg, 82 %). Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar àquela descrita no exemplo Z-37, para fornecer o composto do título como um sólido branco (26 mg, quantitativo).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12,44 (br 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), 420 (m, 1 H), 3,93 (s, 1H), 3,63-3,39 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,29 (br s, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,69-1,45 (m, 4 H), 1,30-1,24 (m, 2 H), 1,12 (br s, 1 H); ES^+ MS: 459 (M + H).

Exemplo Z-66:

(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-[2-(metilóxi) etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida



a) Bis-cloridreto de [(3S)-3-aminobutil][2-(metilóxi)etil] amina. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-47, de 1,1-dimetiletil [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato (76 mg, 0,406 mmol) e 2-(metilóxi)etil]amina (0,05 ml, 0,609 mmol) foi preparada [(3S)-3-aminobutil][2-(metilóxi)etil]amina como o sal de bis-cloridreto em duas etapas (19 mg, quantitativa).

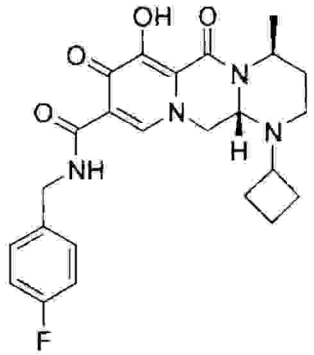
^{1}HNMR (metanol-d_4/$CDCl_3$) δ 9,02 (< 1 H), 8,24 (< 1H), 3,68 (br s, 2 H), 3,49 (br s, 1 H), 3,34 (br s, 4 H), 3,15 (br s, 4 H), 2,26-2,11 (m, 2 H), 1,35 (br s, 3 H).

b) (4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-[2-(metilóxi)etil]-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de 16 (15 mg, 0,034 mmol) e bis-cloridreto de [(3S)-3-aminobutil][2-(metilóxi)etil]amina (19 mg, 0,087 mmol), (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-1-[2-(metilóxi)etil]-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil) óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida foi preparada como um sólido branco, após cromatografia de gel de sílica (1-12 % metanol / diclorometano). Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar àquela descrita no exemplo Z-37, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (9 mg, 60 %, 2 etapas).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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), 3,61-3,40 (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).

Exemplo Z-67:

(4S,12aS)-1-Ciclobutil-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida



a) Bis-cloridreto de [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-47, de 1,1 dimetiletil [{(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato (76 mg, 0,406 mmol) e ciclobutilamina

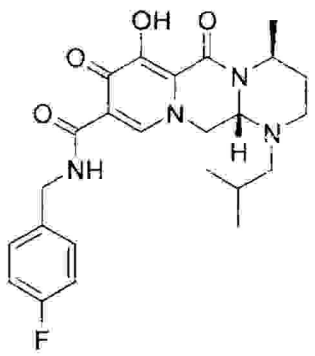
(0,05 ml, 0,609 mmol) foi preparado bis-cloridreto de [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina em duas etapas (23 mg, 27 %).[1]HNMR (metanol-d_4/$CDCl_3$) δ 8,86 (s, < 1 H), 7,97 (s, < 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,74 (m, 2 H), 2,14-2,08 (m, 4 H), 1,94-1,62 (m, 5 H), 1,13 (d, J = 6 Hz, 1 H).

b) (4S,12aS)-1-Ciclobutil-N-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35a, de 16 (18 mg, 0,39 mmol) e bis-cloridreto de [(3S)-3-aminobutil]ciclobutilamina (23 mg, 0,107 mmol), (4S,12aS)-1-ciclobutil-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida foi preparada como um sólido branco. Este material foi protegido em uma segunda etapa, similar àquela descrita no exemplo Z-37, para fornecer o composto do título como um sólido branco após purificação por HPLC (4,5 mg, 25 %, 2 etapas).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 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).

