

INVENTARIO

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-044772-00000-0000

Fecha: 2011-04-11 16:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157



Q P

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-44772

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE

INVENCION

TITULO: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DEL VIH

SOLICITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de Abril de 2011

P2011/000076

06-05-2011

No. Ex

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & AS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-044772-00000-0000

Fecha: 2011-04-11 16:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000076

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estado Unidos

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/059306

Fecha Octubre 02, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/042391

Fecha Abril 15, 2010

6

Título (54) INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DEL VIH

Clasificación Internacional (51) A61K 31/553, C07D 487/04, C07D 281/10, A61K
31/55, A61P 31/18

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 06, 2008

(31) Número de Solicitud

61/195.271

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Abril de 2011

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. del PCT.G

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/10306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES PCT/US2009/059306

ISAACS, Richard, C. A.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

THOMPSON, Wayne, J.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

WILLIAMS, Peter, D.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

SU, Dai-Shi

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

VENKATRAMAN, Shankar

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

EMBREY, Mark, W.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

FISHER, Thorsten, E.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

WAI, John, S.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

DUBOST, David, C.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

BALL, Richard, G.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: Canada

CHOI, Eric, J.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

PEI, Tao;

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: China

TRICE, Sarah, L.

126 East Lincoln Avenue Rahway,
NJ 07065-0907
United States of America
Citizen: United States of America

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

5



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0032495

Bogotá D.C., Abril 07 de 2011 - 16:23:54

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418332692	07/04/2011	4.492.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-044772- -00000-0000

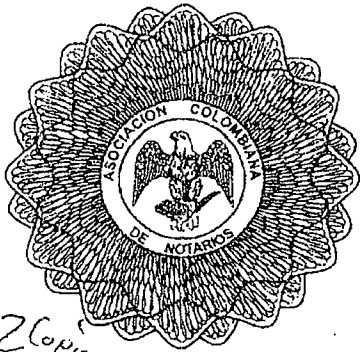
Fecha: 2011-04-11 16:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 7 de 2011 - 16:23:55

WK 11657662



2 (copias)

18 ENE 2010

.. ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (0 0 2 6)

CERO CERO VEINTISEIS. /-----

En la ciudad de Bogotá, Distrito

Capital, República de Colombia, a los

quince ----- (15) días del mes de

Enero ----- del año dos mil diez -----

(2010), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

-----NOTARIA(O) CUARENTA Y
SEIS (46) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura
pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION POR CARLOS
REINALDO OLARTE GARCIA, JAMES IAN RAISBECK
LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, Y NATALIA
CASTRO VELEZ -----

C.C. Nos. 79.782.747, 79.376.996, 80.412.281 Y 52.008.577.-----

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, JAMES IAN RAISBECK LLINAS
mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la
cédula de ciudadanía número 79.376.996, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente, JUAN GUILLERMO MOURE
PEREZ, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la
cédula de ciudadanía número 80.412.281, de estado civil casado
con sociedad conyugal vigente y NATALIA CASTRO VELEZ,
mayor de edad, vecina de Bogotá, identificada con la cédula de
ciudadanía número 52.008.577, de estado civil casada con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron:-----

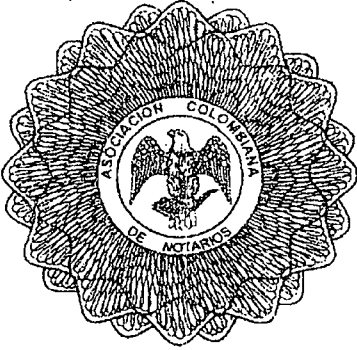
ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cuatro (4) folios autenticados, un poder, y sus traducciones el cual es del siguiente tenor: --

PODER GENERAL.-----

El suscrito, MERCK SHARP & DOHME, CORP domiciliado en 126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ, 07065-0907 United States of America nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la república de Bolivia, La República del Ecuador, la Republica del Perú y la Republica Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al

WK 11657663



otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que expresa la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las

medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses-----

Firma X (ilegible) Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents.-

Fecha November 19 2009-----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA-----

Certificación Notarial-----

En esta fecha, November 19-----

El notario Público suscrito Certifica:-----

1. Que Mark R. Daniel mayor de edad y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA suscribió el documento que antecede-----

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Managing Counsel, Patents of MERCK SHARP & DOHME CORP, -----

3. Que MERCK SHARP & DOHME con sede principal en 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907, United States of America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden el objeto social. --

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.-----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos. (Sigue texto sin traducir)-----

Traducción oficial de un documento cuyo original está en

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

inglés.-----

APOSTILLA

(Convención de la Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Distrito de Columbia Estados Unidos de América-----

El presente documento público-----

2. ha sido firmado Por: Violet Burgess-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey. ---

4. Lleva el sello/ estampilla de: Violet Burgess, Notario.-----

Certificado

5 En: ----- Trenton, New Jersey

6. El: ----- 25 de noviembre de 2009

7. Por: ----- R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey

8. Bajo el No.: ----- A380889

9. Sello/ estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"

10. Firma: ----- (Firmado)

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.-----

Documento: "Apostilla"-----

Fecha: 11 de Diciembre de 2009.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia).-----

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá D.C.-----

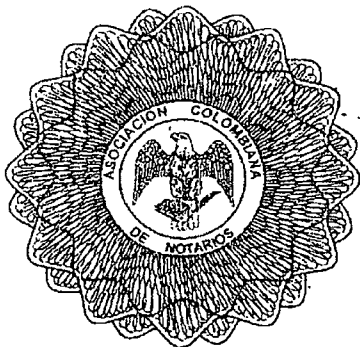
Teléfonos (571) 218 23 08 (571) 623 29 25.-----

E-mail: treser1@yahoo.com-----

Traducción # 14-278.-----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de

WK 11657664



su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

La notaría advierte a los interesados que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos

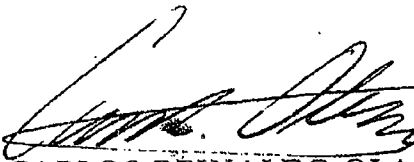
ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel
Notarial Nos .WK 11657662, WK 11657663, WK 11657664 Y WK 11657665. /-

DERECHOS LEGALES: \$ 42.860.00. - / - - - - -

RESOLUCIONES 9306 Y 9500 DE 2008 - - - - -

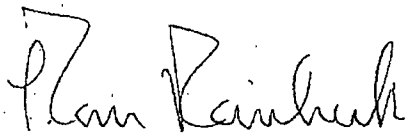
IVA \$ 11.682.00. - / - - - - -



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 Btd

TEL: 6017700



JAMES IAN RAISBECK LLINAS

C.C.No. 79.376.996 Btd

TEL: 6017700



JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ

C.C.No. 80412281

TEL: 6017700



NATALIA CASTRO VELEZ,

C.C.No. 5200857.

TEL: 6017700.

Apostilla:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Violet Burgess
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de: Violet Burgess, Notario
Certificado
5. En: Trenton, New Jersey
6. El: 25 de noviembre de 2009
7. Por: R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A380889
9. Sello / estampilla: "El Gran Sello del Estado de New Jersey"
10. Firma: (Firmado)

Certificado No. 115832008

Verifique este certificado por internet en:

<https://www1.state.nj.us/TYTR->

[StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp](https://www1.state.nj.us/TYTR-StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla"

Fecha: 11 de diciembre de 2009.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: jesuere1@yahoo.com

Traducción # 14-278

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

The undersigned

General Power

El suscrito,

Poder General

MERCK SHARP & DOHME CORP.

domiciled in

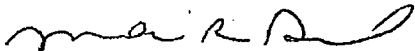
domiciliado en

126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ 07065-0907

United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.



Signature/Firma: X

Mark R. Daniel, Managing Counsel, Patents

Date/Fecha: November 17,

2009

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA

Diagonal 34 N° 5 - 28, Bogotá D.C., Colombia

Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

NOTARIA CURENTA Y SEIS
Hugo Luz Alberto Lozano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, November 17
2009
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Mark R. Daniel
of legal age and domiciled in
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Managing Counsel, Patents
of MERCK SHARP & DOHME CORP.

3. That MERCK SHARP & DOHME
CORP,
having its principal place of business located in
126 East Lincoln, Avenue Rahway, NJ
07065-0907, United States of America
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
General Power and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):
Corporate Resolution No. 5 - Patent
Matters adopted November 3, 2009

C. St. Ruyter
NOTARY PUBLIC (Signature):

VIOLET BURGESS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires May 30, 2012

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Mark R. Daniel
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
VIOLET BURGESS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
VIOLET BURGESS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A380889
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



[Handwritten Signature]

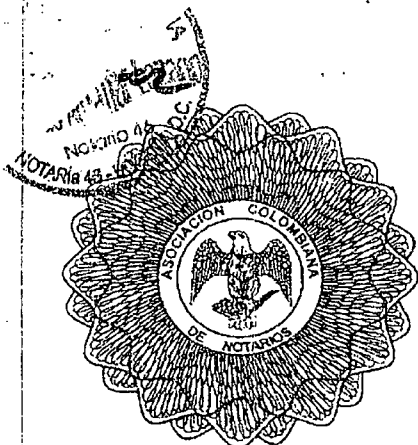
NOTARIA CUARENTA Y SEIS
Hella Luz Alford Lozano

Certificate Number: 115832008

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

WK 11657665



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA
ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (0 0 2 6)
DE FECHA: 15 DE ENERO DE 2.010. - - - -
NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46) DE BOGOTA
REFERENTE A LA
PROTOCOLIZACION DE CARLOS
REINALDO OLARTE GARCIA,

JAMES IAN RAISBECK LLINAS, JUAN GUILLERMO MOURE
PEREZ, Y NATALIA CASTRO VELEZ.- - - - -

Maria Eugenia Rojas de Urqueta
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) CUARENTA Y SEIS (46) D

redb.



NOTARIA CUARENTA Y SEIS
Natalia Luz Altamir Lozano

... y Tercera 3ª
Fotocopia de la Escritura Pública No. 26
de fecha 15 de Enero de 2.010
Tomada de su original que expidió en
Siete (7) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado
Dado en Bogotá, D.C., a 10 MAR. 2010
La Notaria Cuarenta y Seis de Bogotá, D.C.

Natalia Luz Altamir Lozano



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

B

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 April 2010 (15.04.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/042391 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/553 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
C07D 281/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/059306

(22) International Filing Date:

2 October 2009 (02.10.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/195,271 6 October 2008 (06.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK SHARP & DOHME CORP.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ISAACS, Richard, C. A.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **THOMPSON, Wayne, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey

07065-0907 (US). **WILLIAMS, Peter, D.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **SU, Dai-Shi** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **VENKATRAMAN, Shankar** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **EMBREY, Mark, W.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **FISHER, Thorsten, E.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **WAI, John, S.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **DUBOST, David, C.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **BALL, Richard, G.** [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **CHOI, Eric, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **PEI, Tao** [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **TRICE, Sarah, L.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: HIV INTEGRASE INHIBITORS

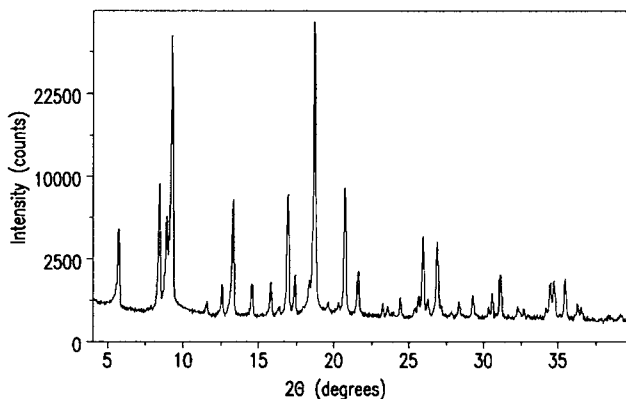
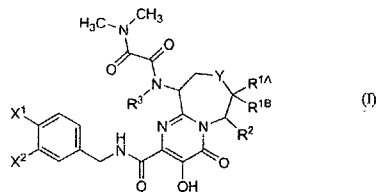


FIG. 1

(57) Abstract: Compounds of Formula I are inhibitors of HIV integrase and inhibitors of HIV replication: (I), wherein X¹, X², Y, R^{1A}, R^{1B}, R² and R³ are defined herein. The compounds are useful for the prophylaxis or treatment of infection by HIV and the prophylaxis, treatment, or delay in the onset or progression of AIDS. The compounds are employed against HIV infection and AIDS as compounds per se (or as hydrates or solvates thereof) or in the form of pharmaceutically acceptable salts. The compounds and their salts can be employed as ingredients in pharmaceutical compositions, optionally in combination with other antivirals, immunomodulators, antibiotics or vaccines.

WO 2010/042391 A2



(81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

TITLE OF THE INVENTION
HIV INTEGRASE INHIBITORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 61/195,271 (filed October 6, 2008), the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

10 The present invention is directed to certain 2-{[(substituted benzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trialkylethanedi-
15 amide compounds, certain 2-{[(substituted benzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)-N,N',N'-trialkylethanedi-
15 amide compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, their synthesis, and their use as inhibitors of the HIV integrase enzyme. The compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof of the present invention are useful in the prophylaxis or treatment of infection by HIV and in the prophylaxis, delay in the onset or progression, or treatment of AIDS.

BACKGROUND OF THE INVENTION

20 A retrovirus designated human immunodeficiency virus (HIV), particularly the strains known as HIV type-1 (HIV-1) virus and type-2 (HIV-2) virus, is the etiological agent of the complex disease that includes progressive destruction of the immune system (acquired immune deficiency syndrome; AIDS) and degeneration of the central and peripheral nervous system. This virus was previously known as LAV, HTLV-III, or ARV. A common feature of
25 retrovirus replication is the insertion by virally-encoded integrase of +proviral DNA into the host cell genome, a required step in HIV replication in human T-lymphoid and monocyto-
Integration is believed to be mediated by integrase in three steps: assembly of a stable nucleoprotein complex with viral DNA sequences; cleavage of two nucleotides from the 3' termini of the linear proviral DNA; covalent joining of the recessed 3' OH termini of the proviral
30 DNA at a staggered cut made at the host target site. The fourth step in the process, repair synthesis of the resultant gap, may be accomplished by cellular enzymes.

Nucleotide sequencing of HIV shows the presence of a pol gene in one open reading frame [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277(1985)]. Amino acid sequence homology provides evidence that the pol sequence encodes reverse transcriptase, integrase and an HIV
35 protease [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature, 329, 351 (1987)]. All three enzymes have been shown to be essential for the replication of HIV.

It is known that some antiviral compounds which act as inhibitors of HIV replication are effective agents in the treatment of AIDS and similar diseases, including reverse transcriptase inhibitors such as azidothymidine (AZT) and efavirenz and protease inhibitors such as indinavir and nelfinavir. The compounds of this invention are inhibitors of HIV integrase and inhibitors of HIV replication. The inhibition of integrase in vitro and HIV replication in cells is a direct result of inhibiting the strand transfer reaction catalyzed by the recombinant integrase in vitro in HIV infected cells.

The following references are of interest as background:

Kinzel et al., *Tet. Letters* 2007, 48(37): pp. 6552-6555 discloses the synthesis of tetrahydropyridopyrimidones as a scaffold for HIV-1 integrase inhibitors.

Ferrara et al., *Tet. Letters* 2007, 48(37), pp. 8379-8382 discloses the synthesis of a hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxamide derivative useful as an HIV integrase inhibitor.

Muraglia et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51: 861-874 discloses the design and synthesis of bicyclic pyrimidinones as potent and orally bioavailable HIV-1 integrase inhibitors.

US2004/229909 discloses certain compounds having integrase inhibitory activity.

US 7232819 and US 2007/0083045 disclose certain 5,6-dihydroxypyrimidine-4-carboxamides as HIV integrase inhibitors.

US 7169780, US 7217713, and US 2007/0123524 disclose certain N-substituted 5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxamides as HIV integrase inhibitors.

US 7279487 discloses certain hydroxynaphthyridinone carboxamides that are useful as HIV integrase inhibitors.

US 7135467 and US 7037908 disclose certain pyrimidine carboxamides that are useful as HIV integrase inhibitors.

US 7211572 discloses certain nitrogenous condensed ring compounds that are HIV integrase inhibitors.

US 7414045 discloses certain tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine carboxamides, hexahydropyrimido[1,2-a]azepine carboxamides, and related compounds that are useful as HIV integrase inhibitors.

WO 2006/103399 discloses certain tetrahydro-4H-pyrimidooxazepine carboxamides, tetrahydropyrazinopyrimidine carboxamides, hexahydropyrimidodiazepine carboxamides, and related compounds that are useful as HIV integrase inhibitors.

US 2007/0142635 discloses processes for preparing hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxylates and related compounds.

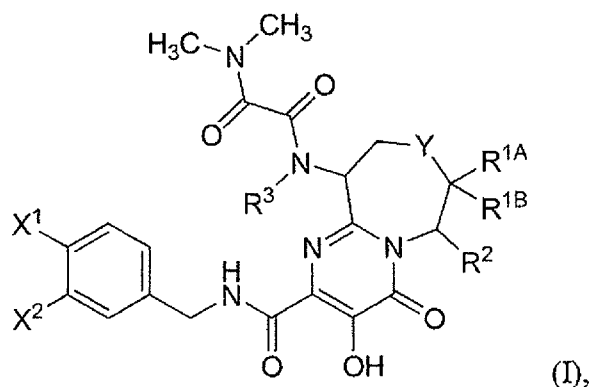
US 2007/0149556 discloses certain hydroxypyrimidinone derivatives having HIV integrase inhibitory activity.

Various pyrimidinone compounds useful as HIV integrase inhibitors are also disclosed in US 7115601, US 7157447, US 7173022, US 7176196, US 7192948, US 7273859, and US 7419969.

US 2007/0111984 discloses a series of bicyclic pyrimidinone compounds useful as HIV integrase inhibitors.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to certain 2-[[[(substituted benzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trialkylethanedi-
 10 N,N',N'-trialkylethanedi-
 3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)-N,N',N'-trialkylethanedi-
 trialkylethanedi-
 15 amide compounds. These compounds (including hydrates and solvates thereof), optionally in the form of pharmaceutically acceptable salts, are useful in the inhibition of HIV integrase, the prevention of infection by HIV, the treatment of infection by HIV and in the prevention, treatment, and delay in the onset or progression of AIDS and/or ARC, either as compounds per se, or as pharmaceutical composition ingredients, whether or not in combination with other HIV/AIDS antivirals, anti-infectives, immunomodulators, antibiotics or vaccines. More particularly, the present invention includes compounds of Formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein:

X¹ and X² are each independently H, halogen, or C₁₋₃ alkyl, with the proviso that at least one of

X¹ and X² is other than H;

Y is CH₂ or O;

R^{1A} is H or C₁₋₃ alkyl;

R^{1B} is H, C₁₋₃ alkyl, or O-C₁₋₄ alkyl;

R² is H or C₁₋₃ alkyl; and

R³ is C₁₋₃ alkyl;

and provided that:

- (C) when Y is O, then R^{1A} and R^{1B} are both H and R² is C₁₋₃ alkyl; and
(D) when Y is CH₂, then
(i) R² is H, R^{1A} is C₁₋₃ alkyl and R^{1B} is C₁₋₃ alkyl or O-C₁₋₄ alkyl;
(ii) R² is C₁₋₃ alkyl, R^{1A} is H, and R^{1B} is H; or
5 (iii) R² is H, R^{1A} is H, and R^{1B} is O-C₁₋₄ alkyl.

The present invention also includes pharmaceutical compositions containing a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention further includes methods involving compounds of Formula I for the treatment of AIDS, the delay in the onset or progression of AIDS, the prophylaxis of AIDS, the prophylaxis of infection by
10 HIV, and the treatment of infection by HIV.

Other embodiments, aspects and features of the present invention are either further described in or will be apparent from the ensuing description, examples and appended claims.

15 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is the X-ray powder diffraction pattern for the crystalline form of Compound 2A described in Example 2.

Figure 2 is the X-ray powder diffraction pattern for the crystalline form of Compound 4A described in Example 4-1.

20 Figure 3 is the X-ray powder diffraction pattern for crystalline Form I of Compound 5A described in Example 5-1.

Figure 4 is the X-ray powder diffraction pattern for crystalline Form II of Compound 5A described in Example 5-1.

25 Figure 5 is the X-ray powder diffraction pattern for the crystalline form of Compound 6A described in Example 6-1.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention includes compounds of Formula I above (including hydrates and solvates thereof), and pharmaceutically acceptable salts thereof. These compounds
30 are effective inhibitors of wild-type HIV integrase (e.g., HIV-1) and mutant strains thereof, as demonstrated by the results shown in Examples 7 to 9 below. Certain of the compounds have also exhibited advantageous pharmacokinetics in animal models.

A first embodiment of the present invention (alternatively referred to herein as "Embodiment E1") is a compound of Formula I (alternatively and more simply referred to as
35 "Compound I"), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein:
X¹ is F or CH₃;

76

X² is H, F, or CH₃, and provided that:

(A) when X¹ is F, then X² is H or CH₃, and

(B) when X¹ is CH₃, then X² is F;

Y is CH₂ or O;

5 R^{1A} is H or CH₃;

R^{1B} is H, CH₃, or OCH₃;

R² is H, CH₃, or CH₂CH₃; and

R³ is CH₃ or CH₂CH₃;

and provided that:

10 (C) when Y is O, then R^{1A} and R^{1B} are both H, R² is CH₃ or CH₂CH₃, and R³ is CH₃; and

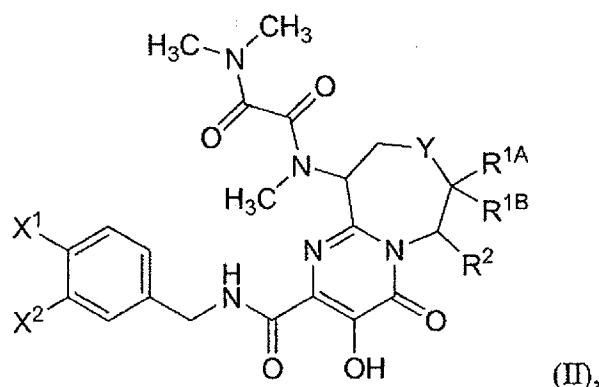
(D) when Y is CH₂, then

(i) R² is H, R³ is CH₃, R^{1A} is CH₃ and R^{1B} is CH₃ or OCH₃;

(ii) R² is CH₃, R³ is CH₃, R^{1A} is H, and R^{1B} is H; or

15 (iii) R² is H, R³ is CH₂CH₃, R^{1A} is H, and R^{1B} is OCH₃.

A second embodiment of the present invention (alternatively referred to herein as "Embodiment E2") is a compound of Formula II (alternatively referred to as "Compound II"), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



20 wherein:

X¹ is F or CH₃;

X² is H, F, or CH₃, and provided that:

(A) when X¹ is F, then X² is H or CH₃, and

(B) when X¹ is CH₃, then X² is F;

25 Y is CH₂ or O;

R^{1A} is H or CH₃;

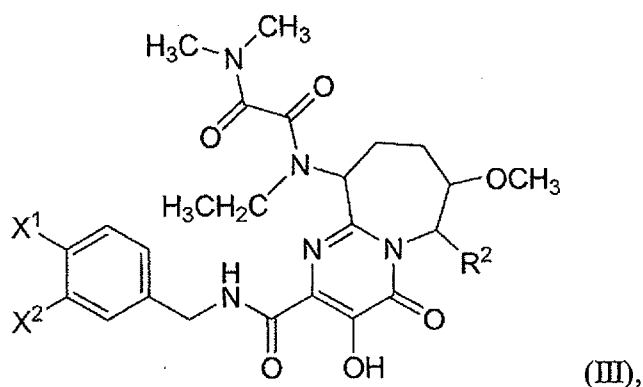
R^{1B} is H, CH₃, or OCH₃; and

R² is H, CH₃, or CH₂CH₃;

and provided that:

- (C) when Y is O, then R^{1A} and R^{1B} are both H and R² is CH₃ or CH₂CH₃; and
 (D) when Y is CH₂, then
 (i) R² is H, R^{1A} is CH₃ and R^{1B} is CH₃ or OCH₃, or
 (ii) R² is CH₃, and R^{1A} is H, and R^{1B} is H.

5 A third embodiment of the present invention (Embodiment E3) is a compound of Formula III (or "Compound III"), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

X¹ is F or CH₃;

10 X² is H, F, or CH₃, and provided that:

- (A) when X¹ is F, then X² is H or CH₃, and
 (B) when X¹ is CH₃, then X² is F; and

R² is H.

In an aspect of Embodiment E3, R² is H.

15 A fourth embodiment of the present invention (Embodiment E4) is a compound of Formula I (or "Compound I") or Compound II or Compound III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X¹ is F and X² is H or CH₃; and all other variables are as originally defined (i.e., as defined in the Summary of the Invention) or as defined in Embodiment E1 or Embodiment E2 or Embodiment E3. In an aspect of Embodiment E4, X¹ is F and X² is H. In
 20 another aspect of Embodiment E4, X¹ is F and X² is CH₃.

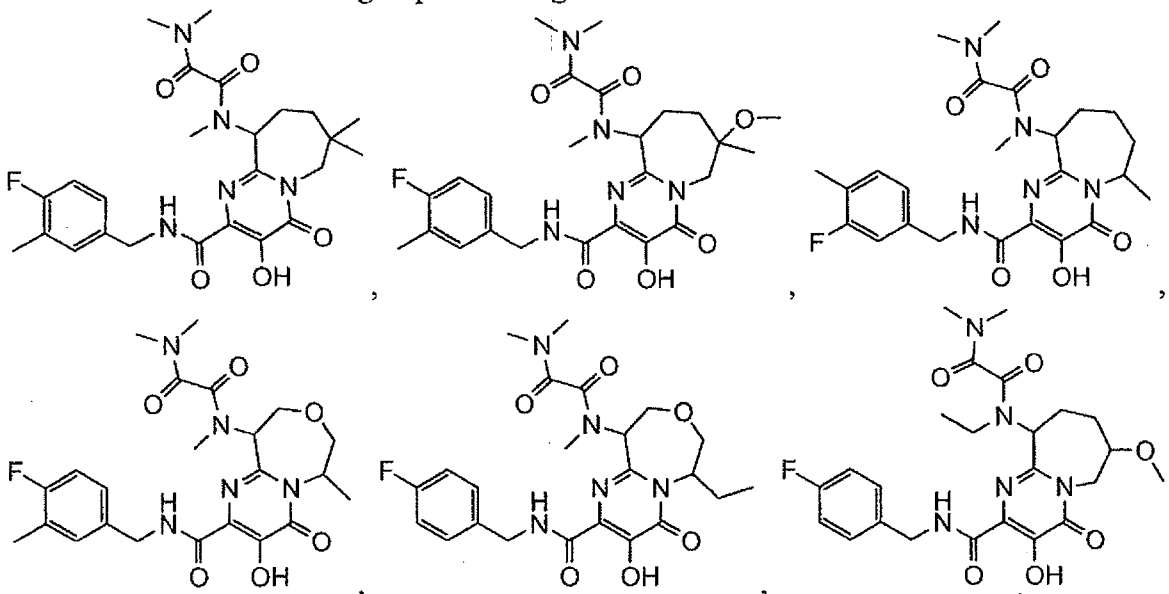
A fifth embodiment of the present invention (Embodiment E5) is a compound of Formula I or Formula II or Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X¹ is CH₃ and X² is F; and all other variables are as originally defined or as defined in Embodiment E1 or Embodiment E2 or Embodiment E3.

25 A sixth embodiment of the present invention (Embodiment E6) is a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y is CH₂; R² is H; R^{1A} is CH₃; and R^{1B} is CH₃ or OCH₃; and all other variables are as defined in Embodiment E2.

A seventh embodiment of the present invention (Embodiment E7) is a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y is CH₂; R² is CH₃; R^{1A} is H; R^{1B} is H; and all other variables are as defined in Embodiment E2.

An eighth embodiment of the present invention (Embodiment E8) is a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y is O; R^{1A} and R^{1B} are both H; R² is CH₃ or CH₂CH₃; and all other variables are as defined in Embodiment E2.

A ninth embodiment of the present invention (Embodiment E9) is a compound of Formula I selected from the group consisting of:



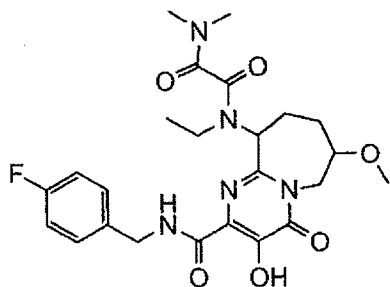
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A tenth embodiment of the present invention (Embodiment E10) is a compound of Formula I or Formula II or Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is a stereomerically pure compound.

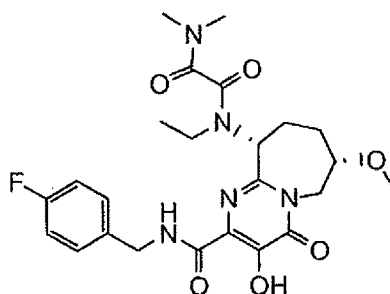
An eleventh embodiment of the present invention (Embodiment E11) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is a compound as set forth in any of Examples 1 to 6; i.e., the compound is Compound 1A, Compound 1B, Compound 2A, Compound 2B, Compound 2C, Compound 2D, Compound 3A, Compound 3B, Compound 4A, Compound 4B, Compound 4C, Compound 4D, Compound 5A, Compound 5B, Compound 5C, Compound 5D, Compound 6A, or Compound 6B.

A twelfth embodiment of the present invention (Embodiment E12) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 1A, Compound 2A, Compound 2D, Compound 4A, Compound 4B, Compound 4C, Compound 5A, Compound 5B, or Compound 6A. In an aspect of this embodiment, the compound is stereomerically pure. Each of the foregoing compounds is a separate aspect of Embodiment E12.

A thirteenth embodiment of the present invention (Embodiment E13) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is:

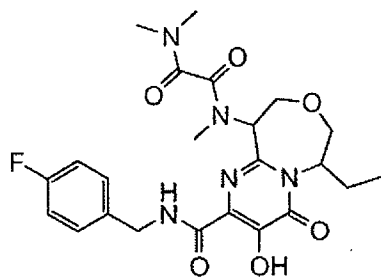


In an aspect of this embodiment, the compound is Compound 6A:

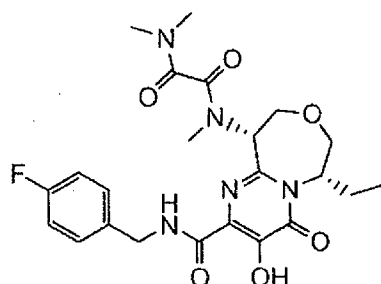


In a feature of this aspect, the compound is stereomerically pure.

5 A fourteenth embodiment of the present invention (Embodiment E14) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is:

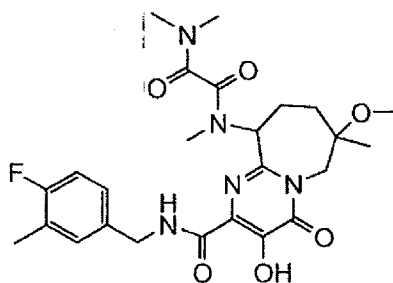


In an aspect of this embodiment, the compound is Compound 5A:

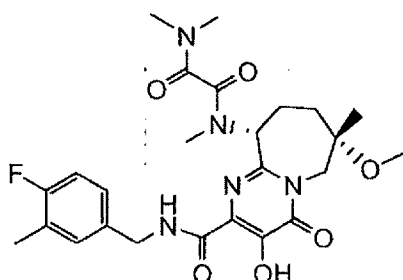


10 In a feature of this aspect, the compound is stereomerically pure.

A fifteenth embodiment of the present invention (Embodiment E15) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is:

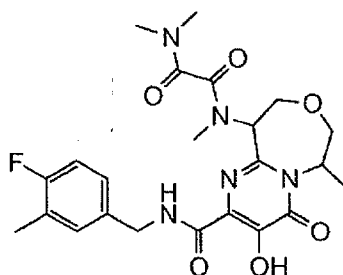


In an aspect of this embodiment, the compound is Compound 2A:

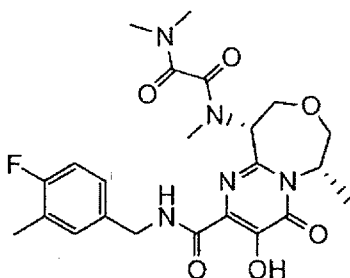


In a feature of this aspect, the compound is stereomerically pure.

5 A sixteenth embodiment of the present invention (Embodiment E16) is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is:



In an aspect of this embodiment, the compound is Compound 4A:



10 In a feature of this aspect, the compound is stereomerically pure.

As used herein and unless otherwise indicated, the term "stereomerically pure" in reference to a compound of the invention means one stereoisomer of a compound that is

substantially free of other stereoisomers of that compound. For example, a stereomerically pure compound having one chiral center will be substantially free of the opposite enantiomer of the compound. A stereomerically pure compound having two chiral centers will be substantially free of other diastereomers of the compound. A stereomerically pure compound comprises greater than about 75% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 25% by weight of other stereoisomers (e.g., greater than about 80% of one stereoisomer and less than 20% of the other stereoisomers) of the compound, preferably greater than about 90% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 10% by weight of the other stereoisomers of the compound, more preferably greater than about 95% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 5% by weight of the other stereoisomers of the compound, and most preferably greater than about 97% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 3% by weight of the other stereoisomers (e.g., greater than about 99% of one stereoisomer and less than 1% of the other stereoisomers) of the compound. The level of purity of the compounds and salts can be determined using a standard method of analysis. If more than one method of analysis is employed and the methods provide experimentally significant differences in the level of stereomeric purity determined in a given sample, then the method providing the highest purity level governs.

It is understood that all isomeric forms of the compounds of Formula I, whether isolated or in mixtures, are within the scope of the present invention. Stereomerically pure compounds represent only one facet of the present invention.

A seventeenth embodiment of the present invention (Embodiment E17) is a crystalline form of Compound 2A wherein the crystalline form is characterized by the XRPD, DSC and TGA analysis set forth in Example 2 below. In an aspect of this embodiment, the crystalline Compound 2A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation (i.e., the radiation source is a combination of $Cu K_{\alpha 1}$ and $K_{\alpha 2}$ radiation) which comprises 2θ values (i.e., reflections at 2θ values) in degrees of about 8.5, 9.3, 13.3, 17.0, 18.8 and 20.8. In this embodiment, and any analogous embodiments which follow, the term "about" is understood to modify each of the 2θ values. In another aspect of this embodiment, the crystalline Compound 2A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2θ values in degrees of about 5.7, 8.5, 8.9, 9.3, 11.6, 12.6, 13.3, 14.6, 15.9, 16.4, 17.0, 17.5, 18.4, 18.8, 19.7, 20.4, 20.8, 21.7, 23.3, 23.7, 24.5, 25.5, 25.7, 26.0, 26.3, 26.9, 27.9, 28.4, 29.3, 30.4, 30.6, 31.2, 32.3, 32.7, 34.2, 34.5, 34.8, 35.5, 36.4, 36.6, 38.6 and 39.3.

An eighteenth embodiment of the present invention (Embodiment E18) is the crystalline form of Compound 2A wherein the crystalline form is characterized by the PDF trace derived from its X-ray diffraction pattern shown in Figure 1. The PDF trace provides a fingerprint of the inter-atomic distances that define the crystalline form. A PDF trace can be

9

obtained in the manner described in WO 2005/082050. In one aspect of this embodiment, the crystalline form is characterized by the parts of the PDF trace corresponding to the 2Θ values in degrees of about 8.5, 9.3, 13.3, 17.0, 18.8 and 20.8 in the XRPD. In another aspect of this embodiment, the crystalline form is characterized by the parts of the PDF trace corresponding to the 2Θ values in degrees of about 5.7, 8.5, 8.9, 9.3, 11.6, 12.6, 13.3, 14.6, 15.9, 16.4, 17.0, 17.5, 18.4, 18.8, 19.7, 20.4, 20.8, 21.7, 23.3, 23.7, 24.5, 25.5, 25.7, 26.0, 26.3, 26.9, 27.9, 28.4, 29.3, 30.4, 30.6, 31.2, 32.3, 32.7, 34.2, 34.5, 34.8, 35.5, 36.4, 36.6, 38.6 and 39.3 in the XRPD.

A nineteenth embodiment of the present invention (Embodiment E19) is a crystalline form of Compound 4A wherein the crystalline form is characterized by the XRPD, DSC and TGA analysis set forth in Example 4-1 below. In an aspect of this embodiment, the crystalline Compound 2A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2Θ values in degrees of about 6.1, 10.4, 12.9, 13.7, 19.4 and 22.9. In another aspect of this embodiment, the crystalline form of Compound 4A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2Θ values in degrees of about 6.1, 10.0, 10.3, 10.4, 12.2, 12.9, 13.7, 14.5, 15.1, 15.5, 17.5, 17.7, 18.3, 18.6, 19.2, 19.4, 20.0, 20.6, 20.9, 21.7, 22.0, 22.3, 22.9, 23.5, 24.0, 25.6, 25.9, 26.5, 27.1, 27.5, 28.5, 29.3, 30.2, 31.1, 31.5, 32.4, 33.1, 33.7, 34.1, 35.8 and 37.4.

A twentieth embodiment of the present invention (Embodiment E20) is a first crystalline form of Compound 5A wherein the crystalline form is characterized by the XRPD, DSC and TGA analysis set forth in Example 5-1 below. In an aspect of this embodiment, the Form I crystalline Compound 5A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2Θ values in degrees of about 8.4, 8.6, 18.0, 20.5, 20.8, 25.2, 26.1 and 27.2. In another aspect of this embodiment, the Form I crystalline Compound 5A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2Θ values in degrees of about 8.4, 8.6, 10.4, 14.8, 16.0, 16.8, 18.0, 19.5, 20.5, 20.8, 23.0, 24.5, 25.2, 26.1, and 27.2. In another aspect of this embodiment, Form I crystalline Compound 5A is further characterized by a peak temperature of about 149°C in a DSC curve taken under nitrogen at a heating rate of 10°C/minute in a closed aluminum pan.

A twenty-first embodiment of the present invention (Embodiment E21) is a second crystalline form of Compound 5A wherein the crystalline form is characterized by the XRPD, DSC and TGA analysis set forth in Example 5-1 below. In an aspect of this embodiment, the Form II crystalline Compound 5A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2Θ values in degrees of about 8.4, 8.6, 18.0, 20.4, 20.8, 25.9, 26.2 and 27.1. In another aspect of this embodiment, the Form II crystalline Compound 5A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2Θ values in degrees of about 8.4, 8.6, 10.3, 14.8, 16.0, 16.7, 18.0, 19.4, 20.4, 20.8, 23.0, 24.4, 25.1, 25.9, 26.2 and 27.1. In another aspect of this embodiment,

Form II crystalline Compound 5A is further characterized by a peak temperature of about 155°C in a DSC curve taken under nitrogen at a heating rate of 10°C/minute in a closed aluminum pan.

A twenty-second embodiment of the present invention (Embodiment E22) is a crystalline form of Compound 6A wherein the crystalline form is characterized by the XRPD, DSC and TGA analysis set forth in Example 6-1 below. In an aspect of this embodiment, the crystalline Compound 6A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K α radiation which comprises 2 θ values in degrees of about 10.6, 14.2, 17.4, 18.8 and 20.4. In another aspect of this embodiment, the crystalline Compound 6A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K α radiation which comprises 2 θ values in degrees of about 5.6, 7.0, 9.9, 10.6, 12.8, 14.2, 15.0, 16.0, 16.2, 16.6, 17.4, 18.0, 18.4, 18.8, 19.8, 20.0, 20.4, 20.6, 21.2, 21.7, 22.1, 22.7, 23.1, 23.2, 24.1, 24.8, 25.1, 25.5, 26.1, 26.2, 26.6, 27.9, 28.5, 29.2, 29.3, 30.1, 30.6, 31.0, 31.5, 32.0, 32.3, 32.6, 33.1, 33.9, 34.5, and 35.5.

Embodiments E23 to E26 of the present invention respectively correspond to crystalline Compound 4A, Form I crystalline 5A, Form II crystalline 5A, and crystalline Compound 6A as set forth in Embodiments E19 to E22, wherein the crystalline form is characterized by the PDF trace derived from its X-ray diffraction pattern shown in Figures 2, 3, 4 and 5.

The term "about", when modifying the value of a physical property or the like refers to variation in the numerical quantity that can occur, for example, through typical measuring, handling and sampling procedures involved in the characterization of the substance or composition; through inadvertent error in these procedures; through differences in the manufacture, source, or purity of the ingredients employed to prepare the substance or carry out the procedures; and the like. In the particular case of the 2 θ values in degrees in an XRPD described herein, the term "about" typically means the value ± 0.1 .

Another embodiment of the present invention is Compound I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any of the foregoing embodiments (e.g., Compound II in Embodiment E2 or Compound III in Embodiment E3) or aspects, wherein the compound or its salt is in a substantially pure form. As used herein "substantially pure" means suitably at least about 75 wt.%, typically at least about 80 wt.%, preferably at least about 90 wt.% (e.g., from about 90 wt.% to about 99 wt.%), more preferably at least about 95 wt.% (e.g., from about 95 wt.% to about 99 wt.%, or from about 98 wt.% to 100 wt.%), and most preferably at least about 97 wt.% (e.g., from about 99 wt.% to 100 wt.%) of a product containing a compound Formula I or its salt (e.g., the product isolated from a reaction mixture affording the compound or salt) consists of the compound or salt. The level of purity of the compounds and salts can be determined using a standard method of analysis such as thin layer chromatography, gel electrophoresis, high performance liquid chromatography, and/or mass spectrometry. If more than one method of analysis is employed and the methods provide experimentally significant

5 differences in the level of purity determined in a given sample, then the method providing the highest purity level governs. A compound or salt of 100% purity is one which is free of detectable impurities as determined by a standard method of analysis. The compounds of the invention have one or two asymmetric centers and thus can occur as mixtures of stereoisomers.

5 It is to be understood that a substantially pure compound can be either a substantially pure mixture of the stereoisomers or a substantially pure individual diastereomer or enantiomer. A substantially pure individual diastereomer or enantiomer is also stereomerically pure.

Other embodiments of the present invention include the following:

10 (a) A pharmaceutical composition comprising an effective amount of Compound I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

(b) A pharmaceutical composition which comprises the product prepared by combining (e.g., mixing) an effective amount of Compound I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 (c) The pharmaceutical composition of (a) or (b), further comprising an effective amount of an anti-HIV agent selected from the group consisting of HIV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents.

20 (d) The pharmaceutical composition of (c), wherein the anti-HIV agent is an antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

25 (e) A combination which is (i) Compound I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (ii) an anti-HIV agent selected from the group consisting of HIV antiviral agents, immunomodulators, and anti-infective agents; wherein the compound of Formula I and the anti-HIV agent are each employed in an amount that renders the combination effective for the inhibition of HIV integrase, for the treatment or prophylaxis of infection by HIV, or for the treatment, prophylaxis or delay in the onset or progression of AIDS.

30 (f) The combination of (e), wherein the anti-HIV agent is an antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

(g) A method of inhibiting HIV integrase in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of Compound I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35 (h) A method for the treatment or prophylaxis of infection by HIV in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of Compound I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(i) The method of (h), wherein the compound of Formula I is administered in combination with an effective amount of at least one antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

(j) A method for the treatment, prophylaxis, or delay in the onset or progression of AIDS in a subject in need thereof which comprises administering to the subject an effective amount of Compound I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(k) The method of (j), wherein the compound is administered in combination with an effective amount of at least one antiviral selected from the group consisting of HIV protease inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, and HIV entry inhibitors.

(l) A method of inhibiting HIV integrase (e.g., HIV-1 integrase) in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the pharmaceutical composition of (a), (b), (c) or (d) or the combination of (e) or (f).

(m) A method for the treatment or prophylaxis of infection by HIV (e.g., HIV-1) in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the pharmaceutical composition of (a), (b), (c) or (d) or the combination of (e) or (f).

(n) A method for the treatment, prophylaxis, or delay in the onset or progression of AIDS (e.g., AIDS due to HIV-1) in a subject in need thereof which comprises administering to the subject the pharmaceutical composition of (a), (b), (c) or (d) or the combination of (e) or (f).

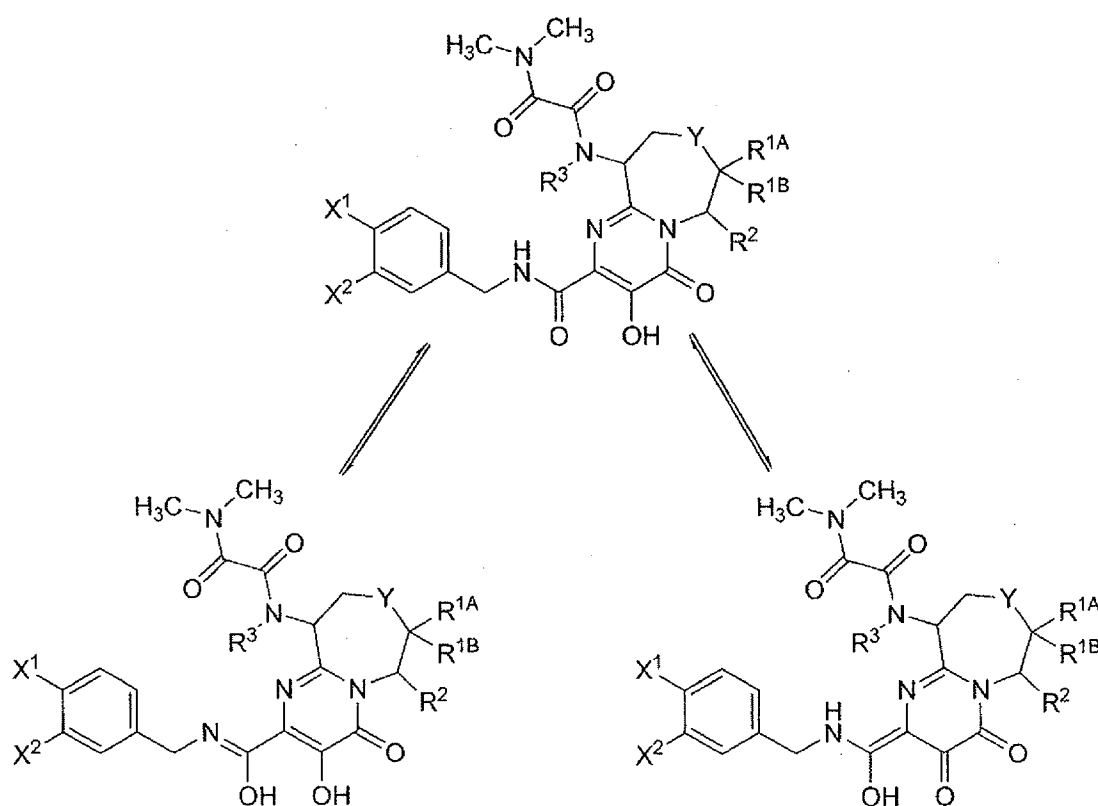
The present invention also includes a compound of the present invention or pharmaceutically acceptable salt thereof, (i) for use in, (ii) for use as a medicament for, or (iii) for use in the preparation or manufacture of a medicament for: (a) therapy (e.g., of the human body), (b) medicine, (c) inhibition of HIV integrase, (d) treatment or prophylaxis of infection by HIV, or (e) treatment, prophylaxis of, or delay in the onset or progression of AIDS. In these uses, the compounds of the present invention can optionally be employed in combination with one or more anti-HIV agents selected from HIV antiviral agents, anti-infective agents, and immunomodulators.

Additional embodiments of the invention include the pharmaceutical compositions, combinations and methods set forth in (a)-(n) above and the uses (i)(a)-(e) through (iii)(a)-(e) set forth in the preceding paragraph, wherein the compound of the present invention employed therein is a compound of one of the embodiments (e.g., Compound II in Embodiment E2 or Compound III in Embodiment E3) or an aspect thereof, as described above. In all of these embodiments etc., the compound may optionally be used in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

Additional embodiments of the present invention include each of the pharmaceutical compositions, combinations, methods and uses set forth in the preceding paragraphs, wherein the compound of the present invention or its salt employed therein is substantially pure. With respect to a pharmaceutical composition comprising Compound I or its salt and a pharmaceutically acceptable carrier and optionally one or more excipients, it is understood that the term "substantially pure" is in reference to a compound of Formula I or its salt per se.

Still additional embodiments of the present invention include the pharmaceutical compositions, combinations and methods set forth in (a)-(n) above and the uses (i)(a)-(e) through (iii)(a)-(e) set forth above, wherein the HIV of interest is HIV-1. Thus, for example, in the pharmaceutical composition (d), the compound of Formula I is employed in an amount effective against HIV-1 and the anti-HIV agent is an HIV-1 antiviral selected from the group consisting of HIV-1 protease inhibitors, HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, HIV-1 integrase inhibitors, HIV-1 entry inhibitors and HIV-1 fusion inhibitors.

As would be recognized by one of ordinary skill in the art, compounds of the present invention can exist as tautomers, such as the following:



All tautomeric forms of the compounds, whether isolated or in mixtures, are within the scope of the present invention.

The person of ordinary skill in the art would also understand that compounds of the invention can form hydrates and/or solvates. Chemically stable hydrates and solvates of compounds encompassed by Formula I and their pharmaceutically acceptable salts are within the scope of the present invention.

5 The term "alkyl" refers to a monovalent straight or branched chain, saturated aliphatic hydrocarbon radical having a number of carbon atoms in the specified range. Thus, for example, "C₁₋₄ alkyl" (or "C₁-C₄ alkyl") refers to n-, iso-, sec- and t-butyl, n- and isopropyl, ethyl and methyl. As another example, "C₁₋₃ alkyl" refers to n- and isopropyl, ethyl and methyl.

10 The term "halogen" (or "halo") refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine (alternatively referred to as fluoro, chloro, bromo, and iodo).

A "stable" compound is a compound which can be prepared and isolated and whose structure and properties remain or can be caused to remain essentially unchanged for a period of time sufficient to allow use of the compound for the purposes described herein.