Exemplo Z-68:

(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida

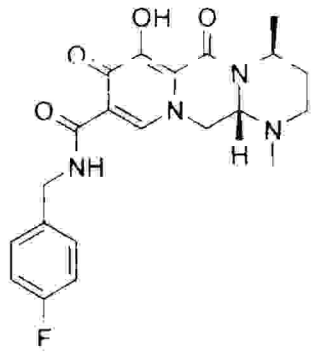


a) Bis-cloridreto de [(3S)-3-aminobutil](2-metilpropil) amina. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-47, este composto foi preparado de 1,1-dimetiletil [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato (76 mg, 0,406 mmol) e (2-metilpropil)amina (0,06 ml, 0,609 mmol) em duas etapas como o sal de bis-cloridreto (22 mg, 25 %).^{1}HNMR (metanol-*d*/$CDCl_3$) δ 3,25 (br s, 1 H), 2,91 (br 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).

b) (4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5] pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de 16 (16 mg, 0,035 mmol) e bis-cloridreto 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)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-a]pirimidino-9-carboxamida foi preparada como um sólido branco. Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar àquela descrita no exemplo Z-37, para fornecer o composto do título como um sólido castanho (13 mg, 68 %, 2 etapas). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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, 3H); ES^+ MS: 457 (M + 1).Exemplo Z-69:

(4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-

carboxamida



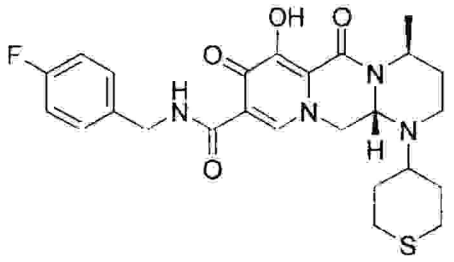
a) Bis-cloridreto de [(3S)-3-aminobutil]metilamina. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-47, este composto foi preparado de 1,1-dimetiletil [(1S)-1-metil-3-oxopropil]carbamato (76 mg, 0,409 mmol) e excesso de metilamina (2 M em tetraidrofurano), em duas etapas, como o sal de bis-cloridreto (17 %, 2 etapas).^{1}HNMR (metanol-d_4/$CDCl_3$) δ 3,16 (m, 1 H), 3,08 (s, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 2,45 (s, 3H), 1,88 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,09 (m, 3 H).

b) (4S,12aS)-N-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida. De uma maneira similar àquela descrita no exemplo Z-35, de 16 (18 mg, 0,0398 mmol) e bis-cloridreto de [(3S)-3-aminobutil]metilamina (19 mg, 0,109 mmol), (4S,12aS)-N-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-dimetil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida foi preparada como um sólido branco. Este material foi desprotegido em uma segunda etapa, similar àquela descrita no exemplo Z-37, para fornecer o composto do título, como um sólido castanho (7 mg, 44 %, 2 etapas).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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^+ MS: 415 (M + 1).

Exemplo Z-70:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida

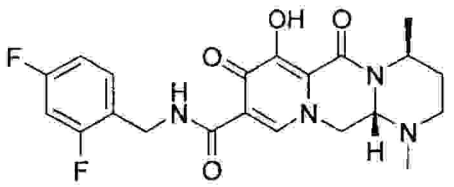


O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16 (25 mg, 0,055 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil]tetraidro-2*H*-tiopiran-4-ilamina de base livre (48 mg, 0,26 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-1-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (8 mg, 59 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H); ES^+ MS: 501 (M + l).

Exemplo Z-71:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida.



a) Dicloridreto de [(3*S*)-3-aminobutil]metilamina foi preparado

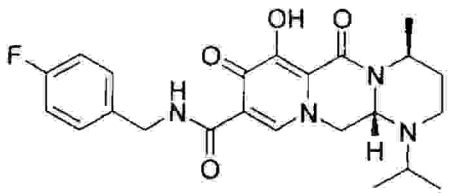
de uma maneira similar, como descrita no exemplo *Z*-47. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,82- 1,91 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,89-2,93 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 8,02 (br, <1H), 8,81 (br, <1H).

b) (4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-Difluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino [1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida. O composto do título foi produzido em duas etapas, empregando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16a (40 mg, 0,085 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil]metilamina de base livre (24 mg, 0,23 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,4-dimetil-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (39 mg, 89 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-dimetil-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (32 mg, 97 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H); ES^+ MS; 433 (M + 1).

Exemplo Z-72:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida.



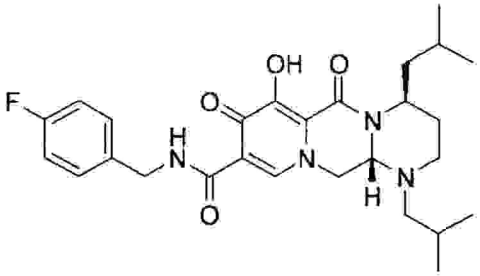
O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se

um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16 (27 mg, 0,060 mmol) e [(3*S*)-3-aminobutil](1-metiletil)amina de base livre (67 mg, 0,51 mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidino-9-carboxamida (18 mg, 56 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-4-metil-1-(1-metiletil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (15 mg, > 100 %) como um sólido não totalmente branco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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^+ MS: 443 (M + 1).