15 The compounds of the present inventions are useful in the inhibition of HIV integrase (e.g., HIV-1 integrase), the prophylaxis or treatment of infection by HIV and the prophylaxis, treatment or the delay in the onset or progression of consequent pathological conditions such as AIDS. The prophylaxis of AIDS, treating AIDS, delaying the onset or progression of AIDS, the prophylaxis of infection by HIV, or treating infection by HIV is defined as including, but not limited to, treatment of a wide range of states of HIV infection: AIDS,
20 ARC (AIDS related complex), both symptomatic and asymptomatic, and actual or potential exposure to HIV. For example, the compounds of this invention are useful in treating infection by HIV after suspected past exposure to HIV by such means as blood transfusion, exchange of body fluids, bites, accidental needle stick, or exposure to patient blood during surgery.

25 The compounds of this invention are useful in the preparation and execution of screening assays for antiviral compounds. For example, the compounds of this invention are useful for isolating enzyme mutants, which are excellent screening tools for more powerful antiviral compounds. Furthermore, the compounds of this invention are useful in establishing or determining the binding site of other antivirals to HIV integrase, e.g., by competitive inhibition. Thus the compounds of this invention can be commercial products to be sold for these purposes.

30 The compounds of the present invention can be administered in the form of pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt which possesses the effectiveness of the parent compound and which is not biologically or otherwise undesirable (e.g., is neither toxic nor otherwise deleterious to the recipient thereof). Suitable salts include acid addition salts which may, for example, be formed by mixing a solution
35 of the compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, acetic acid, or benzoic acid. Compounds of the invention carry an acidic moiety and thus suitable pharmaceutically acceptable salts thereof can

include alkali metal salts (e.g., sodium or potassium salts), alkaline earth metal salts (e.g., calcium or magnesium salts), and salts formed with suitable organic ligands such as quaternary ammonium salts. Also, in the case of an acid (-COOH) or alcohol group being present, pharmaceutically acceptable esters can be employed to modify the solubility or hydrolysis characteristics of the compound.

The term "administration" and variants thereof (e.g., "administered" or "administering") in reference to a compound of the invention mean providing the compound or its salt (or a hydrate or solvate) to the individual in need of treatment or prophylaxis. When a compound of the invention is provided in combination with one or more other active agents (e.g., antiviral agents useful for the prophylaxis or treatment of HIV infection or AIDS), "administration" and its variants are each understood to include provision of the compound and other agents at the same time or at different times. When the agents of a combination are administered at the same time, they can be administered together in a single composition or they can be administered separately.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients, as well as any product which results, directly or indirectly, from combining the specified ingredients.

By "pharmaceutically acceptable" is meant that the ingredients of the pharmaceutical composition must be compatible with each other and not deleterious to the recipient thereof.

The term "subject" (or, alternatively, "patient") as used herein refers to an animal, preferably a mammal, most preferably a human, who has been the object of treatment, observation or experiment.

The term "effective amount" as used herein means that amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. In one embodiment, the effective amount is a "therapeutically effective amount" for the alleviation of the symptoms of the disease or condition being treated. In another embodiment, the effective amount is a "prophylactically effective amount" for prophylaxis of the symptoms of the disease or condition being prevented. The term also includes herein the amount of active compound sufficient to inhibit HIV integrase and thereby elicit the response being sought (i.e., an "inhibition effective amount"). When the active compound (i.e., active ingredient) is administered as the salt, references to the amount of active ingredient are to the free acid or free base form of the compound.

For the purpose of the inhibition of HIV integrase, the prophylaxis or treatment of HIV infection, or the prophylaxis or treatment or delay in the onset or progression of AIDS, the compounds of the present invention, optionally in the form of a salt (or hydrate or solvate), can

be administered by any means that produces contact of the active agent with the agent's site of action. They can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals, either as individual therapeutic agents or in a combination of therapeutic agents. They can be administered alone, but typically are administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice. The compounds of the invention can, for example, be administered orally, parenterally (including subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques), by inhalation spray, or rectally, in the form of a unit dosage of a pharmaceutical composition containing an effective amount of the compound and conventional non-toxic pharmaceutically-acceptable carriers, adjuvants and vehicles. Liquid preparations suitable for oral administration (e.g., suspensions, syrups, elixirs and the like) can be prepared according to techniques known in the art and can employ any of the usual media such as water, glycols, oils, alcohols and the like. Solid preparations suitable for oral administration (e.g., powders, pills, capsules and tablets) can be prepared according to techniques known in the art and can employ such solid excipients as starches, sugars, kaolin, lubricants, binders, disintegrating agents and the like. Parenteral compositions can be prepared according to techniques known in the art and typically employ sterile water as a carrier and optionally other ingredients, such as a solubility aid. Injectable solutions can be prepared according to methods known in the art wherein the carrier comprises a saline solution, a glucose solution or a solution containing a mixture of saline and glucose. Further description of methods suitable for use in preparing pharmaceutical compositions of the present invention and of ingredients suitable for use in said compositions is provided in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 and in Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

The compounds of this invention can be administered orally in a dosage range of about 0.001 to about 1000 mg/kg of mammal (e.g., human) body weight per day in a single dose or in divided doses. One preferred dosage range is about 0.01 to about 500 mg/kg body weight per day orally in a single dose or in divided doses. Another preferred dosage range is about 0.1 to about 100 mg/kg body weight per day orally in single or divided doses. For oral administration, the compositions can be provided in the form of tablets or capsules containing about 1.0 to about 500 milligrams of the active ingredient, particularly 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, and 500 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. In one embodiment, a compound of the present invention is administered orally to adult humans in a convenient form (e.g., as a solution in aqueous methocel, or in the form of capsules or tablets) in an amount of from about 200 mg to about 800 mg once per day or twice per day. The specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of

factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy.

As noted above, the present invention is also directed to use of the HIV integrase inhibitor compounds of the present invention with one or more anti-HIV agents useful in the treatment of HIV infection or AIDS. An "anti-HIV agent" is any agent which is directly or indirectly effective in the inhibition of HIV integrase or another enzyme required for HIV replication or infection, the treatment or prophylaxis of HIV infection, and/or the treatment, prophylaxis or delay in the onset or progression of AIDS. It is understood that an anti-HIV agent is effective in treating, preventing, or delaying the onset or progression of HIV infection or AIDS and/or diseases or conditions arising therefrom or associated therewith. For example, the compounds of this invention may be effectively administered, whether at periods of pre-exposure and/or post-exposure, in combination with effective amounts of one or more HIV antivirals, immunomodulators, antiinfectives, or vaccines useful for treating HIV infection or AIDS, such as those disclosed in Table 1 of WO 01/38332 or in the Table in WO 02/30930. Suitable HIV antivirals for use in combination with the compounds of the present invention include, for example, those listed in Table A as follows:

Table A

Name	Type
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudine, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudine + zidovudine, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudine, azidothymidine, Retrovir®	nRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabine, dideoxycytidine, Hivid®	nRTI
ddI, didanosine, dideoxyinosine, Videx®	nRTI
ddI (enteric coated), Videx EC®	nRTI
delavirdine, DLV, Rescriptor®	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabine + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
emtricitabine, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabine + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirine, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtide, Fuzeon®	FI
enteric coated didanosine, Videx EC®	nRTI
etravirine, TMC-125, Intelence®	nnRTI
fosamprenavir calcium, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudine, 3TC, Epivir®	nRTI

lamivudine + zidovudine, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapine, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 (also known as PL-462) (Ambrilia)	PI
raltegravir, MK-0518, Isentress®	InI
rilpivirine, TMC-278	nnRTI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
stavudine, d4T, didehydrodeoxythymidine, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = disoproxil fumarate), TDF, Viread®	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI

EI = entry inhibitor; FI = fusion inhibitor; InI = integrase inhibitor; PI = protease inhibitor; nRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; nnRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Some of the drugs listed in the table are used in a salt form; e.g., abacavir sulfate, indinavir sulfate, atazanavir sulfate, nelfinavir mesylate.

It is understood that the scope of combinations of the compounds of this invention with anti-HIV agents is not limited to the HIV antivirals listed in Table A and/or listed in the above-referenced Tables in WO 01/38332 and WO 02/30930, but includes in principle any combination with any pharmaceutical composition useful for the treatment or prophylaxis of HIV infection or AIDS. The HIV antiviral agents and other agents will typically be employed in these combinations in their conventional dosage ranges and regimens as reported in the art, including, for example, the dosages described in the Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57th edition (2003), the 58th edition (2004), the 59th edition (2005), and subsequent editions thereof. The dosage ranges for a compound of the invention in these combinations are the same as those set forth above.

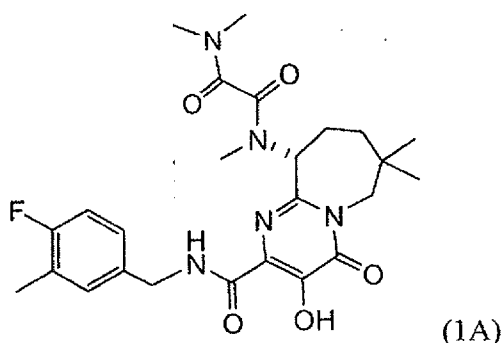
Abbreviations include the following: ACN = acetonitrile; AcOH = acetic acid; Barg = bar-gauge; Bn = benzyl; Boc = t-butyloxycarbonyl; (Boc)₂O = di-t-butyl carbonate; BOP = benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)phosphonium; DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane; DBA (or dba) = dibenzylideneacetone; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; DCC = dicyclohexyl carbodiimide; DCE = 1,2-dichloroethane; DCM = dichloromethane; DMAC = N,N-dimethylacetamide; DMAD = dimethylacetylenedicarboxylate; DMAP = 4-dimethylaminopyridine; DMF = N,N-dimethylformamide; DMPU = N,N'-dimethylpropyleneurea; DMSO = dimethylsulfoxide; EDC = 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide; ES MS = electrospray mass spectroscopy; Et = ethyl; EtNH₂ = ethylamine; EtOAc = ethyl acetate; EtOH = ethanol; FBS = fetal bovine serum; GC = gas chromatography; HDPE = high-density polyethylene; HMPA = hexamethylphosphoramide; HOAT = 1-hydroxy-7-azabenzotriazole; HPLC = high performance

liquid chromatography; HRMS = high resolution mass spectroscopy; IPA = isopropyl alcohol; IPAc = isopropyl acetate; LAH = lithium aluminum hydride; LC-MS = liquid chromatography-mass spectroscopy; LDA = lithium diisopropylamide; Me = methyl; MeOH = methanol; MeTHF = 2-methyltetrahydrofuran; MsCl = methanesulfonyl (or mesyl) chloride; MTBE = methyl tert-butyl ether; NBD = norbornadine; NBS = N-bromosuccinimide; NMM = N-methylmorpholine; NMP = N-methylpyrrolidone; NMR = nuclear magnetic resonance; NOE = nuclear Overhauser effect; OBD = optimum bed density (chromatography column); PTSA = p-toluenesulfonic acid; RB = round bottom(ed) (flask); TBAF = tetrabutylammonium fluoride; TBS-Cl = tert-butyldimethylsilyl chloride; t-BuOK = potassium tert-butoxide; TEA = triethylamine; TEMPO = 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidine-1-oxyl; Tf = triflate (= trifluoromethanesulfonate); TFA = trifluoroacetic acid; TFE = 2,2,2-trifluoroethanol; THF = tetrahydrofuran; TLC = thin layer chromatography; UV = ultraviolet; XRPD = X-ray powder diffraction.

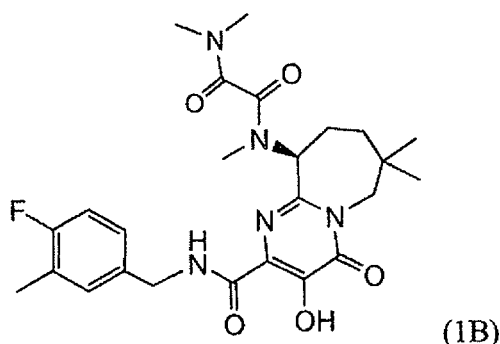
The following examples serve only to illustrate the invention and its practice. The examples are not to be construed as limitations on the scope or spirit of the invention. In these examples, "room temperature" or "ambient temperature" refers to a temperature in a range of from about 20°C to about 25°C. The relative stereochemistry of each of the title products in Examples 2-5 was determined by comparative NOE studies of the isomers.

EXAMPLE 1

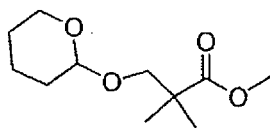
N-((10R)-2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl]amino]carbonyl}-3-hydroxy-7,7-dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
(Compound 1A).



N-((10S)-2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl]amino]carbonyl}-3-hydroxy-7,7-dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
(Compound 1B).

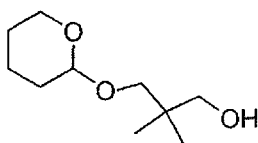


Step 1: Methyl 2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoate



To a stirred mixture of hydroxypivalic acid methyl ester (50.0 g, 378 mmol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (1.439 g, 7.57 mmol) in 250 mL of methyl-tert-butylether was added dihydropyran (48.1 mL, 568 mmol) slowly with cooling. The mixture was stirred at room temperature overnight, 50 mL of saturated NaHCO₃ added and the mixture shaken and separated. The organic layer dried over MgSO₄ and concentrated. Purification of the residue by flash chromatography using 330 g column, 0%-5% ethyl acetate in hexane gave methyl 2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoate as a clear oil: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.5 (s, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.4 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6-1.18 (m, 5H), 1.05 (m, 6H).

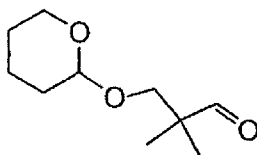
Step 2: 2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propan-1-ol



To solution of LiAlH₄ (397 mL, 397 mmol) in THF (250 mL) cooled in an ice bath to 0°C was added methyl 2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanoate (82 g, 378 mmol) in THF (250 mL) via addition funnel keeping the internal temperature below 6°C. When addition was complete the reaction was allowed to warm to room temperature and stir overnight. The mixture was cooled in an ice bath and quenched with H₂O (16 mL, 888 mmol), then after 5 minutes, 10 N NaOH (16 mL, 160 mmol), and after another 15 minutes, H₂O (48 mL, 2664 mmol). The mixture was allowed to stir for 30 minutes, then filtered with a THF rinse. The filtrate was concentrated and azeotropically dried with toluene. Further drying under

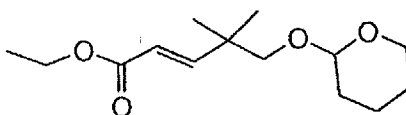
vacuum gave 2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propan-1-ol as a colorless liquid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (d, 1H), 2.8 (t, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 0.85 (s, 6H).

5 Step 3: 2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanal



To a stirred solution of 2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propan-1-ol (20 g, 106 mmol) an TEA (44.4 mL, 319 mmol) in dry dichloromethane (300 mL) cooled in an ice bath to $0^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ was added a solution of sulfur trioxide pyridine complex (50.7 g, 319 mmol) in anhydrous DMSO (300 mL) in one portion. There was an exotherm to 27°C . The bath was removed and the mixture allowed to stir for 20 minutes at room temperature after which time conversion was complete by TLC. The reaction was quenched with 225 mL of saturated NaHCO_3 , concentrated on the rotovap to remove dichloromethane and extracted with 3 x 200 mL of ethyl acetate. The combined extracts were washed once with 250 mL of 10% citric acid, dried over MgSO_4 and concentrated. Drying under vacuum gave 2,2-dimethyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanal as an oil. Contains ~40% DMSO by NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.6 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.38 (d, 1H), 1.8-1.4 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).

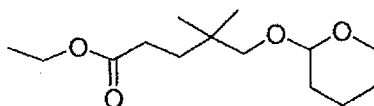
20 Step 4: Ethyl (2E)-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate



To a slurry of mixture of acetonitrile (200 mL) and lithium chloride (13.66 g, 322 mmol), under nitrogen at 25°C was added triethyl phosphonoacetate (64.5 mL, 322 mmol) and then DBU (32.4 mL, 215 mmol). During the addition the reaction temperature rose to 33°C then cooled back to 25°C over 30 minutes. The mixture was stirred and cooled to 0°C and Reactant 1 (20 g, 107 mmol) was added with a 5 mL CH_3CN rinse in. After stirring for 1 hour at 0°C the mixture was allowed to warm and stir at 25°C for 2 hours, then diluted with 250 mL of MTBE and 250 mL of water, separated and the organic layer washed with 100 mL of water. The combined aqueous layers extracted 100 mL of MTBE and the combined organic extracts washed 200 mL of brine and dried over MgSO_4 , then concentrated. Purification by flash chromatography eluting with 0% to 10% EtOAc in hexane gave ethyl (2E)-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-

2-yloxy)pent-2-enoate as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.0 (d, 1H), 5.8 (d, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.3 (t, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

5 Step 4: Ethyl 4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanoate

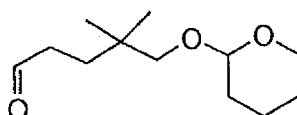


A mixture of ethyl (2E)-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-2-enoate (23 g, 90 mmol) and 5% Pt on carbon (3 g, 14.65 mmol) in ethanol (200 mL) was shaken on the Parr under 45 psi of hydrogen for 5 days (complete conversion by TLC: 10%

10 EtOAc/hexane-no UV active spots). The catalyst was filtered off catalyst and the filtrate concentrated. Drying under vacuum gave ethyl 4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanoate as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.7 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.9 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

15

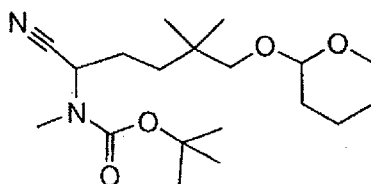
Step 5: 4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanal



To a solution of ethyl 4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanoate (11.3g, 43.7 mmol) in toluene (300 mL) cooled to -78°C under nitrogen was added
 20 diisobutylaluminum hydride 1.0M in heptane (53 mL, 52.5 mmol) slowly, keeping the internal temperature below -70°C . The mixture was allowed to stir in the cold for 15 minutes (TLC: 20% EtOAc in hexane). The reaction was quenched with MeOH (3.00 mL, 161 mmol) allowed to warm to -10°C , diluted with 500 mL of ethyl acetate and 500 mL of saturated NaCl. The mixture was allowed to warm and stir for 60 minutes forming a gel. The gelatinous mixture was filtered
 25 through diatomaceous earth and washed with 750 mL of ethyl acetate. The organic layer was separated, dried over MgSO_4 and concentrated. Drying under vacuum gave 4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanal as a clear oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.8 (s, 1H), 4.6 (t, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

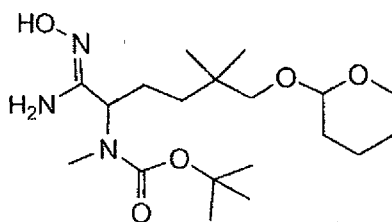
30

Step 6: tert-Butyl [1-cyano-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]methylcarbamate



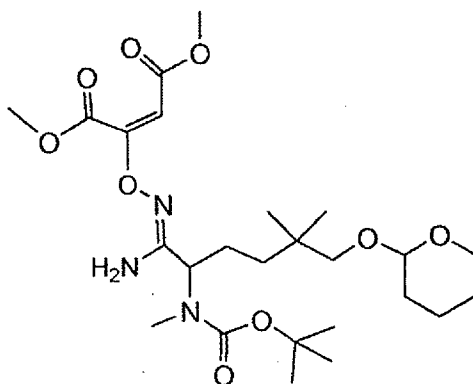
A mixture of crude 4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanal, MTBE (15 mL), methylamine hydrochloride (3.08 g, 45.7 mmol), sodium cyanide (1.399 mL, 45.7 mmol) and water (15.0 mL) was stirred in a stoppered flask for 24 hours. TLC (10% EA/hexanes) indicates complete consumption of starting material. The mixture was extracted with 25 mL of ethyl acetate, concentrated on rotovap. Drying under vacuum gave of a clear oil. The crude aminonitrile was taken up in 25 mL of ethyl acetate and di-tert-butyl dicarbonate (10.49 mL, 45.7 mmol) was added. After stirring at room temperature over the weekend, the mixture was concentrated. Purification by flash chromatography eluting with 10% EtOAc/hexane afforded tert-butyl [1-cyano-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]methylcarbamate: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.7 (dd, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.0, (dd, 1H), 2.89, 2.88 (2s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.915 (s, 3H).

Step 7: tert-Butyl [1-[amino(hydroxyimino)methyl]-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]methylcarbamate



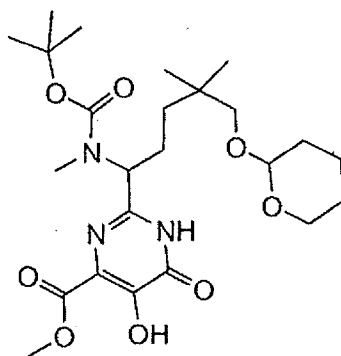
To a stirred solution of tert-butyl [1-cyano-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]methylcarbamate (8.5 g, 23.98 mmol), in methanol (5 mL) was added 50% hydroxylamine (1.543 mL, 25.2 mmol). The mixture was heated to 60°C for 3 hours (LC-MS indicates complete conversion) cooled and concentrated. Removal of excess hydroxylamine azeotropically with methanol gave tert-butyl [1-[(Z)-amino(hydroxyimino)methyl]-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]methylcarbamate: MS (ES+): 388.26 (M+H).

Step 8: Dimethyl (2-({[(1-amino-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5,5-dimethyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hexylidene]amino}oxy)but-2-enedioate



To a stirred solution of crude tert-butyl [1-[amino(hydroxyimino)methyl]-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]methylcarbamate (98 mmol) in MeOH (800 mL) cooled to -10°C under nitrogen was added slowly dimethyl acetylenedicarboxylate (12.09 mL, 98 mmol) keeping the internal temperature at -10°C. The resulting solution was aged at or below -10°C (in freezer) overnight, then allowed to warm to 25°C and stir for 30 hours. The mixture was diluted with 200 mL of toluene and concentrated. Drying under vacuum overnight gave a thick brown oil which contained toluene by NMR and was a mixture of isomers. The crude product was used in the next step without further purification: MS (ES+): 530.2 (M+H).

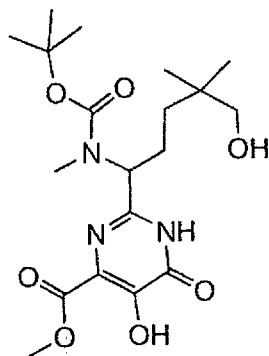
Step 9: Methyl 2-[1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate



The crude dimethyl (2-([1-amino-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5,5-dimethyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hexylidene]amino}oxy)but-2-enedioate (40.6 g) was dissolved in o-xylene (100 mL), and heated at 115°C ± 5°C (oil bath at 120°C) for 12 hours. The reaction mixture turned dark soon after reaching 115°C. TLC and LC-MS assay after 48 hours indicated one isomer was consumed, but about 10% of the other (minor) isomer remained. Heating was continued for an additional 48 hours at which time complete conversion was observed as determined by LC-MS. The mixture was cooled to room temperature, diluted with 100 mL of EtOAc filtered through a 4-inch pad of silica gel eluting with EtOAc. The filtrate was

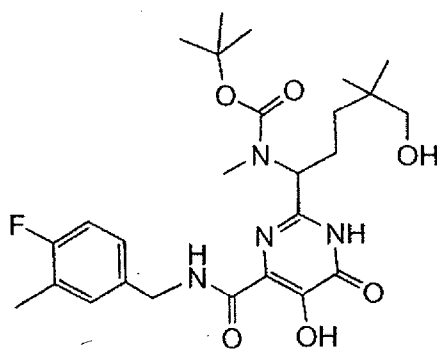
concentrated under reduced pressure. Drying under vacuum gave the title product as a brown foam: MS (ES⁺): 498.1 (M+H).

Step 10: Methyl 2-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-hydroxy-4,4-dimethylpentyl}-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate



A mixture of the crude methyl 2-[1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-4,4-dimethyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentyl]-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate (32 g) and 1 g of p-toluenesulfonic acid monohydrate was dissolved in methanol (100 mL) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was quenched with 3 mL of saturated NaHCO₃ and concentrated. The residue was taken up in 500 mL of EtOAc, washed with saturated NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄. Removal of solvents under reduced pressure gave the title product as a brown foam: MS (ES⁺): 314.1 (M+H).

Step 11: tert-Butyl [1-(4-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl]-5-hydroxy-4,4-dimethylpentyl]methylcarbamate

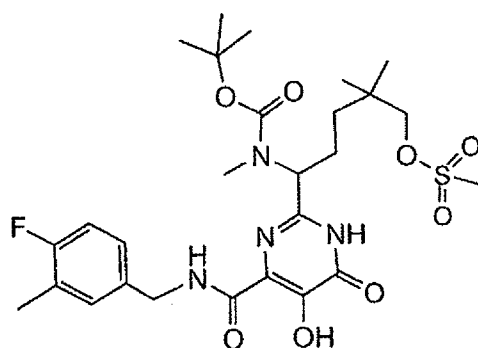


A mixture of methyl 2-[1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-hydroxy-4,4-dimethylpentyl]-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate (5.11 g, 12.36 mmol), 1-(4-fluoro-3-methylphenyl)methanamine (2.064 g, 14.83 mmol), and TEA (3.45 mL, 24.72 mmol) in 2-propanol (80 mL) under nitrogen was heated to 80°C ± 2°C (oil bath at 82°C) overnight. The mixture was concentrated and the residue taken up in 100 mL of iPrOAc, washed with 2 x

50 mL of 1N HCl, 2 x 25 mL of water, 25 mL of saturated NaHCO₃, and dried over MgSO₄.

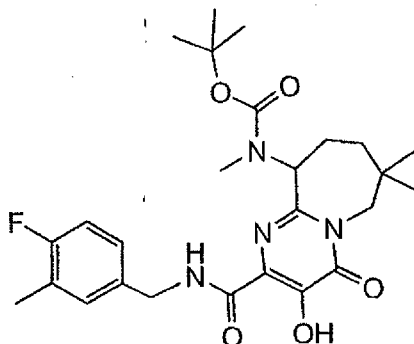
The solution was diluted with 50 mL of toluene and concentrated. Drying under vacuum gave a tan foam: MS (ES⁺): 521.19 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.3 (br s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, 1H), 5.4 (br s, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.0, (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 0.92 (s, 6H).

Step 12: 5-[(tert-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-(4-[[4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-2,2-dimethylpentyl methanesulfonate



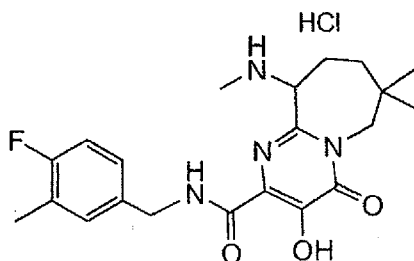
To an ice cold solution ($T = 2^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) of (5.45 g, 10.47 mmol) was added TEA (8.75 mL, 62.8 mmol), then MsCl (4.89 mL, 62.8 mmol) dropwise keeping the internal temperature below 10°C . The resulting slurry was aged at $2^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ for 2.5 hours, then 5N NaOH (14.66 mL, 73.3 mmol) was added slowly to the cold reaction mixture. The reaction mixture was then warmed to $80^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (oil bath at 83°C) for 20 hours. After cooling to 50°C , 6N HCl (34.0 mL, 68.0 mmol) was added dropwise over 1 hour until the pH was 2.5-3.0 (pH indicator paper and strips). The filtrate was diluted with 100 mL of water, adjusted the pH to 2 (from ~8) with 2N HCl and extracted 3 x 500 mL of isopropyl acetate. The extracts were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting tan solid product was dried under vacuum: MS (ES⁺): 599.1 (M+H).

Step 13: tert-Butyl (2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-7,7-dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)methylcarbamate



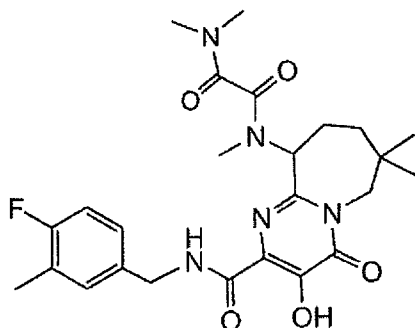
A mixture of 5-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-(4-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-2,2-dimethylpentyl methanesulfonate (7.8 g, 13.03 mmol), cesium carbonate (11 g, 33.8 mmol) and 75 mL of dioxane was heated to 80°C overnight. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with 100 mL of EtOAc, washed with water (150 mL), saturated NaCl (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting tan solid product was dried under vacuum: MS (ES⁺): 503.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (br s, 1H), 7.6 (br s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (dd, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.3, (s, 3H), 1.6 (complex m, 6H), 1.3 (s, 9H), 1.1 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

Step 14: N-(4-Fluoro-3-methylbenzyl)-3-hydroxy-7,7-dimethyl-10-(methylamino)-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxamide hydrochloride



The tert-butyl (2-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl)-3-hydroxy-7,7-dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)methylcarbamate (6.1 g, 12.14 mmol) was treated with 4N HCl in dioxane (15.17 mL, 60.7 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for 1.5 hours (complete conversion by LC-MS) then concentrated. Drying under vacuum gave N-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-3-hydroxy-7,7-dimethyl-10-(methylamino)-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxamide hydrochloride as a tan crystalline solid: MS (ES⁺): 403.2 (M+H).

Step 15: N-(2-{[(4-Fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-7,7-dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 amide



5 To a mixture of N-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-3-hydroxy-7,7-dimethyl-10-(methylamino)-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxamide hydrochloride (200 mg, 0.421 mmol), HOAt (68.7 mg, 0.5 mmol), N,N-dimethyloxamic acid (74 mg, 0.631 mmol) and triethylamine (0.235 mL, 1.683 mmol), in dichloromethane (5 mL) was added EDC (224 mg, 1.262 mmol). The mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight, diluted with 25 mL EtOAc, washed with 10 mL each of saturated NaHCO₃ solution, H₂O, and brine, and dried over Na₂SO₄. Concentration gave a crude title product which was purified by preparative reverse phase chromatography (gradient elution 0.1% AcOH in water/acetonitrile) to give the title product as a solid: HRMS (ES⁺): 502.2484 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (br s, 3H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, J = 9 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.8 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.98, (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

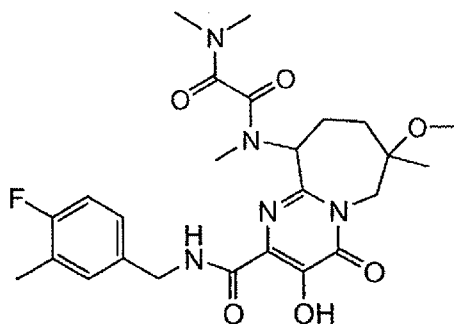
Resolution on a chiral column gave:

1A. N-((10R)-2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-7,7-dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 amide. [α]_D^{23°C} = +67.6° (c = 0.5, MeOH); HRMS (ES⁺): 502.2482 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (br s, 3H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, J = 9 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.8 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.98, (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

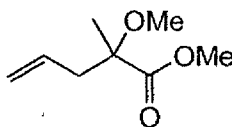
1B. N-((10S)-2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-7,7-dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 amide. [α]_D^{23°C} = -72.4° (c = 0.5, MeOH); HRMS (ES⁺): 502.2481 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (br s, 3H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, J = 9 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.8 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.98, (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

EXAMPLE 2

Isolated stereoisomers of *N*-(2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-7-methoxy-7-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N,N,N*-trimethylethanedi-
 5 amide

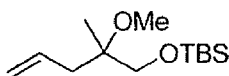


Step 1: Methyl 2-methoxy-2-methylpent-4-enoate



To a solution of diisopropylamine (2.34 L, 16.4 mol) in THF (6L) at -48°C was
 10 added n-butyllithium (5.78 L, 14.5 mol) via additional funnel over 35 minutes, and the resulting mixture was warmed to -15°C over 20 minutes, held at -15°C for 10 minutes, then cooled down to -40°C. To this solution was added methyl 2-methoxypropionate (1.85 kg, 12.4 mol) via additional funnel over 1.75 hours. After stirring for 30 minutes, allyl bromide (1.4L, 16.4 mol) was added via additional funnel. The resulting solution was stirred for 30 minutes, warmed to
 15 0°C over 1 hour, then quenched with 3N HCl (7 L), and extracted with MTBE (2x4L). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was used in the next reaction without further purification.

Step 2: *tert*-Butyl[(2-methoxy-2-methylpent-4-en-1-yl)oxy]dimethylsilane



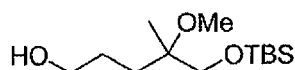
20

To a suspension of LAH (pellets, 251.4g, 6.29 mol) in THF (6L) at <10°C was added methyl 2-methoxy-2-methylpent-4-enoate (1.9 kg crude) via additional funnel while maintaining the reaction temperature below 23°C. The resulting mixture was stirred at ~5°C for 1 hour; then quenched with water (250 mL, 13.9 mol), 15% NaOH (250 mL, 12.4 mol), and
 25 water (750 mL, 41.6 mol); then diluted with 8L of MTBE; dried over 500g of MgSO₄ overnight;

and filtered via vacuum filtration. The resulting filter cake was washed with THF and MTBE. The filtrates were combined and concentrated in vacuo to provide a crude alcohol.

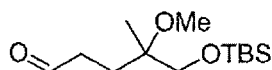
To a solution of TBS-Cl (4.06 kg, 26.1 mol) in DCM (23 L) was added DMAP (74 g, 0.606 mol) and the crude alcohol (2.6 kg, 20.08 mol) and TEA (3.94 L, 28.1 mol). The resulting mixture was stirred overnight at ambient temperature and quenched with water (6L). The organic layer was collected, washed with 1M HCl (6L) and with brine (4L), then dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Flash column chromatography (Biotage 150 L, 5 kg silica) eluted with DCM provided the TBS ether derivative. The material was carried forward to next step without further purification.

Step 3: 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methoxy-4-methylpentan-1-ol



To a solution of *tert*-butyl [(2-methoxy-2-methylpent-4-en-1-yl)oxy]dimethylsilane (2.45 kg, 10.04mol) in THF (3.5L) at <5°C was added BH₃ in THF (1M solution, 11.05 L, 11.05 mol) via a funnel while maintaining the reaction temperature at <15°C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes and quenched with water (11.75 L, 652 mol). To the stirred mixture was added sodium perborate tetrahydrate (4.64 kg, 30.2 mol) and the mixture was stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture was then filtered, and the filter cake washed with 14 L MTBE. The combined organic layers were washed with brine/water (7L/3L). The aqueous layer was extracted with MTBE (14L). The combined organic layers were sequentially washed with 18.75L of 5% aqueous sodium thiosulfate/brine/water (10L/5L/3.75L) and then concentrated in vacuo to provide crude material. Flash column chromatography (multiple runs) eluted with 0% to 100% DCM in heptane, then 1% to 50% EtOAc in DCM provided the desired alcohol. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.65-3.59 (m, 2 H); 3.47 (dd, J = 23.9, 10.1 Hz, 2 H); 3.24 (s, 3 H); 2.21-2.07 (m, 1 H); 1.63-1.54 (m, 4 H); 1.05-0.70 (m, 9 H); 0.04 (s, 6H).

Step 4: 5-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methoxy-4-methylpentanal

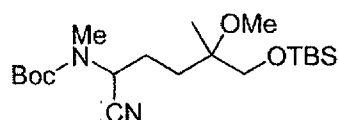


To a solution of sodium bicarbonate (627g, 74.6 mol) and potassium bromide (672g, 56.5 mol) in water (20L) was added 5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methoxy-4-methylpentan-1-ol (3.5 kg, 11.2 mol), DCM (10 L), TEMPO (17.6g, 113 mol). The resulting mixture was cooled to <5°C and NaOCl (13% solution, total 6.7L, 14.6 mol) was added in portions via a funnel while maintaining the reaction temperature <5°C. The mixture was stirred

30

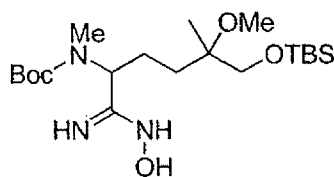
6 hours warming to ambient temperature. The organic layer was collected. The aqueous layer was extracted with 4 L DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The crude material, 4.2 kg, was used in the next step without further purification. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H); 3.43 (q, $J = 10.4$ Hz, 2 H); 3.17 (s, 3H); 2.43 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H); 2.02-1.65 (m, 2 H); 0.99-0.71 (s, 9H); 0.14 (s, 6H).

Step 5: *tert*-Butyl(5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-1-cyano-4-methoxy-4-methylpentyl)methylcarbamate



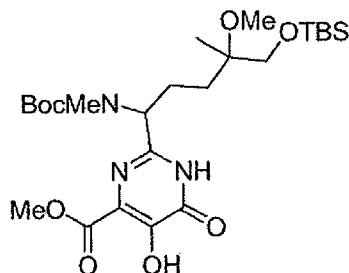
To a solution of methylamine hydrochloride (0.83 kg, 12.34 mol) in water (14.66L) was added dioxane (24.43L) and 5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-4-methoxy-4-methylpentanal (crude, 2.9 kg, 11.22 mol) and NaCN (0.605 kg, 12.34 mol) over 10 minutes while maintaining the reaction temperature at 15°C . The reaction mixture was stirred overnight, then NaCl (1.7 kg) was added and the layers separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x4L). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to provide 5.63 kg (>100%) of crude material. To a solution of the crude residue in EtOAc (20L) at 6°C was added di-*tert*-butyldicarbonate (2.57 kg, 11.78 mol) in 1.5L of EtOAc via additional funnel over 5 minutes. The reaction mixture was stirred at 15°C overnight and concentrated in vacuo. Flash column chromatography eluted with 0 to 30% EtOAc in heptane provided the desired product.

Step 6: *tert*-Butyl(5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-1-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-4-methoxy-4-methylpentyl)methylcarbamate



To a solution of *tert*-butyl(5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-1-cyano-4-methoxy-4-methylpentyl)methylcarbamate (4.37 kg, 10.91 mol) in MeOH (28L) at 30°C was added aqueous hydroxylamine (50% in water, 1.2L, 19.63 mol). The resulting mixture was heated to 40°C overnight, then cooled and concentrated in vacuo. The crude residue was dissolved in 1.5L of toluene, concentrated under reduced pressure, and dried in vacuo. The crude material was used in the next step without further purification. LC-MS: 434.3.

Step 7: Methyl 2-(1-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methoxy-4-methylpentyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate



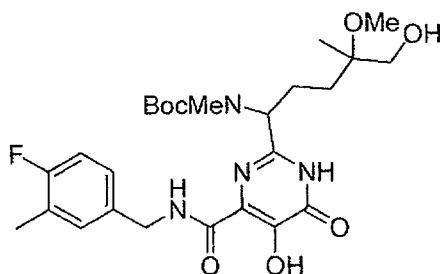
5

To a solution of *tert*-butyl {5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-4-methoxy-4-methylpentyl} methylcarbamate (4.17 kg, 96.18 mol) in MeOH (26L) at 0°C was added dimethyl acetylene dicarboxylate (1.3L, 10.7 mol) over 40 minutes while maintaining the reaction temperature below 8°C. The reaction mixture was heated to 30°C overnight. Additional dimethyl acetylene dicarboxylate (total 0.454L, 3.7 mol) was added. The reaction mixture was stirred at 30°C overnight, cooled, concentrated in vacuo, and concentrated from xylene to provide the desired diester derivative. LC-MS: 576.2.

A solution of the diester derivative (4.15 kg, 7.21 mol) in xylene (24L) was heated at 140°C for 20 hours, then cooled, diluted the reaction mixture with 4L of heptane, and filtered through a pad of Celite 545. Flash chromatography (Biotage Flash Si 150L, 5.0 kg silica) of the filtrate eluting first with heptane, then 100% EtOAc over 60 minutes, and finally EtOAc with 1% acetic acid to provide the title product. LC-MS: 544.1.

Step 8: *tert*-Butyl [1-(4-[[4-fluoro-3-methylbenzyl]amino]carbonyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-5-hydroxy-4-methoxy-4-methylpentyl]methylcarbamate

20



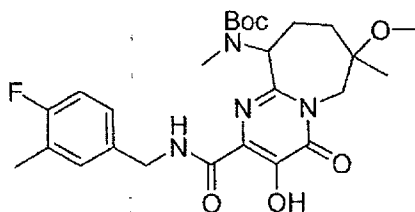
To a solution of methyl 2-(1-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-methoxy-4-methylpentyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate (1.73 kg, 5.11 mol) in 2-propanol (10.23L) was added 4-fluoro-3-

25

methybenzylamine (0.854 kg, 6.14 mol). The resulting mixture was heated to 75°C overnight, then cooled and concentrated in vacuo. The residue was diluted with EtOAc (8L) and washed with 10% aqueous citric acid (5L). The white solid was removed by filtration. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x2L). The combined organic layers were washed with 50% saturated sodium bicarbonate (1x5L), and brine (1x5L), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo to provide the crude amide. LC-MS: 651.1.

To a solution of the crude amide (1.75 kg, 2.69 mol) in THF (0.75L) at 25°C was added TBAF (1M in THF, 7.26L, 7.26 mol) and powdered activated 3Å molecular sieves (500g). The reaction mixture was rotated at 25°C overnight, concentrated in vacuo, and then additional TBAF (1M in THF, 1.076L, 1.076 mol) and powdered activated 3Å molecular sieves (300 g) were added. The reaction mixture was rotated at 30°C overnight and then filtered to remove the molecular sieves. The filter cake was washed with MeOH (3 L) and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in 6L of DCM, washed with 30% sat NaHCO₃ (4x4L), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo to afford crude title product, which was used in the next step without further purification. LC-MS: 537.1.

Step 9: *tert*-Butyl (2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-7-methoxy-7-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)methylcarbamate

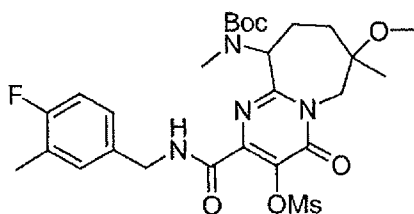


To a solution of *tert*-butyl [1-(4-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-5-hydroxy-4-methoxy-4-methylpentyl]methylcarbamate (1.44 kg, 2.68 mol) in anhydrous acetonitrile (5.37L) at 0°C was added TEA (1.87L, 13.42 mol) and methanesulfonyl chloride (0.836L, 10.73 mol) dropwise over 45 minutes while maintaining the reaction temperature below 5°C. The resulting mixture was stirred at 0°C for 14 hours, diluted with 30% saturated NaHCO₃ (10L), and extracted with MTBE (4x2L). The combined organic layers were washed with 5% citric acid and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to provide a crude mesylate. LC-MS: 670.1 (M+1-Boc).

To a solution of the crude mesylate from the previous step (1.53 kg, 1.985 mol) in DMF (7.94L) was added Cs₂CO₃ (2.59 kg, 7.94 mol). The reaction mixture was heated to 100°C for 15 hours, then cooled and concentrated in vacuo. The residue was diluted with EtOAc (4L) and acidified to pH 4 with 10% citric acid. The layers were separated. The aqueous layer

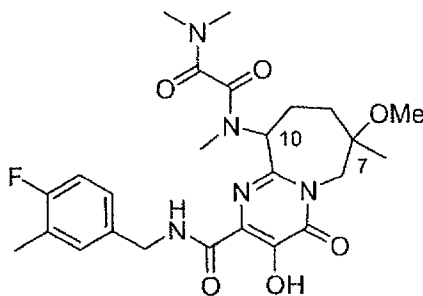
was extracted with EtOAc (3x2L). The combined organic layers were washed with 50% brine (10L), and brine (5L), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude title product was used in the next reaction without further purification. LC-MS: 519.1.

- 5 Step 10: 10-[(*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-7-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl methanesulfonate



- 10 To a solution of *tert*-butyl (2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-7-methoxy-7-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)methylcarbamate (1.029 kg, 1.98 mol) in dry acetonitrile (8L) at 15°C was added MsCl (0.27L, 3.47 mol). The reaction mixture was stirred at -60°C for 1 hour, diluted with EtOAc (4L), potassium hydrogen sulfate (1.08 kg, 7.94mol, in 8L H₂O), 4L of brine, and 6L of EtOAc. The organic layer was collected and washed with brine (2x5L), dried over Na₂SO₄, filtered, and
- 15 concentrated in vacuo. The crude residue was dissolved in DCM (1.5 L) and heptane (1 L) and solids were removed by filtration. The filtrate was concentrated and purified by flash column chromatography (Biotage 150L, 5 kg silica) eluting with 50% heptane in DCM, then 100%DCM, and finally to 12% acetone in DCM and gave the desired mesylate. LC-MS: 597.2.

- 20 Step 11: *N*-(2-[[4-Fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-7-methoxy-7-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanediamide



- 25 To a suspension of 10-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-7-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl methanesulfonate (0.291 kg, 0.488 mol) in EtOAc (3.2L) at 0°C was bubbled HCl

32

(g) until saturation. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour, warmed to 15°C for 15 minutes, then cooled to 0°C and stirred at 0°C for 2 hours. The reaction mixture was purged with N₂ gas for 20 minutes and concentrated in vacuo. The residue was concentrated twice from EtOAc (1.5L) to remove HCl and was crystallized with 1L of EtOAc and 500 mL of MTBE. Filtration provided a light tan solid which was rinsed with 500 mL of 1:1 EtOAc/MTBE following by 1L of MTBE. The solid was dried in vacuo at 50°C for 30 minutes to afford an HCl salt. LC-MS: 497.1.

To a solution of the HCl salt (197.9g, 371 mol) in DCM (2L) at ambient temperature was added N,N-dimethyloxamic acid (87g, 743 mol), EDC (157g, 817 mol), and HOAt (50.5g, 371 mol). The reaction mixture was cooled to 9°C. To the cooled solution was added N-methylmorpholine (0.204L, 18.56 mol) over 2 minutes. Additional N,N-dimethyloxamic acid (21.74g, 186 mol), EDC (36.6g, 189 mol), and HOAT (25.3g, 186 mol) were added. The resulting mixture was diluted with H₂O (2L) and brine (1L). The layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (1L). The combined organic layers were washed with 50% brine (2x2L), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The product was crystallized from DCM. The crystallization mixture was diluted with iso-propyl acetate. Filtration provided a white solid which was dried in a vacuum oven at 30°C. LC-MS: 596.2.

To a solution of mesylate product (148.9g, 250mmol) in 2-propanol (1.5L) was added 1M NaOH (375mL, 375mmol). The resulting mixture was sonicated without heating. After 3 hours, additional 1M NaOH (125mL, 125mmol) was added and the mixture was sonicated without heating for 1 hour. The reaction mixture was filtered and concentrated in vacuo. The crude material was crystallized by addition of 1M HCl (500mL, 500mmol) and filtered. The filter cake was washed with 50% EtOH/H₂O and EtOH, then dried in vacuo at 50°C for 18 hours. The mixture was purified by chiral SFC (AD-H column, 40%IPA, sample dissolved at 60mg/mL in 1:1 chloroform:IPA, 1 mL injection, 50mL/minute, cycle time: 3.5 minutes):

Compound 2A - The second eluting peak: 7-OMe is trans to 10-amide side chain, determination of absolute stereochemistry described below, LC-MS: M + 1 = 518.2. HR MS ESI: M + 1 theoretical 518.2409, observed 518.2436. ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃): δ 12.20 (s, 1 H); 9.45-9.31 (m, 1 H); 7.23 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1 H); 6.95-6.88 (m, 1 H); 5.17 (d, J = 14.1 Hz, 1 H); 4.56 (dd, J = 14.5, 6.6 Hz, 1 H); 4.46 (dd, J = 14.5, 6.3 Hz, 1 H); 3.39-3.29 (m, 4 H); 3.03 (s, 3 H); 3.00 (s, 3 H); 2.98 (s, 3 H); 2.24 (d, J = 1.9 Hz, 3 H); 2.22-2.16 (m, 1 H); 2.00-1.90 (m, 3 H); 1.12 (s, 3 H).

Compound 2B - The third eluting peak: 7-OMe is trans to 10-amide side chain, absolute stereochemistry described below, LC-MS: M = 1 = 518.2. HR MS ESI: M + 1 theoretical 518.2409, observed 518.2435. ¹H NMR is same as the second eluting peak.

Compound 2C - The fourth eluting peak: 7-OMe is cis to 10-amide side chain, absolute stereochemistry not determined, LC-MS: $M + 1 = 518.2$. HR MS ESI: $M + 1$ theoretical 518.2409, observed 518.2436. ^1H NMR is the same as the first eluting peak.

Compound 2D - The first eluting peak: 7-OMe is cis to 10-amide side chain, absolute stereochemistry not determined, LC-MS: $M + 1 = 518.2$, HR MS ESI: $M + 1$ theoretical 518.2409, observed 518.2437. ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3): δ 12.10 (s, 1 H); 9.28 (s, 1 H); 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H); 6.97-6.87 (m, 1 H); 5.35 (s, 1 H); 5.27 (dd, $J = 14.9, 2.0$ Hz, 1 H); 4.58 (dd, $J = 14.5, 6.6$ Hz, 1 H); 4.49-4.40 (m, 1 H); 3.36 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H); 3.20 (s, 3 H); 3.04-2.97 (m, 10 H); 2.24 (s, 3 H); 2.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 2 H); 1.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H); 1.81-1.70 (m, 1 H); 1.46-1.24 (m, 3 H).

Crystalline Compound 2A

Preparation

Amorphous Compound 2A material obtained from the chromatographic separation described above was dissolved in boiling absolute ethanol, the minimum amount required for complete dissolution, and filtered through a fluted filter paper. The hot solution was allowed to slowly cool to ambient temperature during which time fine needles crystallized from solution. The cooled crystallization mixture was aged for 3 hours and the crystalline compound was isolated by filtration, washed with 10 mL of ice cold absolute ethanol, and dried under vacuum.