Exemplo Z-73:

(4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-Fluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida



O composto do título foi produzido em duas etapas, usando-se um processo similar àquele descrito no exemplo Z-2. 16 (25 mg, 0,055 mmol) e [(3S)-3-amino-5-metilexil](2-metilpropil)amina de base livre (21 mg, 0,11

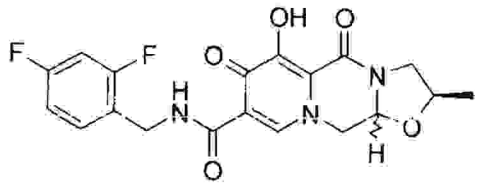
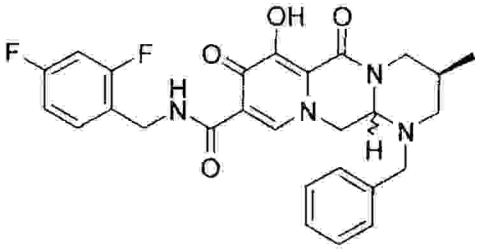
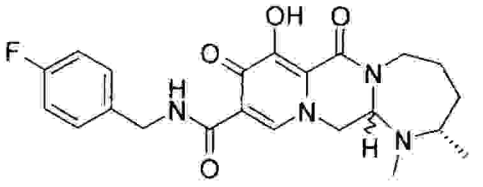
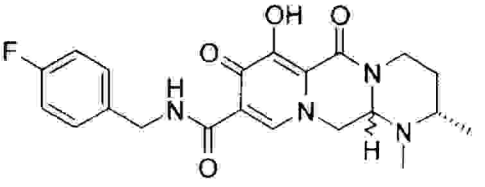
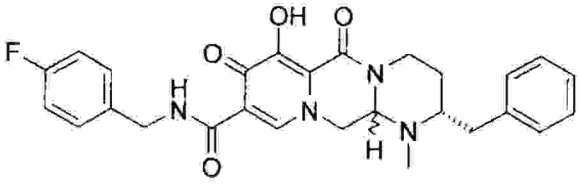
mmol) foram reagidos em diclorometano (2 ml) com ácido acético, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-7-[(fenilmetil)óxi]-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (8 mg, 25 %) como uma película. Este material foi hidrogenado em uma segunda etapa, como descrita no exemplo Z-2, para fornecer (4*S*,12a*S*)-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-7-hidróxi-1,4-bis(2-metilpropil)-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octaidropirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]pirimidino-9-carboxamida (5 mg, 78 %) como um sólido não totalmente branco.

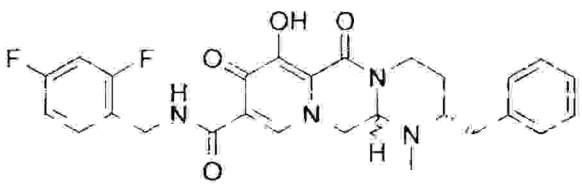
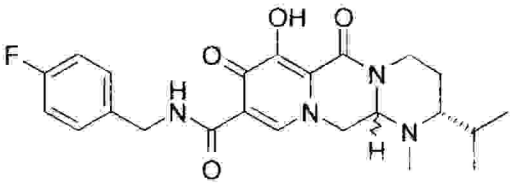
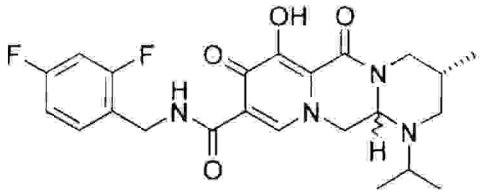
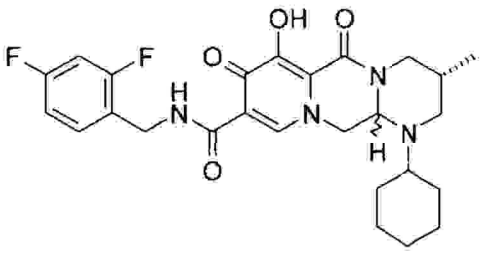
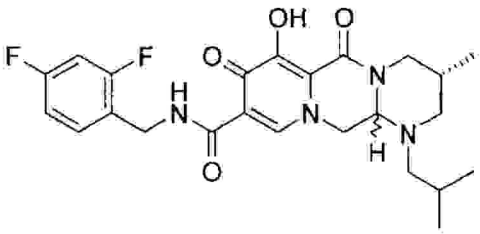
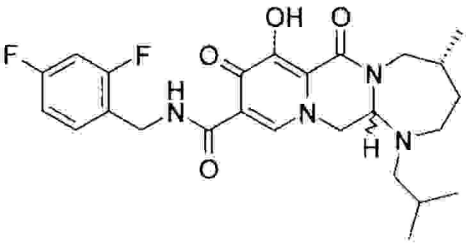
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,97-1,00 (m, 6H), 1,37-1,66 (m, 5H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 4,93-4,99 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 10,49 (m, 1H), 12,61 (s, 1H); ES^+ MS: 499 (M + 1).