Characterization

An X-ray powder diffraction (XRPD) pattern of the crystalline Compound 2A was generated on a Philips Analytical X'Pert PRO X-ray Diffraction System with PW3050/60 console using a continuous scan from 4 to 40 degrees 2θ (2 theta). Copper K-Alpha 1 ($K_{\alpha 1}$) and K-Alpha 2 ($K_{\alpha 2}$) radiation was used as the source. The experiment was run under ambient conditions. The diffraction peak positions were referenced by silicon which has a 2θ value of 28.443 degree. The XRPD pattern is shown in Figure 1. 2θ values and the corresponding d-spacings in the XRPD pattern include the following:

Table 2A

2θ (degrees)	d-spacing (Å)	2θ (degrees)	d-spacing (Å)
5.7	15.4	25.5	3.5
8.5	10.5	25.7	3.5
8.9	9.9	26.0	3.4
9.3	9.5	26.3	3.4
11.6	7.6	26.9	3.3
12.6	7.0	27.9	3.2

33

13.3	6.6	28.4	3.1
14.6	6.1	29.3	3.0
15.9	5.6	30.4	2.9
16.4	5.4	30.6	2.9
17.0	5.2	31.2	2.9
17.5	5.1	32.3	2.8
18.4	4.8	32.7	2.7
18.8	4.7	34.2	2.6
19.7	4.5	34.5	2.6
20.4	4.4	34.8	2.6
20.8	4.3	35.5	2.5
21.7	4.1	36.4	2.5
23.3	3.8	36.6	2.5
23.7	3.8	38.6	2.3
24.5	3.6	39.3	2.3

The crystalline Compound 2A was also analyzed with a TA Instruments DSC Q 1000 differential scanning calorimeter (DSC) at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 350°C in an open aluminum pan in a nitrogen atmosphere. The DSC curve showed an endotherm with an onset temperature of 197°C and a peak temperature of 198°C. The enthalpy change was 84 J/g. The endotherm is believed to be due to melting.

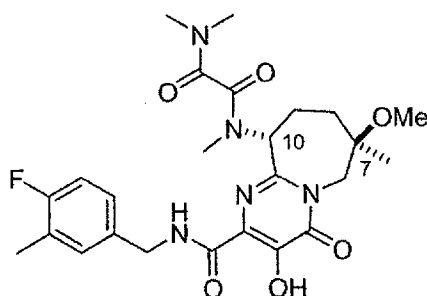
A thermogravimetric analysis (TGA) of the crystalline compound was performed with a TA Instruments TGA Q 500 under nitrogen at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 350°C. The TG curve showed a weight loss of 0.21 wt.% up to 100°C indicating the absence of water of hydration and solvent of solvation.

An X-ray crystallographic study of Compound 2A was performed on crystalline Compound 2A prepared as described above. The study was done using a CCD-based diffractometer from Oxford Diffraction (radiation source: Enhance-Ultra Cu, detector model: Ruby) controlled by Oxford Diffraction CrysAlis Pro software. Data collection, using Cu radiation, was performed at 100 K to limit thermal motion and dynamic disorder as well as to improve the diffraction measurements. The crystal selected was representative of the bulk sample. Crystal data at 100 K:

$$\begin{array}{lll}
 a = 5.49010(12) \text{ \AA} & \alpha = 90.00^\circ & V = 2467.40(11) \text{ \AA}^3 \\
 b = 20.4635(6) & \beta = 90.00 & \text{Space group} = P2_12_12_1, \#19 \\
 c = 21.9624(6) & \gamma = 90.00 & Z = 4
 \end{array}$$

A total of 20038 reflections were measured to a resolution of 0.84 Å⁻¹ which yielded 4297 unique reflections. The refinement, using SHELXL software, was complete with $R_I = 5.04\%$ and

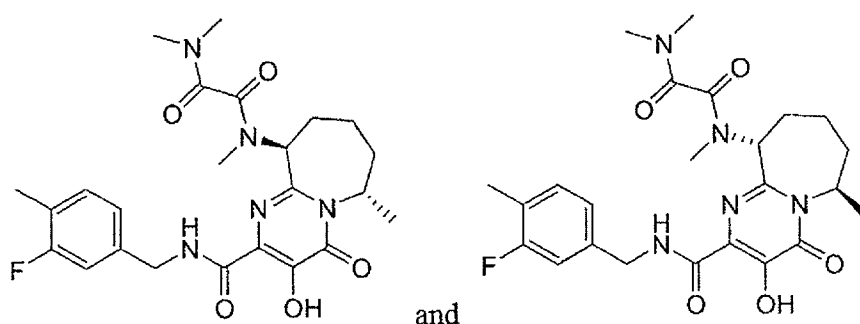
$wR_2 = 13.6\%$ using all 4297 reflections. The absolute configurations at C7 and C10 (see structure below) are both *R* as determined by the anomalous dispersion arising from the six oxygen atoms in the molecule. Analysis of the anomalous dispersion effect was performed using the refined Flack parameter, -0.1(2), and the Hooft parameter -0.05(4), both of which confirm the choice of absolute configuration. Accordingly, Compound 2A is *N*-((7*R*, 10*R*)-2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-7-methoxy-7-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanedi-
 5 amide.



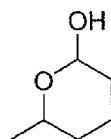
In view of the stereochemistry assigned to Compound 2A, by process of elimination, Compound 2B is *N*-((7*S*, 10*S*)-2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-7-methoxy-7-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanedi-
 10 amide.

EXAMPLE 3-1

Racemic-trans-*N*-(2-[[3-fluoro-4-methylbenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanedi-
 15 amide (Compound 3A)

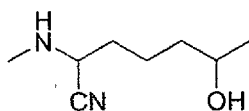


Step 1: 6-Methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-ol



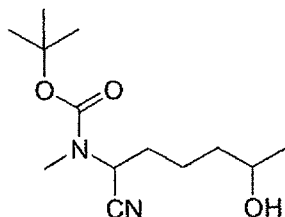
A solution of diisobutylaluminum hydride in methylene chloride (1M, 420 mL) was added slowly to a -78°C solution of δ -hexanolactone (40 g, 350 mmol) in methylene chloride (1000 mL) over 1 hour. The resulting thin white suspension was allowed to warm up gradually over 2 hours whereupon at -40°C a clear solution was attained. The reaction mixture was cautiously quenched via slow proportion-wise addition of methanol (105 mL) over 30 minutes. It was then stirred for 15 minutes, after which saturated aqueous sodium potassium tartrate (350 mL) was added. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature overnight. The organic phase was removed and washed with brine and then dried over magnesium sulfate. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the extract then washed with brine and also similarly dried. Filtration and concentration gave a mixture of diastereomeric lactols as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) Diastereomer A, δ 5.28 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.42 (br m, 1H), 1.13-1.87 (m, 6H), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). Diastereomer B, δ 4.70 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.86 (br m, 1H), 1.13-1.87 (m, 6H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

Step 2: 6-Hydroxy-2-(methylamino)heptanenitrile



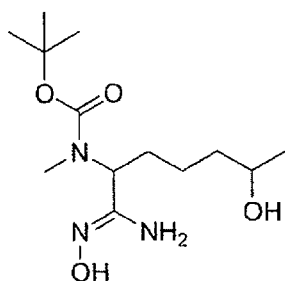
The 6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-ol (42 g, 350 mmol) was dissolved in dioxane (300 mL) and treated with methylamine (40% in water, 32 mL, 350 mmol) followed by methylamine.HCl (19 g, 280 mmol) and then sodium cyanide (17 g, 350 mmol) followed by water (50 mL). After stirring at room temperature overnight, the organic phase was decanted off and concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate. Water was added to the initial aqueous suspension (which had been left behind) until dissolution was complete, after which both phases were combined and extracted. The organic phase thus obtained was concentrated. The aqueous phase was extracted twice more with fresh ethyl acetate and the extracts concentrated. The combined residue was dissolved in ether and filtered to remove the remaining solids. Concentration gave the product as a colorless oil: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (m, 1H), 3.46 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.34-1.65 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

Step 3: tert-Butyl (1-cyano-5-hydroxyhexyl)methylcarbamate



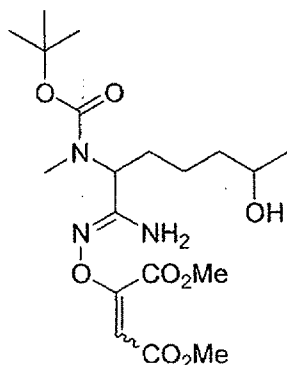
A solution of 6-hydroxy-2-(methylamino)heptanenitrile (76 g) in isopropyl acetate (350 mL) was warmed to 30°C and then a solution of di-tert-butyl dicarbonate in isopropyl acetate (150 mL) was added dropwise. Whenever the internal temperature of the reaction rose above 35°C, heating was discontinued or the rate of addition was slowed to keep the internal temperature within a few degrees of this set point. The total required addition time was about 1 hour. Heating was then resumed and the temperature was maintained at 35°C overnight. The reaction mixture was then cooled to room temperature and treated with ammonium chloride (7 g), water (50 mL) and concentrated aqueous ammonia (13 g) and the resulting mixture allowed to stir at room temperature overnight. The reaction mixture was then cooled to 0°C and the organic phase separated and washed with cold (0°C) 1M NaOH, then 10% ammonium chloride, then 20% NaCl, then dried over sodium sulfate. Filtration and concentration gave the product as a very thick opaque oil which contained an undetermined amount of t-butanol: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.25-1.63 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Step 4: tert-Butyl {1-[(Z)-amino(hydroxyimino)methyl]-5-hydroxyhexyl}methylcarbamate



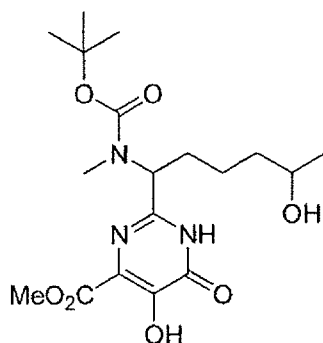
The tert-butyl (1-cyano-5-hydroxyhexyl)methylcarbamate (129 g) which contained an undetermined amount of t-butanol was dissolved in methanol (250 mL) and treated with 50% aqueous hydroxylamine (33 mL). The mixture was then heated to 60°C for 3 hours. The reaction mixture was then cooled and the solvents removed in vacuo. The residue was azeotropically dried twice with toluene (200 mL each time) and dried in vacuo at 50°C to give the product as a very thick clear oil which was contaminated by t-butanol: ES MS *M*+1 = 290.0.

Step 5: Dimethyl (2E)-2-[(1Z)-1-amino-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-6-hydroxyheptylidene]amino)oxy]but-2-enedioate



5 The tert-butyl {1-[(Z)-amino(hydroxyimino)methyl]-5-hydroxyhexyl}methylcarbamate (161 g, overweight) was dissolved in methanol (250 mL) and cooled to -10°C. DMAD (65 mL) was added dropwise without allowing the reaction temperature to rise above -5°C then the reaction mixture was stored in a freezer at -10°C for 2 days. The reaction mixture was then concentrated to dryness. It was azeotropically dried twice with toluene and dried in vacuo at 30°C to constant weight to afford the title product: ES MS
10 M+1 = 431.9.

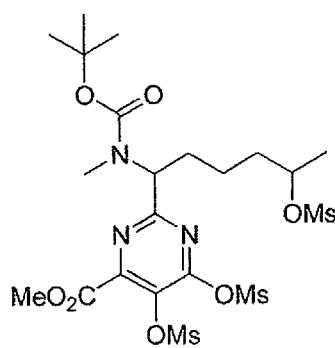
Step 6: Methyl 2-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-hydroxyhexyl}-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate



15 The dimethyl (2E)-2-[(1Z)-1-amino-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-6-hydroxyheptylidene]amino)oxy]but-2-enedioate (239 g, overweight) was dissolved in o-xylene (1000 mL) and the resulting solution heated at 120°C for 48 hours. The resulting deep wine red solution was cooled to room temperature and the solvent concentrated in vacuo. The thick dark residue was dissolved in ethyl acetate (400 mL) and dichloromethane (100 mL), cooled in an ice
20 bath and treated with 1M sodium hydroxide (400 mL). The mixture was transferred to a separatory funnel but it was difficult to see any separation due to the dark brown nature of the two layers. Therefore, 400 mL of the aqueous phase was drawn off. The remaining mixture was

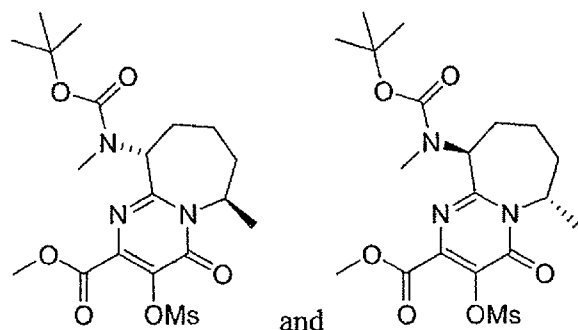
washed once with 1M sodium hydroxide (100 mL), then 300 mL of liquid was run off. The 400 mL and 300 mL draws were combined and extracted with ether (300 mL). The separation between the phases was now visible. The aqueous phase was separated off and cooled in an ice bath and while stirring rapidly, it was acidified with 6M HCl (85 mL). The resulting mixture was then extracted with methylene chloride and dried over sodium sulfate. Concentration and drying under vacuum gave the title product as a tacky brown sponge (140 g): ES MS M+1 = 399.8.

Step 7: Methyl 2-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-[(methylsulfonyl)oxy]hexyl}-5,6-bis[(methylsulfonyl)oxy]pyrimidine-4-carboxylate



The methyl 2-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-hydroxyhexyl}-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate from Step 6 was azeotroped dry with acetonitrile (500 mL). The resulting thick wine red gummy sponge (39 g) was redissolved in acetonitrile (500 mL) and cooled to 15-20°C. Triethylamine (54 mL) was added followed dropwise over 30 minutes by mesyl chloride (27 mL). After stirring at the same temperature for an additional 30 minutes, there had been complete conversion to a 2:1 mixture of tri-mesylate and di-mesylate as determined by LC-MS. The reaction mixture was filtered to remove triethylamine hydrogen chloride and the filter cake washed well with methylene chloride. The filtrate was concentrated and then partitioned between methylene chloride and half-saturated brine. The organic phase was removed and dried over sodium sulfate. Filtration and concentration gave a dark red foam which was azeotropically dried with acetonitrile (500 mL) and gave a wine red gum which was the tri-mesylate.

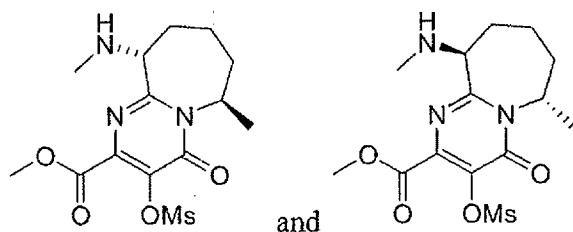
Step 8: Methyl *trans-rac*-10-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-6-methyl-3-[(methylsulfonyl)oxy]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxylate



and

A mixture of the methyl 2-{1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-5-[(methylsulfonyl)oxy]hexyl}-5,6-bis[(methylsulfonyl)oxy]pyrimidine-4-carboxylate (62 g, 98 mmol) and cesium carbonate (64 g, 196 mmol) in DMF (400 mL) was heated at 100°C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and then cooled further to 0°C. More cesium carbonate (60 g) was added followed by MsCl (10 mL) and stirring continued for 1 hour. The reaction mixture was filtered to remove solids and the solids were then washed with methylene chloride until the filtrate ran clear. The filtrate was then stripped and finally under high vacuum at 35°C to remove the DMF. The thick dark red residual sludge was diluted with ether and filtered. The filter cake was washed with ether. The resulting cream colored solid was dissolved in methylene chloride and washed once with cold half-saturated brine and the solution dried over sodium sulfate. Filtration and concentration gave the racemic *trans* diastereomer as determined by NMR and LC-MS: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 1.6, 13.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.60-2.94 (m, 6H), 1.57 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H). ES MS M+1 = 460.12.

Step 9: Methyl *trans-rac*-6-methyl-10-(methylamino)-3-[(methylsulfonyl)oxy]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxylate

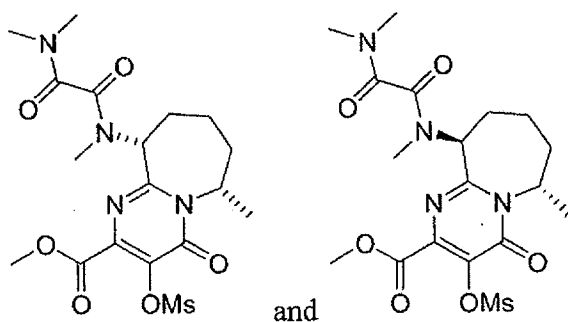


and

To a solution of the methyl *trans-rac*-10-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-6-methyl-3-[(methylsulfonyl)oxy]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxylate (3.5 g) in dioxane (25 mL) at 0°C was added 4M HCl in dioxane (25 mL). After stirring for 30 minutes the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred there for 4 hours. The solvent was stripped and the residue dissolved in water and treated with excess sodium carbonate. The resulting mixture was extracted with methylene chloride, then

chloroform and dried over sodium sulfate. Filtration and concentration gave the amine as dark brown viscous oil.

Step 10: *Trans-rac*-methyl 10-[[[(dimethylamino)(oxo)acetyl](methyl)amino]-6-methyl-3-
5 [(methylsulfonyl)oxy]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxylate



Ethyl chloroformate (0.4 mL) was added to a solution of dimethyloxamic acid (0.49 g) in tetrahydrofuran (15 mL) at -15°C. N-methylmorpholine (0.52 mL) was added slowly
10 in portions while maintaining the temperature below -5°C. As the addition proceeded the amine salt crashed out as a white solid. Stirring was continued for 90 minutes then the salts were filtered off and the resulting cold solution used directly. The methyl *trans-rac*-6-methyl-10-(methylamino)-3-[(methylsulfonyl)oxy]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxylate from Step 9 was dissolved in THF (5 mL) and added to the mixed anhydride as
15 prepared above while cooling in a cold water bath. When the addition was complete, the reaction mixture was allowed to warm up gradually to room temperature whereupon a cream solid precipitated. The solid precipitate was filtered off and washed well with ether then dried under vacuum. The resulting white solid was the desired title compound: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69-5.79 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.82-2.14
20 (m, 6H), 1.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

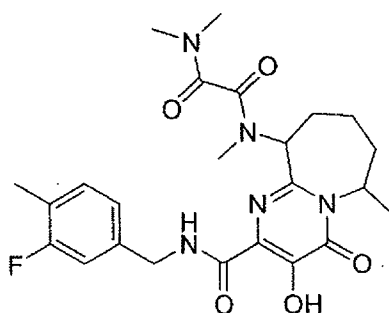
Step 11: *Racemic-trans*-N-(2-[[[(3-fluoro-4-methylbenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
25 amide

The *trans-rac*-methyl 10-[[[(dimethylamino)(oxo)acetyl](methyl)amino]-6-methyl-3-[(methylsulfonyl)oxy]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxylate from Step 10 (50 mg) was dissolved in DMSO (2 mL) and 4-methyl-3-fluorobenzylamine (0.1 mL) added. The resulting mixture was heated at 100°C for 30 minutes. As determined by LC-MS, there was complete conversion to product which was purified by reverse phase Gilson
30 chromatography: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (br s, 1H), 7.05 (m, 3H), 5.96 (m, 1H),

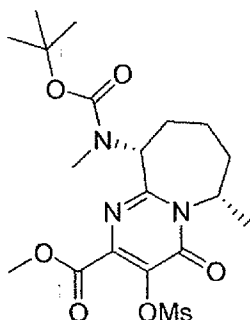
5.56 (br s, 1H), 4.47 (qd, $J = 6.8, 14.5$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.61-2.24 (m, 6H), 1.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H). ES MS $M+1 = 487.8$.

EXAMPLE 3-2

- 5 Isolated *cis* enantiomer of N-(2-[[[3-fluoro-4-methylbenzyl]amino]carbonyl]-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
10 amide (Compound 3B)



- Step 1: Methyl *cis*-10-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-6-methyl-3-
10 [(methylsulfonyl)oxy]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-
carboxylate



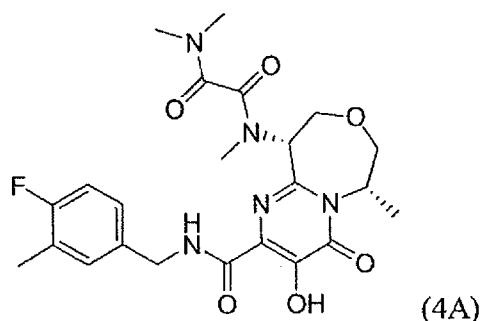
This compound was prepared according to the procedure described for Example 3-1, Step 8, except that here the reaction mixture was heated at 100°C for 4 hours instead of
15 overnight. As a result of the reduced reaction time, the product was isolated as a racemic *cis-trans* mixture of diastereomers. This mixture was separated into its 4 diastereomerically pure components by chiral supercritical fluid chromatography: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *Cis* diastereomer of unknown absolute configuration. δ 5.45 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.58-2.07 (m, 6H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H). ES MS $M+1$
20 = 460.10.

Step 2: *Cis*-N-(2-{[(3-fluoro-4-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 amide

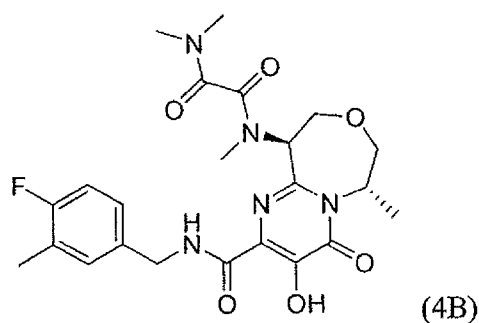
The methyl *cis*-10-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-6-methyl-3-
 5 [(methylsulfonyl)oxy]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-a]azepine-2-carboxylate from
 Step 1 was converted to the title compound according to the procedures described for Example
 3-1, Steps 8-11. Absolute stereochemistry -- either (6*R*,10*S*) or 6*S*,10*R*) -- was not determined.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (br s, 1H), 7.05 (m, 3H), 5.67 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H),
 4.54 (qd, *J* = 6.6, 14.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92-2.23
 10 (m, 6H), 1.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES MS *M*+1 = 488.11.

EXAMPLE 4-1

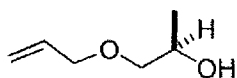
N-((6*S*,10*S*)-2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-
 6,7,9,10-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 15 amide (Compound 4A)



N-((6*S*,10*R*)-2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-
 6,7,9,10-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 amide. (Compound 4B)



Step 1: 2(*R*)-1-(Allyloxy)propan-2-ol

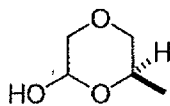


To a stirred solution of allyl alcohol (55.0 g, 947 mmol) in 300 mL of anhydrous N,N-dimethylformamide cooled in an ice bath was added 60% oil dispersion of sodium hydride (37.9 g, 947 mmol) in 4 portions over 30 minutes. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and after 30 minutes the mixture was cooled in an ice bath and (R)-1,2-

epoxypropane (50 g, 861 mmol) was added slowly over 30 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 72 hours. The reaction mixture was cooled in an ice bath, diluted with water, and extracted with ethyl acetate (4X). The combined organic extracts were washed with water (3X), brine (1X) and dried over anhydrous magnesium sulfate.

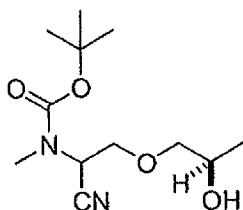
Concentration under reduced vacuum gave the crude product as an oil which was used in the next step without purification: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.6$ Hz, 1 H); 5.26 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H); 5.20 (dq, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1 H); 4.03 (dt, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 2 H); 3.95 (m, 1 H); 3.4-3.5 (m, 1 H); 3.24 (dd, $J = 9.4, 8.2$ Hz, 1 H); 2.4 (br s, 1 H); 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H).

Step 2: 6(R)-6-Methyl-1,4-dioxan-2-ol:



A stream of ozone was dispersed into a cold (initial $T = -78^\circ\text{C}$) stirred solution of 2(R)-1-(allyloxy)propan-2-ol (84 g, 723 mmol) in dichloromethane (400 mL) until a blue color persisted (required 4 hours). The solution was purged with nitrogen until a clear, colorless solution was obtained. Dimethyl sulfide (134 mL, 1.8 mol) and triethylamine (302 mL, 2.17 mol) were added. The stirred mixture was allowed to warm to room temperature over 60 minutes. A test for peroxide with wet starch-iodide paper was negative. The mixture was concentrated under reduced pressure at ambient temperature to provide the crude title product which was used directly in the next step without purification.

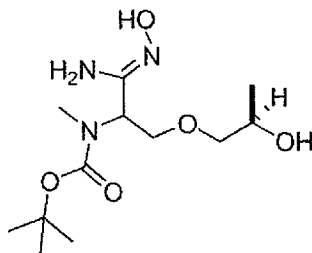
Step 3: tert-Butyl (1-cyano-2-[(2)-2-hydroxypropyl]oxy}ethyl)methylcarbamate:



To a stirred solution of 6(*R*)-6-methyl-1,4-dioxan-2-ol (100 g, 847 mmol) in dioxane and water (3:1, 400 mL) was added methylamine hydrochloride (114 g, 1.69 mol) and sodium cyanide (83 g, 1.69 mol). The solution was stirred for 72 hours. The product was
 5 extracted into ethyl acetate (3X) and the combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (100 mL) and to the solution was added di-*tert*-butyl dicarbonate (369 g, 1.69 mol). The solution was stirred at room temperature for 18 hours, diluted with ethyl acetate and washed with water (1X), and brine (1X). After drying over sodium sulfate the crude
 10 product solution was filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by medium pressure chromatography on silica gel with a 30-50% ethyl acetate in hexane gradient gave the title product.