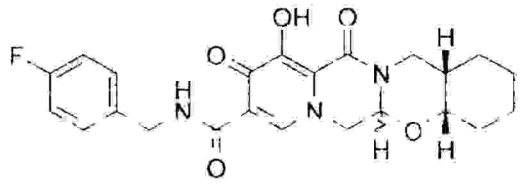
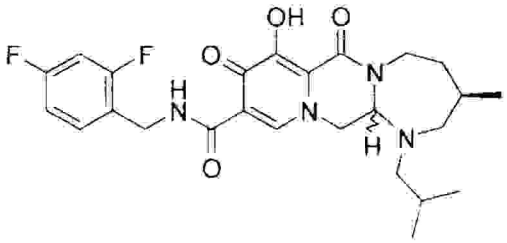
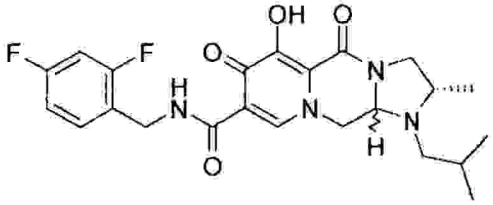
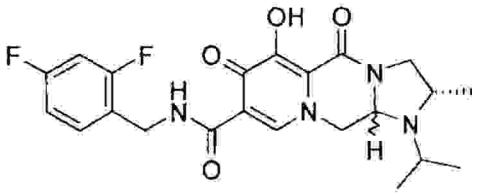
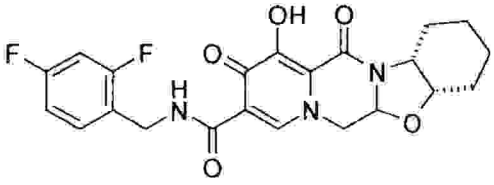
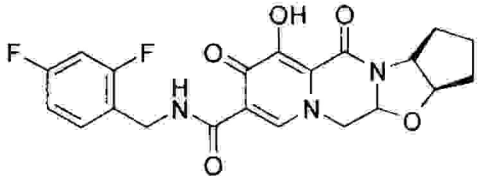
Exemplo ZZ-1 a ZZ-24:

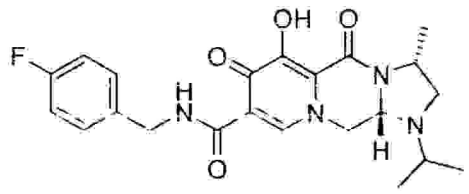
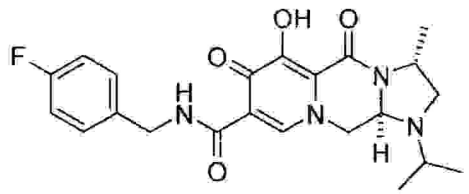
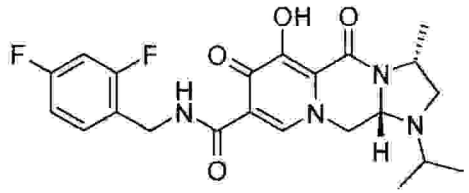
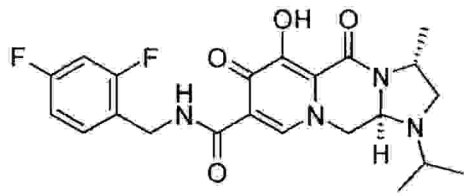
Os exemplos na tabela abaixo foram isolados como uma mistura de diastereômeros variando as relações de 1:1 a >10:1 de estereoisômeros no centro indicado como indefinido. Dados de caracterização relatados aqui consistem de observados sinais de massa espectral para íons moleculares (M+1) dos compostos, usando-se métodos de ionização por electropulverização no modo positivo, empregando-se técnicas LC/MS bem conhecidas no campo. O relatado tempo de retenção refere-se a observados picos UV confirmados por métodos NMR para os exemplos abaixo, usando-se o seguinte gradiente em uma coluna HPLC de fase inversa Phenomenex C18 (150 mm x 4,6 mm 5 micron). Solvente A = água w/ 0,1 % ácido fórmico, solvente B = acetonitrila w/ 0,1 % ácido fórmico. Gradiente = 10 % B por 1 minuto, gradiente de 10 % a 90 % B de 1 a 9 minutos, inclinando a 100 % B a 9,01 minutos e retendo a 100 % B por 2 minutos. Em diversos

casos os diastereômeros não foram separáveis pelas condições padrões de HPLC referidas abaixo e assim relatadas por um único tempo de retenção. (Tabela A)

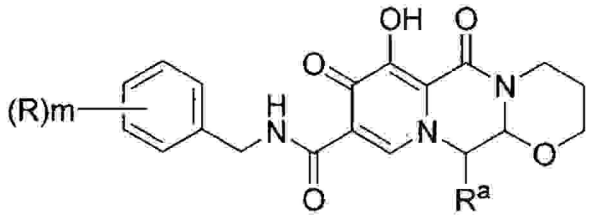
Exemplo No	Estrutura	Dados LC/MS ou HPLC observados
ZZ-1		ES^+ MS: 419 (M +1)
ZZ-2		ES^+ MS: 406 (M +1)
ZZ-3		ES^+ MS: 509 (M +1)
ZZ-4		ES^+ MS: 429 (M +1)
ZZ-5		ES^+ MS: 415 (M +1)
ZZ-6		ES^+ MS: 491 (M +1)

ZZ-7		ES$^+$ MS: 509 (M +1)
ZZ-8		ES$^+$ MS: 443 (M +1)
ZZ-9		ES$^+$ MS: 461 (M +1)
ZZ-10		ES$^+$ MS: 501 (M +1)
ZZ-11		ES$^+$ MS: 475 (M +1)
ZZ-12		ES$^+$ MS: 489 (M +1)
ZZ-13		ES$^+$ MS: 460 (M +1)

ZZ-14		ES^+ MS: 442 (M +1)
ZZ-15		ES^+ MS: 489 (M +1)
ZZ-16		8.174 & 8.295 min.
ZZ-17		ES^+ MS: 461 (M +1)
ZZ-18		ES^+ MS: 447 (M +1)
ZZ-19		ES^+ MS: 446 (M +1)
ZZ-20		ES^+ MS: 432 (M +1)

ZZ-21		7.368 min
ZZ-22		7.150 min
ZZ-23		ES^+ MS: 447 (M +1)
ZZ-24		ES^+ MS: 447 (M +1)

A presente invenção ainda inclui os seguintes compostos.



(I-7)

[Tabela B]

No	(R) m	R^a
1	4 - F	$-CH_3$
2	4 - F	$-CH(CH_3)_2$
3	4 - F	$-CH_2CH_2OCH_3$
4	2,4 - F	$-CH_3$
5	2,4 - F	$-CH(CH_3)_2$
6	2,4 - F	$-CH_2CH_2OCH_3$
7	2 – F, 3 – C l	$-CH_3$
8	2 – F, 3 – C l	$-CH(CH_3)_2$
9	2 – F, 3 – C l	$-CH_2CH_2OCH_3$

Exemplo Experimental 1

A atividade inibitória da integrase HIV foi investigada baseada

no seguinte método de ensaio.

(1) Preparação de solução de DNA

Pelo mesmo método como aquele descrito no Exemplo Experimental 1 de WO 2004/024693, uma solução de DNA de substrato (2 pmol/µl) e uma solução de DNA alvo (5 pmol/µl) foram preparadas. Em seguida, cada solução de DNA alvo foi fervida uma vez, a temperatura foi lentamente reduzida para temperar cadeias complementares que foram usadas. Cada seqüencia de um DNA de substrato e um DNA alvo é como descrita no mesmo Exemplo Experimental.