¹H NMR (399 MHz, CDCl₃): δ 5.5-5.1 (br m, 1 H); 3.9 (m, 1 H); 3.8 (m, 2 H); 3.53 (td, J = 9.5, 3.0 Hz, 1 H); 3.34 (ddd, J = 14.1, 9.5, 7.4 Hz, 1 H); 2.96 (s, 1.5 H); 2.96 (s, 1.5 H); 1.48
 15 (s, 9 H); 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

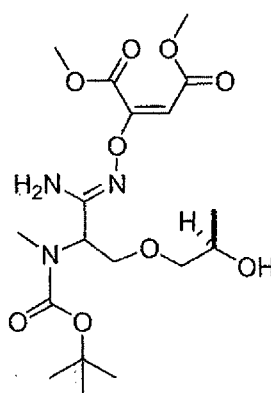
Step 4: *tert*-Butyl[(2)-2-amino-1-({[(2*R*)-2-hydroxypropyl]oxy}methyl)-2-(hydroxyimino)ethyl]-methylcarbamate:



To a solution of *tert*-butyl (1-cyano-2-{{[(2)-2-hydroxypropyl]oxy}ethyl)methylcarbamate (20 g, 77 mmol) in methanol (100 mL) was added a 50% aqueous solution of hydroxylamine (5.63g, 85 mmol) and the mixture was stirred at 40°C for 18 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by medium pressure chromatography on silica gel with a 10-90% ethyl acetate in hexane gradient gave the title
 25 product as a yellow oil. ES MS = 292.2 (M+1).

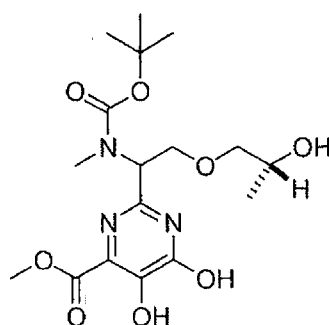
39

Step 5: Dimethyl (2)-2-{{{(1)-1-amino-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-3-{{(2R)-2-hydroxypropyl}oxy}propylidene)amino}oxy}but-2-enedioate



To a stirred solution of tert-butyl[(2)-2-amino-1-({(2R)-2-hydroxypropyl}oxy)methyl)-2-(hydroxyimino)ethyl]-methylcarbamate (123.5 g, 424 mmol) in methanol at 0°C was added dimethyl acetylenedicarboxylate (52.4 mL, 424 mmol). After the addition, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Stirring was continued for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by medium pressure chromatography on silica gel with a 10-85% ethyl acetate in hexane gradient providing the title product. ES MS = 435.4 (M+1).

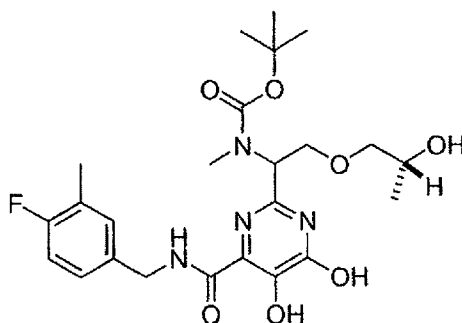
Step 6: Methyl 2-(1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2-{{(2R)-2-hydroxypropyl}oxy}ethyl)-5,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate



A solution of dimethyl (2)-2-{{{(1)-1-amino-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-3-{{(2R)-2-hydroxypropyl}oxy}propylidene)amino}oxy}but-2-enedioate (140 g, 323 mol) in o-xylene (1000 mL) was heated at 120°C for 18 hours. The temperature of the solution was then increased to 140°C for 6 hours to convert the last of the substrate. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by medium pressure liquid chromatography on silica gel with 40% ethyl acetate in hexane to remove low polarity components and then the

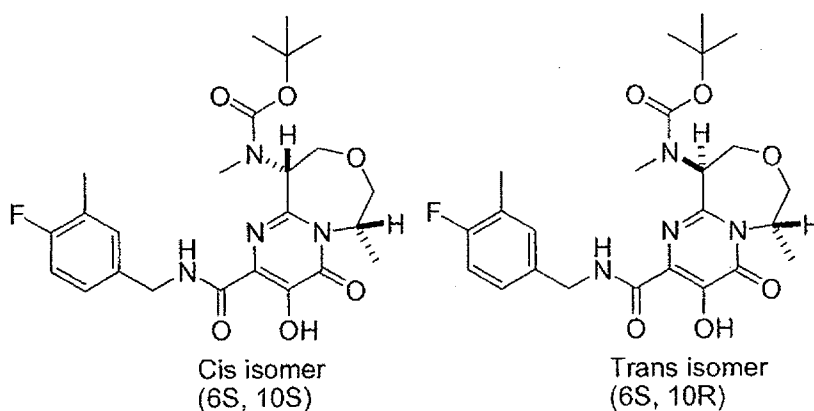
product was eluted with 10% ethanol in dichloromethane providing the title product. ES MS = 402.4 (M+1).

Step 7: tert-Butyl (1-(4-[[[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-5,6-dihydroxypyrimidin-2-yl)-2-[[[(2)-2-hydroxypropyl]oxy]ethyl)methylcarbamate



To a stirred solution of methyl 2-(1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2-[[[(2R)-2-hydroxypropyl]oxy]ethyl]-5,6-dihydroxypyrimidine-4-carboxylate (40 g, 100 mmol) 2-propanol (400 mL) was added 4-fluoro-3-methylbenzylamine (20.8 g, 149 mmol) in two parallel runs. The mixtures were heated to 60°C for 16 hours. With some substrate ester remaining as determined by LC-MS, the temperatures of the heating baths were increased to 80°C for 3 hours. The solutions were cooled and combined and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in ethyl acetate and washed with aqueous 10% citric acid (2X), saturated sodium bicarbonate (1X) and brine (1X). The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used without further purification in the next step: ES MS = 509.5 (M+1).

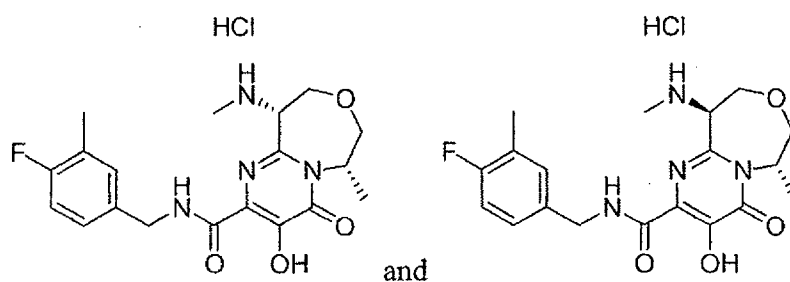
Step 8: (6*S*,10*S*) and (6*S*, 10*R*) tert-Butyl ((6,10) -2-[[[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-yl)methylcarbamate



Tert-butyl (1-(4-{{(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}-5,6-dihydroxypyrimidin-2-yl)-2-{{[(2)-2-hydroxybutyl]oxy}ethyl)methylcarbamate (40 g, 79 mmol) in two parallel runs was dissolved in dry acetonitrile (200 mL) and cooled in ice bath under nitrogen. To the stirred solution was added triethylamine (99 mL, 472 mmol) followed by the dropwise addition of methanesulfonyl chloride (36.8 mL, 472 mmol) in 73 mL anhydrous methylene chloride. The mixtures were stirred for 30 minutes and then treated with deionized water. The mixtures were combined and extracted with chloroform. The organic layer was separated and dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed in 2 runs on a 340 g Biotage SNAP cartridge with a 10% to 90% ethyl acetate in hexane gradient to afford the crude trimesylate: ES MS: $m/z = 743.5$ (M+1).

A stirred solution of the trimesylate (25 g, 33.7 mmol) in dimethylacetamide (500 mL) was purged with nitrogen gas for 10 minutes, treated with cesium carbonate (43.9 g, 135 mmol) and stirred vigorously in a 100°C oil bath for 15 hours. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and filtered. The filtrate was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (3X), brine (1X), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was suspended in ether (200 mL), stirred for 30 minutes, and the insoluble dark material was removed by filtration. This material was suspended in ether again (600 mL), stirred for 48 hours, and filtered. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to provide the crude product. ^1H NMR analysis indicated a 1:2 mixture of *cis*: *trans* diastereomers. ES MS = 491.2 (M+1)

Step 9: (6*S*,10*S*) and (6*S*,10*R*)-N-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-3-hydroxy-6-methyl-10-(methylamino)-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepine-2-carboxamide hydrochloride



The mixture of *cis* and *trans* diastereomers from the previous step, (6*S*, 10*S*) and (6*S*, 10*R*) tert-butyl ((6,10)- 2-{{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-yl)methylcarbamate (13.5 g, 27.5 mmol), was dissolved in 4M HCl in dioxane (206 mL). After 30 minutes the precipitated solid was collected by filtration and dried under vacuum. ^1H NMR analysis of this solid found a 3:2

mixture of *trans*:*cis* diastereomers of the titled product. The filtrate was found to contain predominantly the *trans* diastereomer. ES MS: $m/z = 391.2$ (M+1)

Step 10: N-((6*S*,10*S*)-2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 amide (Compound 4A) and N-((6*S*,10*R*)-2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 amide (Compound 4B)

A solution of the mixture of diastereomers from the previous step, (6*S*,10*S*) and (6*S*, 10*R*)-N-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-3-hydroxy-6-methyl-10-(methylamino)-4-oxo-6, 7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepine-2-carboxamide hydrochloride (3.5 g, 9.0 mmol), ethyl-(dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (5.16 g, 26.9 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (3.66g, 26.9 mmol), N,N-dimethyloxalamic acid (1.58 g, 13.5 mmol) and triethylamine (2.56 mL, 44.8 mmol), in dry dichloromethane (10 mL), was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was washed with water (6X) and with brine (1X). The aqueous washes were back extracted with chloroform (3X) and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was first purified by reverse phase preparative HPLC on an Xterra (Waters) Prep MS C18 OBD 50X250 mm column using a 10-75% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) 45 minute gradient with a flow rate of 85 mL/minute. Concentration under reduced pressure gave a 3:2 mixture of *trans* : *cis* diastereomers as a amorphous white solid. This material was separated to give the *cis*-(6*S*, 10*S*) and *trans*-(6*S*, 10*R*) title diastereomers using supercritical fluid chromatography on a OJ-H column (Chiralcel) with 15% ethanol in carbon dioxide as the mobile phase. The first eluting peak was the *trans* diastereomer and the second eluting peak was the *cis* diastereomer:

Compound 4A - *Cis* diastereomer (title compound, (6*S*, 10*S*)): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (t, J = 6.4 Hz, 1 H); 7.21 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1 H); 7.20-7.13 (m, 1 H); 6.91 (t, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.81 (s, 1 H); 4.99-4.90 (m, 1 H); 4.51 (d, J = 6.5 Hz, 2 H); 4.46 (t, J = 10.6 Hz, 1 H); 4.31 (d, J = 14.1 Hz, 1 H); 4.15 (dd, J = 11.8, 2.5 Hz, 1 H); 4.05 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 1 H); 3.07 (s, 3 H); 3.02 (s, 3 H); 2.87-2.84 (m, 3 H); 2.28-2.21 (m, 3 H); 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3 H). HR MS: ESI = 490.2086 (M+1); calculated 490.2096 (M+1).

Compound 4B - *Trans* diastereomer (6*S*, 10*R*): ¹H NMR (appears as a 2:1 mixture of rotational isomers) (400 MHz, CDCl₃): δ 12.6-12.2 (br m, 1H); 9.7-9.5 (m, 1 H); 7.2 (m, 2 H); 6.9 (t, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.8-5.7 (m, 2 H); 4.5-4.1 (m, 5 H); 3.8-3.6 (m, 2 H); 3.1 (s, 3 H); 3.1(s, 3 H); 3.0-2.8 (m, 3 H); 2.2 (d, J = 1.8 Hz, 3 H); 1.6-1.5 (m, 2 H)

HR MS: ESI = 490.2086 (M+1); calculated 490.2096 (M+1).

Alternative procedure

Step 1: The mixture of diastereomers in Step 8 was separated utilizing reverse phase liquid chromatography on an Xterra (Waters) Prep MS C18 OBD 50X250 mm column eluted with a 10-75% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) 45 minute gradient at a flow rate of 85 mL/minute.

Lyophilization of the fractions containing the first and second eluting products gave the *cis* and *trans* diastereomers, respectively, as tan amorphous solids:

Cis diastereomer (6*S*, 10*S*): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.2-11.8 (br.s, 1 H), 7.77 (br s, 1 H); 7.12 (m, 2 H); 6.97 (t, J = 8.9 Hz, 1 H); 5.3-5.0 (br m, 1H); 4.90 (t, J = 6.5 Hz, 1 H); 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 2 H); 4.36 (t, J = 9.5 Hz, 1 H); 4.12 (m, 2 H); 4.01 (dd, J = 13.9, 5.5 Hz, 1H); 2.80 (br s, 3 H); 2.23 (d, J = 1.8 Hz, 3 H); 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3 H); 1.27 (s, 9 H): ES MS: *m/z* = 491.1 (M+1).

Trans diastereomer (6*S*, 10*R*): ¹H NMR (appears as a 2:1 mixture of rotational isomers) (400 MHz, CDCl₃): δ 12.2-11.8 (br.s, 1 H), 7.83 (br s, 2/3 H); 7.59 (br s, 1/3 H); 7.14 (m, 2 H); 6.98 (m, 1 H); 5.65 (m, 4/3H); 5.38 (m, 2/3H); 4.47 (m, approximately. 2 H); 4.29-4.10 (m, approximately. 2 H); 3.59(d, J = 13.4 Hz, approximately. 2H); 2.79 (s) 2.76 (s) (3H); 2.26 (s, 3 H); 1.56 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 2 H); 1.29 (s, 3H); 1.25 (s, 6H): ES MS = 491.2 (M+1).

Step 2: The *cis* isomer from the previous step, (6*S*,10*S*) tert-butyl ((6,10)- 2-[[4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-
[[1,4]oxazepin-10-yl)methylcarbamate (1.7 g, 3.5 mmol), was dissolved in ethyl acetate (69 mL), cooled in an ice bath with stirring, and the solution was saturated with anhydrous HCl gas over 5 minutes. The mixture was stirred in an ice bath for 1 hour and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in and concentrated from ethyl acetate twice more and then dried under vacuum to give the hydrochloride salt of (6*S*,10*S*) -N-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-3-hydroxy-6-methyl-10-(methylamino)-4-oxo-6, 7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-
[[1,4]oxazepine-2-carboxamide hydrochloride as a solid.

¹H NMR (399 MHz, d₆DMSO): δ 12.45 (s, 1 H); 9.95 (t, J = 6.5 Hz, 1 H); 9.54 (br d, J = 24.7 Hz, 2 H); 7.21 (m, 2 H); 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.03 (s, 1H); 4.75 (td, J = 6.8, 2.7 Hz, 1 H); 4.47 (d, J = 6.4 Hz, 2 H); 4.1 (m, 2 H); 3.88 (m, 2 H); 2.65 (s, 3 H); 2.21 (d, J = 1.6 Hz, 3 H); 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3 H): ES MS: *m/z* = 391.1 (M+1).

Step 3: A solution of (6*S*,10*S*) -N-(4-fluoro-3-methylbenzyl)-3-hydroxy-6-methyl-10-(methylamino)-4-oxo-6, 7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepine-2-carboxamide hydrochloride (1.38 g, 3.2 mmol), ethyl-(dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.24 g, 6.5 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (0.44 g, 3.2 mmol) , N,N-dimethyloxalamic acid (0.57 g, 4.9 mmol) and N-methylmorpholine (1.42 mL, 12.9 mmol), in anhydrous N,N-dimethylformamide (32 mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and 5% aqueous potassium hydrogen sulfate. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4X). The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC on an Xterra (Waters) Prep MS C18 OBD 50x250 mm column eluted with 10-75% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) 45 minute gradient at a flow rate of 85 mL/minute. Product fractions were combined and lyophilized overnight to give Compound 4A (*cis*-(6*S*, 10*S*) diastereomer).

Crystallization of Compound 4A

Amorphous Compound 4A prepared using the chromatographic separation procedure described above was redissolved in methylene chloride and partitioned with water adjusted to pH 3 with NaHCO₃. The aqueous layer was extracted 3 times with methylene chloride. The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in warm MeOH, filtered through a nylon syringe filter into a glass vial. The vial of solution was allowed to stand open in a beaker containing EtOAc. Large crystals formed on the bottom of the MeOH vial overnight. The solid was washed with ice cold MeOH, and then Et₂O to afford Compound 4A as crystalline solid.

Characterization. An XRPD pattern of the crystalline Compound 4A was generated on a Philips Analytical X'Pert PRO X-ray Diffraction System with PW3050/60 console using a continuous scan from 4 to 40 degrees 2θ. Copper K_{α1} and K_{α2} radiation was used as the source. The experiment was run under ambient conditions. The diffraction peak positions were referenced by silicon which has a 2θ value of 28.443 degree. The XRPD pattern is shown in Figure 2. 2θ values and the corresponding d-spacings in the XRPD pattern include the following:

Table 4A

2θ (degrees)	d-spacing (Å)	2θ (degrees)	d-spacing (Å)
6.1	14.5	22.3	4.0
10.0	8.9	22.9	3.9
10.3	8.6	23.5	3.8
10.4	8.5	24.0	3.7

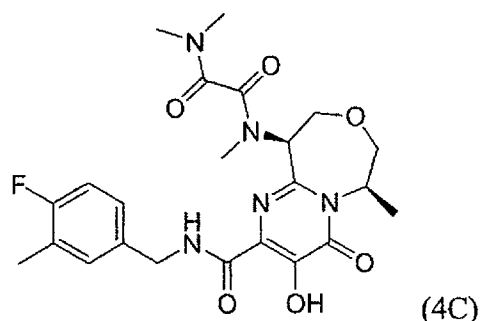
12.2	7.2	25.6	3.5
12.9	6.9	25.9	3.4
13.7	6.5	26.5	3.4
14.5	6.1	27.1	3.3
15.1	5.8	27.5	3.2
15.5	5.7	28.5	3.1
17.5	5.1	29.3	3.0
17.7	5.0	30.2	2.9
18.3	4.8	31.1	2.9
18.6	4.8	31.5	2.8
19.2	4.6	32.4	2.8
19.4	4.6	33.1	2.7
20.0	4.4	33.7	2.7
20.6	4.3	34.1	2.6
20.9	4.2	35.8	2.5
21.7	4.1	37.4	2.4
22.0	4.0		

The crystalline Compound 4A was also analyzed with a TA Instruments DSC Q 1000 differential scanning calorimeter at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 350°C in an open aluminum pan in a nitrogen atmosphere. The DSC curve showed an endotherm with an onset temperature of 139°C and a peak temperature of 144°C. The enthalpy change was 67 J/g. The endotherm is believed to be due to melting.

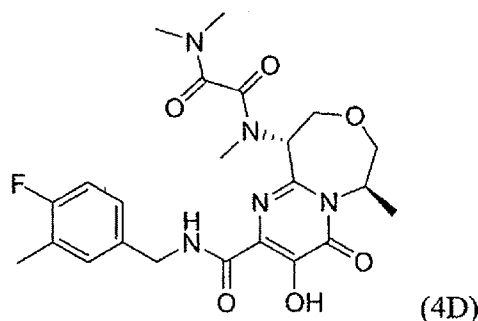
TGA of the crystalline compound was performed with a TA Instruments TGA Q 500 under nitrogen at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 350°C. The TG curve showed a weight loss of 0.03 wt.% up to 100°C indicating the absence of water of hydration and solvent of solvation.

EXAMPLE 4-2

N-((6R,10R)-2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanediamide (Compound 4C)



N-((6R,10S)-2-{[(4-fluoro-3-methylbenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)-N,N',N'-trimethylethanedi-
 amide (Compound 4D)



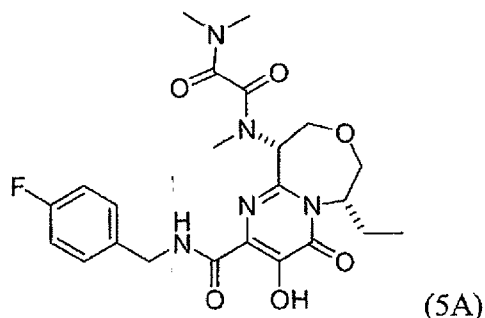
The title compounds were prepared using the procedures set forth in Example 4-1 except that (S)-1,2-epoxypropane was used in place of (R)-1,2-epoxypropane in Step 1.

- 10 *Cis* diastereomer (6R, 10R): ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃): δ 12.6-12.1 (br s, 1H) 9.60 (t, J = 5.9 Hz, 1 H); 7.21 (d, J = 7.5, Hz, 1 H); 7.20-7.16 (m, 1 H); 6.91 (t, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.81 (s, 1 H); 4.94 (m, 1 H); 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 2 H); 4.45 (t, J = 10.7 Hz, 1 H); 4.31 (d, J = 14.1 Hz, 1 H); 4.15 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1 H); 4.04 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 1 H); 3.07 (s, 3 H); 3.02 (s, 3 H); 2.85 (s, 3 H); 2.24 (d, J = 1.5 Hz, 3 H); 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).
- 15 HR MS: ESI = 490.2088(M+1); calculated 490.2096 (M+1).

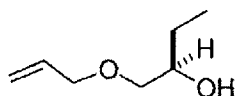
- Trans* diastereomer (6R, 10S): ¹H NMR (appears as a 2:1 mixture of rotational isomers) (399 MHz, CDCl₃): δ 9.7 (br s, 1/3 H); 9.54 (br s, 2/3 H); 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); 7.19-7.15 (m, 1 H); 6.91 (t, J = 8.9 Hz, 1 H); 5.80 (br d, J = 6.4 Hz 2/3 H) 5.69 (br s, 4/3 H); 4.58-4.36 (m, approximately. 3 H); 4.27 (d, J=11.7 Hz, approximately. 1 H); 4.15 (m, approximately.. 1H); 3.78-3.60 (m, 2 H); 3.07 (s, 3 H); 3.02 (s, 3 H); 3.97-2.82 (m, 3 H); 2.24 (d, J = 1.8 Hz, 3 H); 1.56 (m, 2 H)
- 20 HR MS: ESI = 490.2098(M+1); calculated 490.2096 (M+1).

EXAMPLE 5-1

N-((6*S*,10*S*)-6-ethyl-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanedi- amide (Compound 5A)

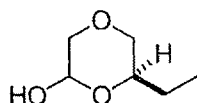


5 Step 1: 2(*R*)-1-(Allyloxy)butan-2-ol



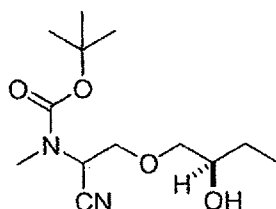
To an oven dried one liter round bottom flask was added sodium hydride (30.5 g, 763 mmol) and DMF (433 mL). The mixture was cooled in an ice bath and allyl alcohol (51.9 mL, 763 mmol) was added in dropwise, keeping the temperature below 6°C. After the addition was completed, the reaction mixture was stirred while being maintained in the ice bath for 15 minutes, and then at room temperature for 45 minutes. The mixture was then cooled again in an ice bath and (*R*)-1,2-epoxybutane (50 g, 760 mmol) was added slowly over 30 minutes as a DMF (30 mL) solution. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 72 hours. The reaction mixture was then cooled and diluted with water (500 mL) and ether (200 mL). The layers were separated and the product was extracted from the aqueous layer twice more with diethyl ether (200 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate. Concentration gave a yellow oil. The crude product was used in the next step without purification: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1 H); 5.28 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H); 5.20 (dq, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1 H); 4.03 (dt, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 2 H); 3.76-3.68 (m, 1 H); 3.48 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1 H); 3.29 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1 H); 2.34 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H); 1.56-1.41 (m, 2 H); 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H).

Step 2: 6(*R*)-6-Ethyl-1,4-dioxan-2-ol:



A stream of ozone was dispersed into a cold (initial $T = -78^{\circ}\text{C}$) stirred solution of 2(*R*)-1-(allyloxy)butan-2-ol (50 g, 384 mmol) in methanol (200 mL) until blue color persisted (required 2 hours). The solution was purged for 10 minutes with nitrogen until a clear, colorless solution was obtained. Dimethyl sulfide (45.5 mL, 615 mmol) and triethylamine (30 mL) were added. The stirred mixture was allowed to warm to room temperature over 60 minutes. (A test for peroxide with wet starch -iodide paper was negative.) The mixture was concentrated under reduced pressure at ambient temperature to provide crude title product which was used directly in the next step without purification.

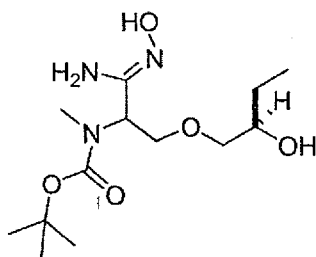
Step 3: tert-Butyl (1-cyano-2-((2*R*)-2-hydroxybutyl)oxy)ethyl)methylcarbamate:



To a stirred solution of 6(*R*)-6-ethyl-1,4-dioxan-2-ol (50 g, 378 mmol) in methanol and water (1:1, 300 mL) was added methylamine hydrochloride (51 g, 757 mmol) and sodium cyanide (28 g, 568 mmol). The solution was stirred for 24 hours. The solution was made basic (pH = 9) with saturated sodium carbonate solution (50 mL). The product was extracted into ethyl acetate (3 x 200 mL). The ethyl acetate layers were combined, washed with brine (100 mL), and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (300 mL) and to the stirred solution was added di-tert-butyl dicarbonate (83 g, 378 mmol). The solution was stirred at room temperature for 18 hours, then acidified with hydrochloric acid (50 mL, 1M). The organic layer was separated, washed with water (50 mL) and brine solution (50 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (750 g cartridge) with a 5-50% ethyl acetate in hexane gradient gave the desired product ($R_f = 0.5$, 40% EtOAc/hexane).

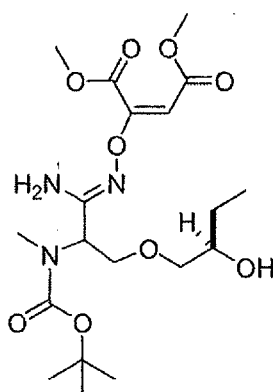
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.44-5.37 (m, 1 H); 3.77 (dd, $J = 10.6, 10.5$ Hz, 1 H); 3.76 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 2 H); 3.61-3.53 (m, 1 H); 3.39 (ddd, $J = 14.1, 9.5, 7.4$ Hz, 1 H); 2.96 (s, 3 H); 1.51-1.47 (m, 2 H); 1.48 (s, 9 H); 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). ES MS = 273.3 ($M+1$).

Step 4: tert-Butyl[(2*R*)-2-amino-1-((2*R*)-2-hydroxybutyl)oxy)methyl]-2-(hydroxyimino)ethyl]-methylcarbamate:



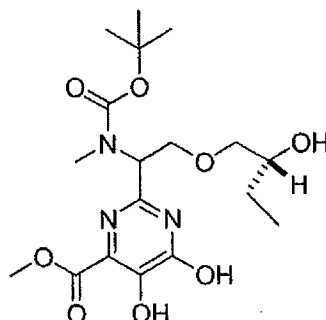
To a solution of tert-butyl (1-cyano-2-((2R)-2-hydroxybutyl)oxy)ethyl methylcarbamate (5.1 g, 18.7 mmol) in methanol (80 mL) was added a 50% aqueous solution of hydroxylamine (1.62 mL, 26.4 mmol) and the mixture was stirred at 60°C for 18 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and azeotropically dried with methanol (2 x 50 mL) to remove traces of hydroxylamine and water. The crude product was used without purification in the next step: ES MS = 306.2 (M+1).

Step 5: Dimethyl (2)-2-(((1)-1-amino-2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-((2R)-2-hydroxybutyl)oxy)propylidene)amino)oxy}but-2-enedioate



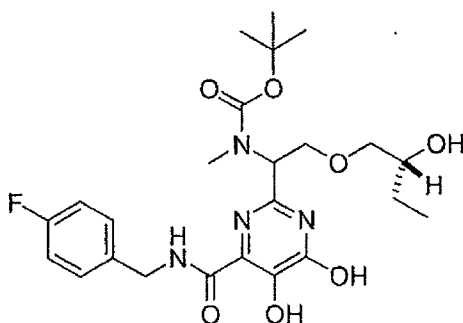
To a stirred solution of tert-butyl[(2)-2-amino-1-(((2R)-2-hydroxybutyl)oxy)methyl)-2-(hydroxyimino)ethyl]-methylcarbamate (5.7 g, 18.7 mmol) in methanol (100 mL) under nitrogen at -20°C was added dimethyl acetylenedicarboxylate (2.5 mL, 20.6 mmol). The reaction mixture was stirred at -20°C for 2 hours and then allowed to warm to room temperature with stirring for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was azeotropically dried with toluene (50 mL) and used without purification in the next step: ES MS = 448.2 (M+1).

Step 6: Methyl 2-(1-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-2-(((2R)-2-hydroxybutyl)oxy)ethyl)-5,6-dihoxypyrimidine-4-carboxylate



To a stirred solution of dimethyl (2)-2-[[[(1)-1-amino-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-3-[[[(2R)-2-hydroxybutyl]oxy]propylidene)amino]oxy]but-2-enedioate (8.4 g, 18.7 mol) in o-xylene (700 mL) under nitrogen was added diisopropylethyl amine (4.9 mL, 28 mmol). The mixture was heated at 120°C for 24 hours. The solution was cooled and diluted with EtOAc (500 mL), water (100 mL) and hydrochloric acid (30 mL, 1 M). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL.) The organic layers were combined, diluted with 50 mL acetonitrile to dissolve particulate matter, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in ether and the product precipitated by addition of hexane. Filtration and drying under reduced pressure gave a red solid (7.4 gm, 95%): ES MS = 416.2 (M+1).

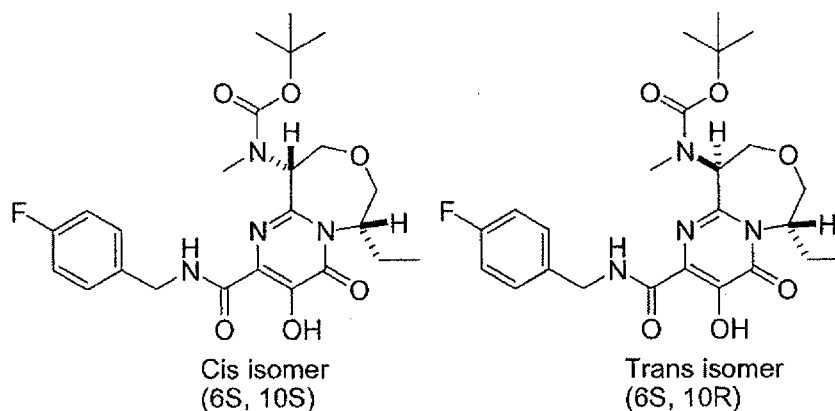
Step 7: tert-Butyl (1-(4-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-5,6-dihydroxypyrimidin-2-yl)-2-[[[(2)-2-hydroxybutyl]oxy]ethyl)methylcarbamate



To a stirred solution of methyl 2-(1-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2-[[[(2R)-2-hydroxybutyl]oxy]ethyl)-5,6-dihydroxypyrimidine-4-carboxylate (7.4 g, 18 mmol) 2-propanol (160 mL) was added 4-fluorobenzylamine (8.1 mL, 71 mmol). The mixture was heated to 60°C for 24 hours. The solution was cooled and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was taken up in ethyl acetate (150 mL) and washed with aqueous hydrochloric acid (2 x 50 mL, 0.5 M) and brine (50 mL). The organic layer was separated, dried

with anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was used without purification in the next step: ES MS = 509.1 (M+1).

Step 8: (6*S*,10*S*) and (6*S*, 10*R*) tert-Butyl ((6,10)-6-ethyl-2-[[4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-yl)methylcarbamate



The tert-butyl (1-(4-[[4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-5,6-dihydroxypyrimidin-2-yl)-2-[[2-hydroxybutyl]oxy]ethyl)methylcarbamate (7.7 g, 15 mmol) was dissolved in dry acetonitrile (150 mL) and cooled in ice bath under nitrogen. To the stirred solution was added triethylamine (8.4 mL, 60 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (3.9 mL, 50 mmol). The mixture was stirred for 1 hour and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in ethyl acetate (200 mL) and washed with aqueous hydrochloric acid (50 mL, 0.5M), aqueous sodium bicarbonate (50 mL), and brine (50 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was stirred in toluene (500 mL) which dissolved most of this material. The undissolved solid was filtered, rinsing with toluene (2 x 100 mL). The toluene solution was concentrated to give the crude trimesylate: ES MS: m/z = 743.1 (M+1).

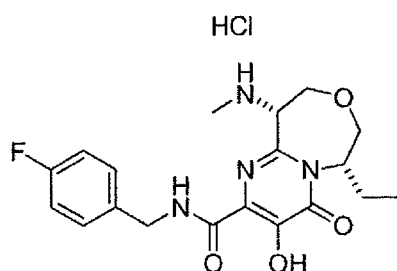
A stirred solution of the trimesylate (9.4 g, 12.6 mmol) in dimethylacetamide (190 mL) was purged with nitrogen gas. This solution was divided between 10 microwave reaction vessels, each containing potassium carbonate (615 mg, 4.5 mmol). Each reaction vessel was stirred and heated to 140°C for 7 minutes in a microwave oven. The reaction mixtures of all 10 reaction vessels were combined and diluted with ethyl acetate (400 mL) and water. The organic layer was washed with aqueous hydrochloric acid (2 x 100 mL, 0.5 M), brine (50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was suspended in ether (700 mL) and stirred for 18 hours. The black precipitate was removed by filtration. The filtrate solvent was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by reverse phase HPLC (C18, Xterra) with a water:acetonitrile containing 0.1% TFA

mobile phase gradient (30-75% acetonitrile over 40 minutes, 85mL/minute). Lyophilization of the fractions containing the first and second eluting products gave the *cis* and *trans*

diastereomers, respectively, as white amorphous solids: *Cis* diastereomer (6*S*, 10*S*) ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃): δ 11.80 (br.s, 1 H), 7.80 (s, 1 H); 7.31 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2 H); 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 2 H); 5.25 (br. s, 1H); 4.62-4.54 (m, 3 H); 4.33 (m, 1 H); 4.16 (dd, J = 14.1, 5.9 Hz, 1 H); 4.08 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1 H); 4.02 (d, J = 14.8 Hz, 1 H); 2.82-2.75 (m, 3 H); 2.17-1.80 (m, 2 H); 1.27 (m, 9 H); 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3 H): ES MS: *m/z* = 491.2 (M+1).

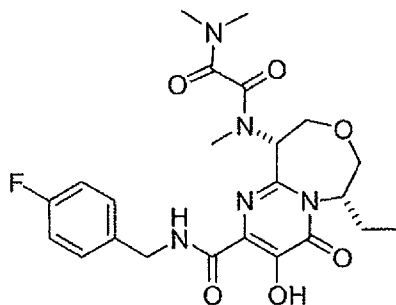
Trans diastereomer (6*S*, 10*R*) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.90 (br.s, 1 H), 7.90-7.60 (m, 1 H); 7.33 (m, 2 H); 7.04 (m, 2 H); 5.50-5.30 (m, 2H); 4.55 (m, 2 H); 4.25 (m, 2 H); 3.55 (d, J = 13.3 Hz, 2 H); 2.75 (m, 3 H); 2.10-1.85 (m, 2 H); 1.28 (m, 9 H); 0.98 (m, 3 H). ES MS = 491.2 (M+1)

Step 9: (6*S*,10*S*)-6-Ethyl-(4-fluorobenzyl)-3-hydroxy-10-(methylamino)-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepine-2-carboxamide hydrochloride



The (6*S*,10*S*) tert-butyl ((6,10)-6-ethyl-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-yl)methylcarbamate (1.8 g, 3.67 mmol) was dissolved in HCl-dioxane (50 mL, 4 M). After 3 hours, the solution was concentrated under reduced pressure and then azeotropically dried with methanol and toluene. The crude product was dried under high vacuum and used without purification in the next step: ES MS: *m/z* = 391.2 (M+1)

Step 10: *N*-((6*S*,10*S*)-6-Ethyl-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanediamide.



To a stirred solution of (6*S*,10*S*)-6-ethyl-(4-fluorobenzyl)-3-hydroxy-10-(methylamino)-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepine-2-carboxamide hydrochloride (200 mg, 0.46 mmol), EDC (99 mg, 0.51 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) under nitrogen was added HOAT (70 mg, 0.51 mmol), *N,N*-dimethyloxalamic acid (82 mg, 0.71 mmol) and *N*-methylmorpholine (155 μ L, 1.4 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour, then quenched with 1M HCl (5 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by reverse phase HPLC (C18, Xterra) using a water:acetonitrile containing 0.1% TFA mobile phase gradient (20-70% acetonitrile over 30 minutes, 50mL/minute). Concentration gave the desired product as an amorphous white solid: ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3): δ 11.90 (br.s, 1 H); 9.62 (t, J = 6.2 Hz, 1 H); 7.37 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 2 H); 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 5.83 (m, 1 H); 4.63 (m, 1 H); 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2 H); 4.43 (t, J = 10.4 Hz, 1 H); 4.21 (d, J = 3.3 Hz, 2 H); 4.13 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1 H); 3.07 (s, 3 H); 3.02 (s, 3 H); 2.84 (s, 3 H); 2.07 (m, 1 H); 1.83 (m, 1 H); 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). HR MS: ESI = 490.2119 ($M+1$); calculated 490.2096 ($M+1$).

Crystallization of Form I of Compound 5A

Amorphous Compound 5A, which can be obtained as described above, dissolved in dichloromethane was solvent switched to isopropanol to provide a mixture containing about 150-200 mg of Compound 5A per mL of isopropanol. The mixture was then heated to 60°C to form a brown homogeneous solution. The hot solution was then allowed to cool to room temperature during which time the solution forms a slurry. The slurry was filtered, the resulting crystals were washed first with a mixture of isopropanol and *n*-heptane (1:1), then with *n*-heptane, and dried under vacuum to provide Form I crystals of Compound 5A.

Characterization. An XRPD pattern of Form I crystalline Compound 5A was generated on a Philips Analytical X'Pert PRO X-ray Diffraction System with PW3050/60 console using a continuous scan from 2 to 40 degrees 2θ . Copper $K_{\alpha 1}$ and $K_{\alpha 2}$ radiation was used as the source. The experiment was run under ambient conditions. The diffraction peak positions were referenced by silicon which has a 2θ value of 28.443 degree. The XRPD pattern is

shown in Figure 3. 2θ values and the corresponding d-spacings in the XRPD pattern include the following:

Table 5A-1

2θ (degrees)	d-spacing (Å)
8.4	10.5
8.6	10.3
10.4	8.5
14.8	6.0
16.0	5.5
16.8	5.3
18.0	4.9
19.5	4.5
20.5	4.3
20.8	4.3
23.0	3.9
24.5	3.6
25.2	3.5
26.1	3.4
27.2	3.3

The crystalline Form I of Compound 5A was analyzed with a TA Instruments DSC 2920 differential scanning calorimeter at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 350°C in a closed aluminum pan in a nitrogen atmosphere. The DSC curve showed an endotherm with an onset temperature of 142°C and a peak temperature of 149°C. The enthalpy change was 52 J/g. The endotherm is believed to be due to melting.

TGA of the crystalline compound was performed with a Perkin Elmer TGA 7 under nitrogen at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 300°C. The TG curve showed a weight loss of 0.3 wt.% up to 80°C and a second weight loss of 0.4 wt.% up to 174°C due to isopropanol loss at melt.

The DSC and TGA results indicated that crystalline Form I is anhydrous.

Crystallization of Form II of Compound 5A

Amorphous Compound 5A obtained as described above was redissolved in methylene chloride and partitioned with water adjusted to pH 3 with NaHCO₃. The aqueous layer was extracted 3 times with methylene chloride. The combined organics were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The solid obtained was dissolved in

hot isopropanol at a concentration of 70 mg/mL. The hot solution was allowed to slowly cool to ambient temperature during which time fine needles crystallized from solution. The cooled crystallization mixture was aged overnight and the crystalline compound was isolated by filtration, washed with isopropanol, and dried under vacuum.

- 5 Characterization. An XRPD pattern of Form II crystalline Compound 5A was generated on a Philips Analytical X'Pert PRO X-ray Diffraction System with PW3050/60 console using a continuous scan from 2 to 40 degrees 2θ . Copper $K_{\alpha 1}$ and $K_{\alpha 2}$ radiation was used as the source. The experiment was run under ambient conditions. The diffraction peak positions were referenced by silicon which has a 2θ value of 28.443 degree. The XRPD pattern is
- 10 shown in Figure 4. 2θ values and the corresponding d-spacings in the XRPD pattern include the following:

Table 5A-2

2θ (degrees)	d-spacing (Å)
8.4	10.5
8.6	10.3
10.3	8.6
14.8	6.0
16.0	5.6
16.7	5.3
18.0	4.9
19.4	4.6
20.4	4.3
20.8	4.3
23.0	3.9
24.4	3.6
25.1	3.5
25.9	3.4
26.2	3.4
27.1	3.3

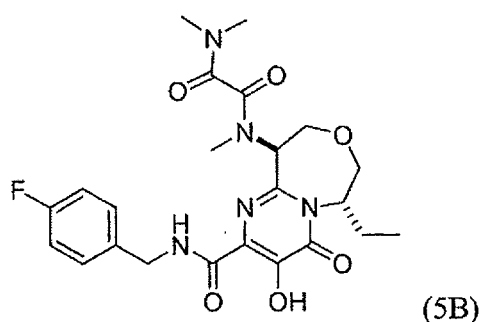
- The crystalline Form II was analyzed with a TA Instruments DSC 2920
- 15 differential scanning calorimeter at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 250°C in a closed aluminum pan in a nitrogen atmosphere. The DSC curve showed an endotherm with an onset temperature of 149°C and a peak temperature of 155°C. The enthalpy change was 73 J/g. The endotherm is believed to be due to melting.

TGA of the crystalline compound was performed with a Perkin Elmer TGA 7 under nitrogen at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 300°C. The TG curve showed a weight loss of 0.1 wt.% up to 126°C and a second weight loss of 0.1 wt.% up to 171°C due to isopropanol loss at melt.

The DSC and TGA results indicated that crystalline Form II is anhydrous.

EXAMPLE 5-2

N-((6*S*,10*R*)-6-ethyl-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-yl])-*N,N,N'*-trimethylethanedi-
amide (Compound 5B)



Following the procedure as described in Example 5-1, Steps 9 and 10 using the (6*S*, 10*R*) tert-butyl ((6,10)-6-ethyl-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4-pyrimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-yl)methylcarbamate isomer from Example 5-1, Step 8 gave *N*-((6*S*,10*R*)-6-ethyl-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-yl])-*N,N,N'*-trimethylethanedi-
amide: ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃): δ 11.90 (br. s, 1 H); 9.82-9.55 (m, 1 H); 7.38 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 2 H); 6.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 2 H); 5.82-5.43 (m, 2 H); 4.62-4.20 (m, 4 H); 3.78-3.52 (m, 2 H); 3.06 (s, 3 H); 3.01 (s, 3 H); 2.87 (m, 3 H); 2.13-1.80 (m, 2 H); 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H). HR MS: ESI = 490.2119 (*M*+1); calculated 490.2096 (*M*+1).

EXAMPLE 5-2A

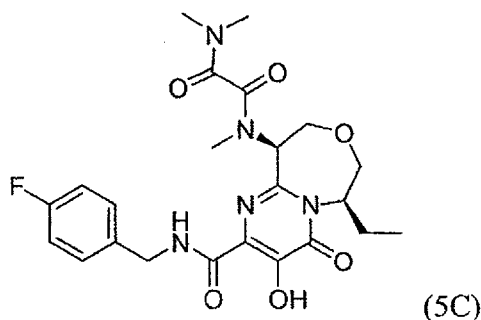
Alternative procedure for the preparation of Compounds 5A and 5B

Crude product obtained in Step 8 of Example 5-1 was not separated into individual *cis* and *trans* diastereomers, but was instead carried through Steps 9 and 10 as described in Example 5-1 as a mixture of diastereomers. In Step 9, the mixture was treated with 4*N* HCl in dioxane as previously described. Upon completion of the reaction as assessed by LC-MS, ether was added which caused precipitation of a brown solid. This solid was collected by filtration and stirred in 2:1 MeOH-water. The undissolved tan solid was collected by filtration and dried under vacuum to provide a 3:2 mixture of the *trans*:*cis* diastereomers. This solid was then coupled with *N,N*-dimethyloxamic acid using the procedure in Step 10. The product

26
mixture was separated on a ChiralPak AD column using ethanol with 0.1% TFA as the mobile phase. The first eluting peak was the *trans* diastereomer (Compound 5B) and the second eluting peak was the *cis* diastereomer (Compound 5A).

EXAMPLE 5-3

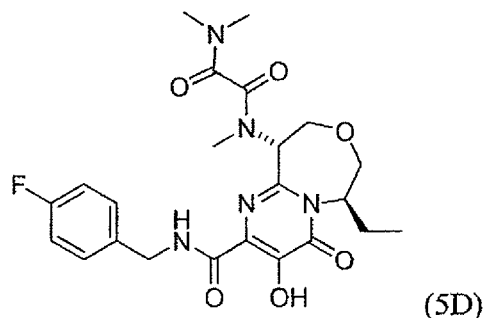
5 *N*-((6*R*,10*R*)-6-ethyl-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-yl])- *N*' *N*' *N*'-trimethylethanedi-
amide (Compound 5C)



The (6*R*,10*R*) isomer was synthesized by starting with (*S*)-1,2-epoxybutane
10 utilizing the procedures as described for Example 5-1. The corresponding *cis* intermediate (6*R*,
10*R*) from Step 8 of Example 5-1 was further elaborated as in Steps 9 and 10 and gave the
desired product. HR MS: ESI = 490.2107 (*M*+1); calculated 490.2096 (*M*+1).

EXAMPLE 5-4

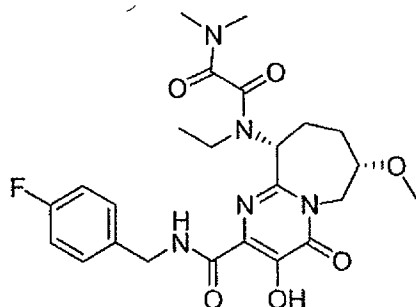
15 *N*-((6*R*,10*S*)-6-ethyl-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-
4H-pyrimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-yl])- *N*' *N*' *N*'-trimethylethanedi-
amide (Compound 5D)



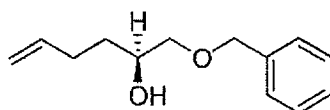
The (6*R*,10*S*) isomer was synthesized by starting with (*S*)-1,2-epoxybutane
utilizing the procedure as described for Example 5-1. The corresponding *trans* intermediate (6*R*,
20 10*S*) from Step 8 of Example 5-1 was further elaborated as in Steps 9 and 10 and gave the
desired product. HR MS: ESI = 490.2112 (*M*+1); calculated 490.2096 (*M*+1).

EXAMPLE 6-1

N-ethyl-*N*-((7*S*,10*R*)-2-{[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N*,*N*-dimethylethanediamide (Compound 6A)

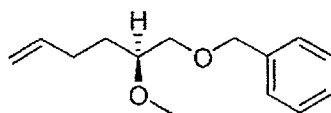


5 Step 1: (2*S*)-1-(benzyloxy)hex-5-en-2-ol



To a solution of (2*S*)-2-[(benzyloxy)methyl]oxirane (50g, 305 mmol) in THF (1500mL) at 0°C was added copper bromide (4.37g, 30.5 mmol). The resulting solution was stirred at 0°C for 10 minutes and allylmagnesium bromide (1M in THF, 335mL, 335 mmol) was added. The reaction was stirred for 2 hours at 0°C and then quenched at 0°C with saturated aqueous NH₄Cl and diluted with DCM. The mixture was stirred at ambient temperature for 20 minutes and filtered to remove insoluble material. The filtrate was extracted with DCM (3x) and the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Flash column chromatography eluted with 10 to 40% EtOAc/hexanes provided (2*S*)-1-(benzyloxy)hex-5-en-2-ol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.26 (m, 5 H); 5.88-5.74 (m, 1 H); 5.08-4.93 (m, 2 H); 4.54 (s, 2 H); 3.83 (s, 2 H); 3.53-3.44 (m, 1 H); 3.33 (dd, *J* = 9.1, 8.2 Hz, 1 H); 2.49 (s, 1 H); 2.30-2.00 (m, 2 H); 1.64-1.39 (m, 2 H).

Step 2: ({[(2*S*)-2-methoxyhex-5-en-1-yl]oxy}methyl)benzene

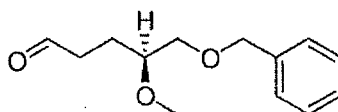


To a stirred solution of (2*S*)-1-(benzyloxy)hex-5-en-2-ol (71g, 344 mmol) in DMF (500mL) at 0°C was added sodium hydride (16.52g, 413 mmol) in portions over 30 minutes. The resulting suspension was stirred at 0°C for 15 minutes and then at ambient temperature for 15 minutes. The mixture was cooled to 0°C and methyl iodide (43 mL, 688 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was cooled to 0°C

and quenched with water. The mixture was extracted with DCM (3x). The organic layers were combined and washed with water (2x), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo.

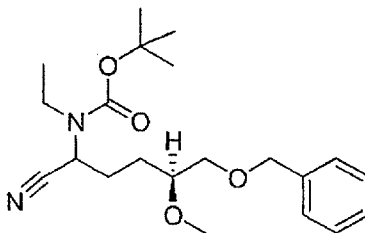
The crude residue was used in the next reaction without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (s, 5 H); 5.85-5.74 (m, 1 H); 5.06-4.89 (m, 2 H); 4.55 (s, 2 H); 3.49 (d, J = 4.7 Hz, 2 H); 3.41 (s, 3 H); 3.37 (m, 1 H); 2.16-2.04 (m, 2 H).