(2) Medição da taxa de inibição (valor IC_{50})

Streptavidin (produzido por Vector Laboratories) foi dissolvido em uma solução tampão de carbonato 0,1 M (composição: 90 mM Na_2CO_3, 10 mM $NaHCO_3$) a uma concentração de 40 µg/ml. Cada 50 µl desta solução foi adicionado a um poço de uma imunoplaca (produzida por NUNC), isto é permitido para padrão a 4 °C durante a noite para adsorver. Em seguida, cada poço foi lavado com um tampão de fosfato (composição: 13,7 mM de NaCl, 0,27 mM de Kcl, 0,43 mM de Na_2HPO_4) duas vezes, e 300 µl de um tampão de fosfato contendo 1 % de leite desnatado para bloqueá-lo por 30 minutos. Além disso, cada poço foi lavado com um tampão de fosfato duas vezes, 50 µl de uma solução de DNA de substrato (2 pmol/µl) foram adicionados para adsorver à temperatura ambiente por 30 minutos enquanto agitava-se, e este foi lavado com um tampão de fosfato duas vezes e, em seguida, água destilada uma vez.

Em seguida, a cada poço preparado como descrito acima, foram adicionados 12 µl de um tampão (composição: 150 mN de MOPS (Ph 7,2), 75 mM de $MnCl_2$, 50 mM de 2-mercaptoetanol, 25 % de glicerol, 500 µg/ml de fração-albumina de soro bovino V), e 51 µl de uma solução de reação preparada de 39 µl de água destilada. Depois, 9 µl de solução de integrase (30 pmol) foram adicionados, e a mistura foi bem misturada. Em um

poço como um controle negativo (NC), foram adicionados 9 µl de uma solução diluidora (composição: 20 mM de MOPS (pH 7,2), 400mM de glutamato de potássio, 1 mM de EDTA, 0,1 % de NP-40, 20 % de glicerol, 1 mM de DTT, 4 M de uréia) e esta foi bem misturada usando-se uma placa misturadora.

Após a placa ser incubada a 30 °C por 60 minutos, a solução de reação foi descartada, seguida por lavagem com 250 µl de um tampão de lavagem (composição: 150 mM de MOPS (pH 7,2), 50 mM de 2-mercaptoetanol, 25 % de glicerol, 500 µg/ml de fração-albumina de soro bovino V) três vezes.

Em seguida, a cada poço foram adicionados 12 µl de um tampão (composição: 150 mM de MOPS (pH 7,2), 75mM de $MgCl_2$, 50 mM de 2-mercaptoetanol, 25 % de glicerol, 500 µg/ml de fração-albumina de soro bovino V) e 53 µl de uma solução de reação preparada de 41 µl de água destilada. Além disso, 6 µl de uma solução de um composto de teste em DMSO foram adicionados a cada poço, e 6 µl de DMSO foram adicionados a um poço como um controle positivo (PC), seguido misturando-se bem empregando-se um misturador de placa. Em seguida a placa foi incubada a 30 °C por 30 minutos, 1 µl de um DNA alvo (5 pmol/µl) foi adicionado e este foi bem misturado, empregando-se um misturador de placa.

Após cada placa ser incubada a 30 °C por 10 minutos, a solução de reação foi descartada, seguida por lavagem com um tampão de fosfato duas vezes. Em seguida, um anticorpo anti-digoxigenina rotulado com fosfatase alcalina (fragmento Fab de carneiro: manufaturado por Boehringer) foi diluído 2000-vezes com uma solução diluidora de anticorpo, 100 µl do diluente foi adicionado para ligar-se a 30 °C por 1 hora, e este foi lavado, sucessivamente, com um tampão fosfato contendo 0,05 % de Tween20 duas vezes, e um tampão de fosfato uma vez. Além disso, 150 µl de um tampão de tingimento de fosfatase alcalina (composição: 10 mM de paranitrofenil

fosfatase (manufaturado por Vector Laboratories), 5 mM de MgCl2, 100 mM de NaCl, 100 mM de Tris-HCl (Ph 9,5) foram adicionados para reagir a 30 °C por 2 horas, 50 µl de uma solução de NaOH 1 N foram adicionados para parar a reação, uma absorvência (OD405 nm) de cada poço foi medida, e uma taxa de inibição (IC_{50}) foi obtida, de acordo com a seguinte equação de cálculo:

Taxa de inibição (%) = 100[1-{(C abs. - NC abs.) / (PC abs. - NC abs.)}]

C abs.: absorvência do poço do composto

NC abs.: absorvência de NC

PC abs.: absorvência de PC

Os resultados são mostrados abaixo.

[Tabela 1]

Exemplo No.	Atividade inibitória da integrase (IC50, ng/ml)
C-2	3,3
F-2	3,8
H-2	3,2

O presente composto mostrou uma forte atividade inibitória da integrase contra HIV.

Um derivado de células 293T expressando um fator de fixação para melhorar a aderência a plástico foi usado durante o ensaio. Um vetor HIV pseudotipado VSV-g que expressa luciferase (referido aqui como PHIV) foi produzido por transfecção de células com o vetor pGJ3-Luci plasmídeo (Jármy, G. et al., J. Medical Virology, 64:223-231, 2001) e pVSV-g (Clontech). As células foram misturadas com o vetor PHIV e depois misturadas com compostos consecutivamente diluídos. Após incubação a 37 °C e 5 % de CO_2 por dois dias, as placas foram lidas, utilizando-se reagente de ensaio de luciferase Steady Glo (Promega) como recomendado pelo fabricante. Para estimar a inibição não específica de HIV, um ensaio similar foi executado, exceto que a mistura de vetor de células/PHIV foi substituída pelas células que tinham sido previamente transduzidas e constitutivamente

expressavam luciferase.

[Tabela 2]

Exemplo numero	PHIV IC_{50} *=<10 nM, **=10-100 nM, ***>100 nM
Z-1	*
Z-2	*
Z-3	*
Z-4	*
Z-5	*
Z-6	*
Z-7	*
Z-8	**
Z-9	*
Z-10	*
Z-11	*
Z-12	*
Z-13	**
Z-14	**
Z-15	*
Z-16	*
Z-17	*
Z-18	*
Z-19	*
Z-20	**
Z-21	*
Z-22	*
Z-23	*
Z-24	*
Z-25	*
Z-26	*
Z-27	***
Z-28	*
Z-29	*
Z-30	*
Z-31	*
Z-32	*
Z-33	*
Z-34	*
Z-35	*
Z-36	*

Z-38	**
Z-39	*
Z-40	*
Z-41	*
Z-42	*
Z-43	*
Z-44	*
Z-45	*
Z-46	*
Z-47	*
Z-48	*
Z-49	*
Z-50	*
Z-51	*
Z-52	*
Z-53	*
Z-54	*
Z-55	**
Z-59	*
Z-60	*

Exemplo de Formulação

Um termo "ingrediente ativo" significa o composto presente, um tautômero dele, um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato dele.

(Exemplo de Formulação 1)

Uma cápsula de gelatina dura é preparada usando-se os seguintes ingredientes:

	dose (mg/cápsula)
Ingrediente ativo	250
Amido (secado)	200
Estearato de Magnésio	10
Total	460 mg

(Exemplo de Formulação 2)

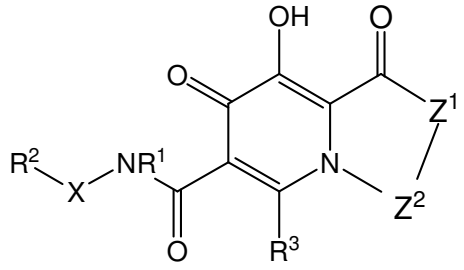
Um tablete é preparado usando-se os seguintes ingredientes:

	dose (mg/tablete)
Ingrediente ativo	250
Celulose (microcristalina)	400
Dióxido de silício (pirogênico)	10
Ácido esteárico 5	
Total	665 mg

Os ingredientes são misturados e comprimidos para obter tabletes, cada um pesando 665 mg.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



(I)

,

caracterizado pelo fato de ser

(4R,9aS)-5-Hidróxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaídro-2H-1-oxa-4a, 8a-diaza-antraceno-7-carboxílico ácido 2,4,-difluoro-benilamida;

(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexaídro[1,3]oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazino-8-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de sódio.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido na reivindicação 1 ou 2 e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de ser um agente anti-HIV.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado a partir de inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser utilizado em terapia médica.

7. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para manufatura de um medicamento para

tratamento ou profilaxia de uma infecção por HIV.