Step 3: (4S)-5-(benzyloxy)-4-methoxypentanal



A stream of ozone was dispersed into a cold (initial T = -78°C) stirred solution of ([[(2S)-2-methoxyhex-5-en-1-yl]oxy}methyl)benzene (40 g, 182 mmol) in dichloromethane (1800 mL) until a blue color persisted. The solution was purged with nitrogen until a clear, colorless solution was obtained. Dimethyl sulfide (67.2 mL, 908 mmol) and triethylamine (76 mL, 545 mmol) were added. The stirred mixture was allowed to warm to room temperature over 60 minutes. (A test for peroxide with wet starch-iodide paper was negative.) The mixture was concentrated under reduced pressure to provide the crude title product which was used in the next step without purification.

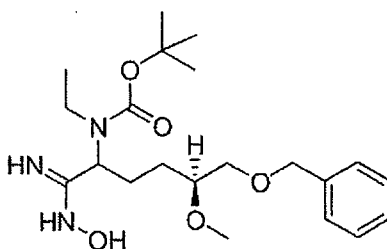
Step 4: tert-butyl[(4S)-5-(benzyloxy)-1-cyano-4-methoxypentyl]ethylcarbamate



To a solution of (4S)-5-(benzyloxy)-4-methoxypentanal (109g, 490 mmol) in dioxane (500 mL) at room temperature was added EtNH₂·HCl (60g, 736 mmol), NaCN (36g, 736 mmol), and H₂O (500 mL). The reaction mixture was stirred for 2 days, then diluted with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. To a solution of the crude residue in EtOAc (500 mL) was added (Boc)₂O (107g, 492 mmol). The resulting mixture was stirred at 40°C for 2 days. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, diluted with water, and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Flash column chromatography eluted with 10 to 40% EtOAc in hexanes

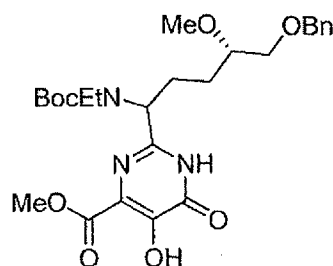
provided tert-butyl[(4S)-5-(benzyloxy)-1-cyano-4-methoxypentyl]ethylcarbamate. LC-MS: 377.4 (M+1).

Step 5: tert-butyl{(4S)-5-(benzyloxy)-1-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-4-methoxypentyl}ethylcarbamate



To a solution of tert-butyl[(4S)-5-(benzyloxy)-1-cyano-4-methoxypentyl]ethylcarbamate (74g, 197mmol) in EtOH (1000 mL) was added TEA (54.8 mL, 393mmol) and NH₂OH (50% in water, 14.45 mL, 236mmol). The resulting solution was stirred at 40°C overnight and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in MeOH and the solvent was removed under reduced pressure (3x) to remove water. The crude residue was used in the next reaction without further purification. LC-MS: 410.5 (M+1).

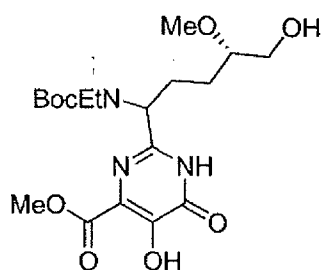
Step 6: methyl 2-[(4S)-5-(benzyloxy)-1-[(tert-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-4-methoxypentyl]-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate



To a solution of tert-butyl{(4S)-5-(benzyloxy)-1-[(hydroxyamino)(imino)methyl]-4-methoxypentyl}ethylcarbamate (72.6g, 177mmol) in MeOH (1773 ml) at 0°C was added dimethyl acetylene dicarboxylate (26.3 mL, 213mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in toluene and concentrated in vacuo (3x) to remove MeOH. The crude product was used in the next reaction without purification. LC-MS: 553.5 (M+1).

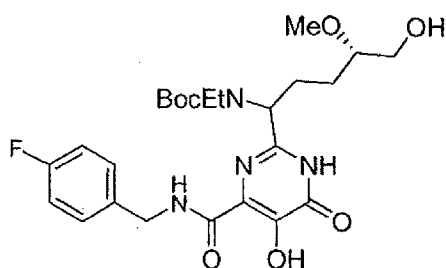
A solution of the crude material from the previous step (104g, 189mmol) in o-xylene (500 mL) was heated to reflux for 11 hours, then cooled and concentrated in vacuo. The crude residue was used in the next step without further purification. LC-MS: 520.5 (M+1).

Step 7: methyl 2-((4*S*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-5-hydroxy-4-methoxypentyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate



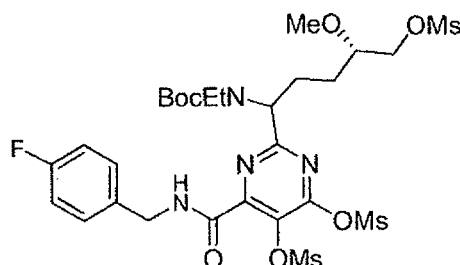
To a solution of methyl 2-((4*S*)-5-(benzyloxy)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-4-methoxypentyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate (13g, 25.02 mmol) in EtOAc (30 mL) and MeOH (30 mL) was added acetic acid (20 mL) and palladium on carbon (Degussa, 10% by mass, 13g, 122 mmol). The reaction mixture was shaken on a Parr apparatus under hydrogen gas (50 psi) for 4 days and then filtrated through a pad of celite. The filter cake was washed with MeOH. The filtrate was concentrated in vacuo. The crude residue was used in the next reaction without further purification. LC-MS: 429.89 (M+1).

Step 8: *tert*-butyl ethyl[(4*S*)-1-(4-[[4-(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-5-hydroxy-4-methoxypentyl]carbamate



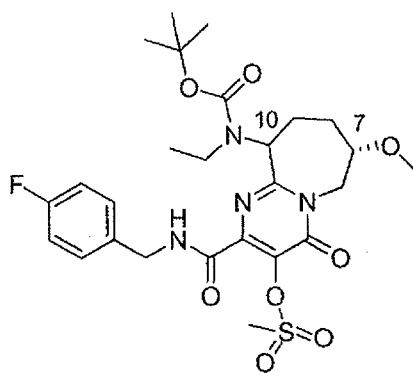
To a solution of methyl 2-((4*S*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-5-hydroxy-4-methoxypentyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-4-carboxylate (48g, 112 mmol) in MeOH (1118 mL) was added 4-fluoro-benzylamine (28g, 224 mmol) and triethylamine (31.2 mL, 224 mmol). The resulting mixture was sealed and heated at 80°C overnight. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, diluted with 10% citric acid (~100 mL), and extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was dissolved in acetonitrile and concentrated under reduced pressure (3x) to remove MeOH. The residue was dried under high vacuum for 2 days and used in the next reaction without purification. LC-MS: 523.5 (M+1).

Step 9: 2-{{(4*S*)-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-4-methoxy-5-[(methylsulfonyl)oxy]pentyl}-6-[[4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}pyrimidine-4,5-diyl dimethanesulfonate



5 To a stirred solution of *tert*-butyl ethyl[(4*S*)-1-(4-[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl)-5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)-5-hydroxy-4-methoxypentyl]carbamate (30g, 57.4 mmol) in AcCN (500 mL) at 0°C was added TEA (48 mL, 344 mmol) followed by a dropwise addition of a solution of MsCl (22.37 mL, 287 mmol) in DCM (15 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then diluted with H₂O
10 (~100 mL) and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude residue was used in the next step without further purification. LC-MS: 757.5 (M+1).

Step 10: (7*S*)-10-[(*tert*-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-2-[[4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl methanesulfonate



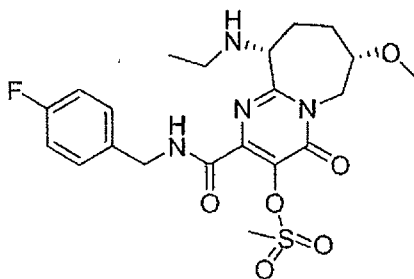
To a solution of the trimesylate from the previous step (21.8g, 28.8 mmol) in DMF (288 mL) was added Cs₂CO₃ (28.2g, 86 mmol). The stirred reaction mixture was heated
20 to 100°C for 1 hour, then cooled to 0°C, and MsCl (6.73 mL, 86 mmol) was added and the mixture was stirred at 0°C for 20 minutes. The mixture was diluted with DCM and insoluble material was removed by filtration. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was diluted with water and extracted with DCM (3x). The organic layers were combined, dried over

Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Flash column chromatography eluted with 30 to 70% EtOAc in hexanes.

First eluting peak: was the 7,10-trans isomer: (7*S*,10*S*)-10-[(*tert*-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl] methanesulfonate (1.5g), ¹H NMR (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 8.34 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H); 7.35 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 2 H); 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 2 H); 5.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H); 4.96 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H); 4.50-4.35 (m, 2 H); 3.72-3.61 (m, 1 H); 3.49 (s, 3 H); 3.60-3.10 (m, 1 H); 3.22 (s, 3 H); 3.19-3.07 (m, 2 H); 2.09 (d, *J* = 11.3 Hz, 2 H); 2.02-1.93 (m, 1 H); 1.91-1.82 (m, 1 H); 1.27 (s, 9 H); 1.13-1.04 (m, 3 H).

Second eluting peak was the 7,10-cis isomer: (7*S*,10*R*)-10-[(*tert*-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl] methanesulfonate (935mg). ¹H NMR (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 8.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H); 7.35-7.29 (m, 2 H); 7.13-7.04 (m, 2 H); 5.23 (dd, *J* = 15.0, 5.7 Hz, 1 H); 4.46-4.39 (m, 1 H); 4.35 (dd, *J* = 15.1, 5.9 Hz, 1 H); 3.79 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H); 3.70-3.63 (m, 1 H); 3.43 (s, 3 H); 3.33-3.28 (m, 1 H); 3.18 (s, 3 H); 3.13-3.08 (m, 1 H); 1.98-1.85 (m, 3 H); 1.23 (s, 9 H); 1.10-1.04 (m, 3 H).

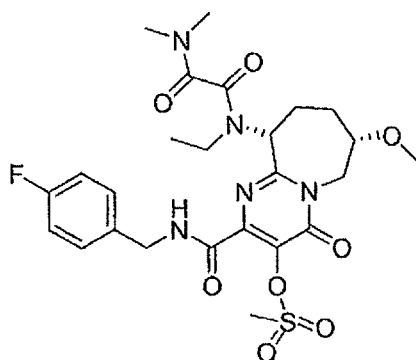
Step 11: (7*S*,10*R*)-10-(ethylamino)-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl] methanesulfonate



Into a stirred solution of the second eluting component from the previous step, (7*S*,10*R*)-10-[(*tert*-butoxycarbonyl)(ethyl)amino]-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl] methanesulfonate, (9g, 15.45 mmol) in EtOAc (154 mL) at 0°C was bubbled HCl (g) for 5 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and concentrated in vacuo. The residue was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Flash column chromatography eluted with 0 to 7% MeOH in DCM provided (7*S*,10*R*)-10-(ethylamino)-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl] methanesulfonate. LC-MS: 483.4 (M+1). ¹H NMR (599 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (s, 1 H); 7.32 (dd, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 2 H); 7.03 (t, *J* = 8.6 Hz, 2 H); 5.26 (dd, *J* = 14.3, 6.9 Hz, 1 H); 4.62

(dd, $J = 14.9, 6.3$ Hz, 1 H); 4.52 (dd, $J = 14.9, 5.6$ Hz, 1 H); 4.00 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H); 3.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H); 3.54 (s, 3H); 3.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 3.35 (s, 3 H); 2.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H); 2.11-2.03 (m, 1 H); 1.95-1.83 (m, 3H); 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

- 5 Step 12: (7*S*,10*R*)-10-[[[(dimethylamino)(oxo)acetyl](ethyl)amino]-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl methanesulfonate



- To a solution of the (7*S*,10*R*)-10-(ethylamino)-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl methanesulfonate (4.8g, 9.99 mmol) in DCM (100 mL) at room temperature was added TEA (8.35 mL, 59.9 mmol), *N,N*-dimethyloxamic acid (2.34g, 19.98 mmol), EDC (5.74g, 30 mmol), and HOAt (4.62g, 30 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then diluted with H₂O and extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. To a solution of crude material (8g, 15.89 mmol) in ACN (159 mL) at 0°C was added TEA (6.64 mL, 47.7 mmol) and MsCl (3.64g, 31.8 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 20min, then diluted with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were concentrated in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography eluted with 0 to 7% MeOH in DCM to provide (7*S*,10*R*)-10-[[[(dimethylamino)(oxo)acetyl](ethyl)amino]-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl methanesulfonate, LC-MS: 582.5 (M+1).

- Step 13: *N*-ethyl-*N*-((7*S*,10*R*)-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N,N*-dimethylethanedi-
25 amide (Compound 6A)

To a stirred solution of (7*S*,10*R*)-10-[[[(dimethylamino)(oxo)acetyl](ethyl)amino]-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-3-yl methanesulfonate (1g, 1.72 mmol) in 2-propanol (17 mL) was added 2M NaOH

52

(2.58 mL, 5.16 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes, quenched with HCl (1M, 5.16 mL, 5.16 mmol), and extracted with EtOAc (3x). Three additional reactions on the same scale were performed in parallel. The combined organic layers from all four reactions were dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by reverse phase HPLC (C18 Sunfire column) using a water/acetonitrile mobile phase gradient containing 0.5%TFA or by precipitation from water to provide *N*-ethyl-*N*-((7*S*,10*R*)-2-
5 {[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}-3-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-
hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N*,*N*'-dimethylethanedi-
amide. LC-MS: 504.5 (M+1). ¹H NMR (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 11.89 (s, 1 H); 9.45 (s, 1 H); 7.37-7.30 (m, 2 H); 7.14-
10 7.08 (m, 2 H); 5.22 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1 H); 4.93 (bs, 1 H); 4.50-4.42 (m, 2 H); 3.71-3.66
(m, 2 H); 2.92 (s, 3 H); 2.88 (s, 3 H); 2.05-1.99 (m, 1 H); 1.97-1.86 (m, 2 H); 1.08 (t, J = 7.1
Hz, 3 H). LC-MS: HRMS: calculated: 504.2253, found: 504.2273.

Recrystallization of Compound 6A

15 Residual oily material obtained by concentrating the organic layers in the manner
described in Step 13 just above (i.e., prior to purification via reverse phase HPLC) was dissolved
in the minimal amount of warm anhydrous methanol. The resultant solution was placed in the
freezer held at -10°C for several days, and then allowed to warm slowly to ambient temperature.
The fine crystalline needles obtained thereby were isolated by filtration, washed with anhydrous
20 methanol, and dried under vacuum.

Characterization. An XRPD pattern of the crystalline Compound 6A was
generated on a Philips Analytical X'Pert PRO X-ray Diffraction System with PW3050/60
console using a continuous scan from 4 to 40 degrees 2θ. Copper K_{α1} and K_{α2} radiation was
used as the source. The experiment was run under ambient conditions. The diffraction peak
25 positions were referenced by silicon which has a 2θ value of 28.443 degree. The XRPD pattern is
shown in Figure 5. 2θ values and the corresponding d-spacings in the XRPD pattern include the
following:

Table 6A

2θ (degrees)	d-spacing (Å)	2θ (degrees)	d-spacing (Å)
5.6	15.7	23.2	3.8
7.0	12.6	24.1	3.7
9.9	8.9	24.8	3.6
10.6	8.3	25.1	3.5
12.8	6.9	25.5	3.5
14.2	6.2	26.1	3.4
15.0	5.9	26.2	3.4

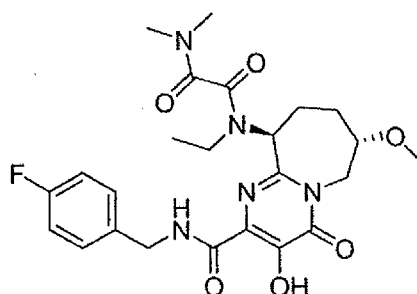
16.0	5.5	26.6	3.3
16.2	5.5	27.9	3.2
16.6	5.3	28.5	3.1
17.4	5.1	29.2	3.1
18.0	4.9	29.3	3.0
18.4	4.8	30.1	3.0
18.8	4.7	30.6	2.9
19.8	4.5	31.0	2.9
20.0	4.4	31.5	2.8
20.4	4.3	32.0	2.8
20.6	4.3	32.3	2.8
21.2	4.2	32.6	2.7
21.7	4.1	33.1	2.7
22.1	4.0	33.9	2.6
22.7	3.9	34.5	2.6
23.1	3.8	35.5	2.5

The crystalline Compound 6A was also analyzed with a TA Instruments DSC Q 1000 differential scanning calorimeter at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 350°C in an open aluminum pan in a nitrogen atmosphere. The DSC curve showed an endotherm with an onset temperature of 170°C and a peak temperature of 173°C. The enthalpy change was 84 J/g. The endotherm is believed to be due to melting.

TGA of the crystalline compound was performed with a TA Instruments TGA Q 500 under nitrogen at a heating rate of 10°C/minute from 25°C to 350°C. The TG curve showed a weight loss of 0.05 wt.% up to 100°C indicating the absence of water of hydration and solvent of solvation.

EXAMPLE 6-2

N-ethyl-*N*-((7*S*,10*S*)-2-[[[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl]-3-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N*,*N*'-dimethylethanedi-
amide (Compound 6B)



The title compound was prepared from the first eluting peak in Step 10 in Example 6-1 using the procedures given in Steps 11-13 in Example 6-1. ¹H NMR (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 12.45-11.65 (m, 1 H); 9.47 (s, 1 H); 7.39-7.31 (m, 2 H); 7.18-7.09 (m, 2 H); 5.05 (bs, 1 H); 4.94 (d, J = 13.9 Hz, 1 H); 4.51-4.42 (m, 2 H); 3.58 (dd, J = 16.6, 11.1 Hz, 1 H); 3.44-3.26 (s, 3 H); 3.34-3.26 (m, 3 H); 3.19 (t, J = 9.7 Hz, 1 H); 2.95 (s, 3 H); 2.91 (s, 3 H); 2.30 (d, J = 13.7 Hz, 1 H); 2.23-2.18 (m, 1 H); 2.11 (d, J = 13.3 Hz, 1 H); 1.85-1.77 (m, 1 H); 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: HRMS: calculated: 504.2253. found: 504.2271.

EXAMPLE 7

HIV-1 Integrase Assay: Strand Transfer Catalyzed by Recombinant Integrase

Assays for the strand transfer activity of integrase were conducted in accordance with WO 02/30930 for recombinant integrase. Representative compounds of the present invention exhibit inhibition of strand transfer activity in this assay. For example, the compounds prepared in Examples 1 to 5 were tested in the integrase assay and found to have the IC₅₀ values in Table B. (Compounds 6A and 6B were not tested in this assay.)

Table B

Compound	IC ₅₀ (nM)
1A – 10R isomer	42
1B – 10S isomer	38
2A – <i>trans</i> isomer	37
2B – <i>trans</i> isomer	41
2C – <i>cis</i> isomer	73
2D – <i>cis</i> isomer	46
3A – <i>racemic trans</i> isomer	40
3B – (6R,10S) or (6S,10R) <i>cis</i> isomer	44
4A – 6S,10S <i>cis</i> isomer	38
4B – 6S,10R <i>trans</i> isomer	39
4C – 6R,10R <i>cis</i> isomer	48

4D - 6R,10S <i>trans</i> isomer	36
5A - 6S,10S <i>cis</i> isomer	46
5B - 6S,10R <i>trans</i> isomer	40
5C - 6R,10R <i>cis</i> isomer	41
5D - 6R,10S <i>trans</i> isomer	42
6A - 7S,10R <i>cis</i> isomer	--
6B - 7S,10S <i>trans</i> isomer	--

Further description on conducting the assay using preassembled complexes is found in Wolfe, A.L. et al., *J. Virol.* 1996, 70: 1424-1432, Hazuda et al., *J. Virol.* 1997, 71: 7005-7011; Hazuda et al., *Drug Design and Discovery* 1997, 15: 17-24; and Hazuda et al., *Science* 2000, 287: 646-650.

5

EXAMPLE 8

Assay for inhibition of HIV-1 replication

Assays for the inhibition of acute HIV-1 infection of T-lymphoid cells were conducted in accordance with Vacca, J.P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91: 4096. Representative compounds of the present invention exhibit inhibition of HIV replication in this assay (also referred to herein as the "spread assay"). For example, the compounds of Examples 1 to 6 were tested in this assay and found to have the IC₉₅ values in Table C.

10

Table C

Compound	IC ₉₅ (nM) in the presence of 10% FBS
1A - 10R isomer	12
1B - 10S isomer	10
2A - <i>trans</i> isomer	14
2B - <i>trans</i> isomer	9
2C - <i>cis</i> isomer	9
2D - <i>cis</i> isomer	14
3A - <i>racemic trans</i> isomer	18
3B - <i>cis</i> isomer	41
4A - 6S,10S <i>cis</i> isomer	10
4B - 6S,10R <i>trans</i> isomer	7
4C - 6R,10R <i>cis</i> isomer	10
4D - 6R,10S <i>trans</i> isomer	6
5A - 6S,10S <i>cis</i> isomer	12



5B – 6S,10R <i>trans</i> isomer	10
5C – 6R,10R <i>cis</i> isomer	14
5D – 6R,10S <i>trans</i> isomer	20
6A – 7S,10R <i>cis</i> isomer	12
6B – 7S,10S <i>trans</i> isomer	14

EXAMPLE 9

Assay for inhibition of HIV integrase mutant virus replication

An assay for measuring the inhibition of acute HIV infection with HeLa P4-2 cells in a single cycle infectivity assay was conducted using methods described in Joyce et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277: 45811, Hazuda et al., *Science* 2000, 287: 646, and Kimpton et al, *J. Virol.* 1992, 66: 2232. Proviral plasmids encoding viruses containing specific mutations in the integrase gene (N155H, Q148R, Y143R, E92Q, or G140S/Q148H) were generated by site-directed mutagenesis, and viruses were produced by transfecting 293T cells with the appropriate proviral plasmids. Representative compounds of the present invention exhibit inhibition of HIV replication in the mutant assays. For example, the compounds of Examples 1 to 6 were found to have the IC₅₀ values in these assays shown in Table D.

Table D

Example No.	wild type IIIB IC ₅₀ (nM)	Number of fold shift in IC ₅₀ versus wild type IIIB ¹				
		N155H	Q148R	Y143R	E92Q	G140S/Q148H
1A – 10R isomer	41	1	2	1		9
1B – 10S isomer	13	14	12	1		34
2A – <i>trans</i> isomer	17	2	1	2	1	10
2B – <i>trans</i> isomer	8	24	24	3		190
2C – <i>cis</i> isomer	8	19	22	3		68
2D – <i>cis</i> isomer	23	2	1	2		4
3A – <i>racemic trans</i> isomer	31	1	1			4
3B – <i>cis</i> isomer	48	1	1	1		2
4A – 6S,10S <i>cis</i> isomer	19	2	2	2	1	12
4B – 6S,10R <i>trans</i> isomer	32	2	3	2		20
4C – 6R,10R <i>cis</i> isomer	26	3	3	1		11
4D – 6R,10S <i>trans</i> isomer	20	8	9	2		72
5A – 6S,10S <i>cis</i> isomer	28	1	1	1	2	4
5B – 6S,10R <i>trans</i> isomer	42	3	1	2	1	11
5C – 6R,10R <i>cis</i> isomer	21	7	7	2		116
5D – 6R,10S <i>trans</i> isomer	26	13	14	1		18
6A – 7S,10R <i>cis</i> isomer	16	2	1	3	3	2

55

6B - 7S,10S <i>trans</i> isomer	13	13	>100	>100	>100
Compound V2	37	10	13	1	>32
Compound W3	26	29	67	3	>73
Compound X4	52	13	22	15	397
Compound Y5	16	15	26	1	406
Compound Z6	34	32	>34	1	>34

1. A number "k" in columns 3-7 in the table where k > 1 means the compound is k-fold less potent against the mutant compared to its potency against the wild type, i.e., k = IC50(mutant)/IC50(wild type).
2. Compound V is (+) *N*-(2-{{[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}}-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4h-pyrimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanediamide (Compound 180 in WO 2006/103399).
3. Compound W is (-) *N*-(2-{{[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}}-3-hydroxy-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4h-pyrimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanediamide (Compound 181 in WO 2006/103399).
4. Compound X is raltegravir (Example 19 in US 7169780).
5. Compound Y is (-) *N*-(2-{{[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}}-3-hydroxy-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydropyrimido[1,2-*a*]azepin-10-yl)-*N,N,N'*-trimethylethanediamide (Example 12 in US 7414045).
6. Compound Z is *N*-[[(4-fluorophenyl)methyl]-3-hydroxy-9,9-dimethyl-4-oxo-4,6,7,9-tetrahydro-6H-pyrimido[2,1-*c*][1,4]oxazine-2-carboxamide (compound exemplified in WO 2007/064502 A1).

EXAMPLE 10

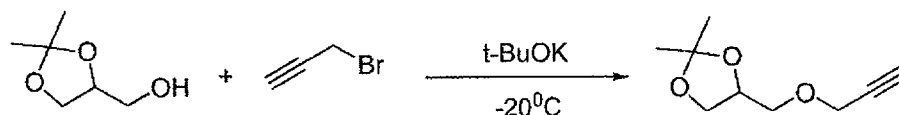
Cytotoxicity

Cytotoxicity was determined by microscopic examination of the cells in each well in the spread assay, wherein a trained analyst observed each culture for any of the following morphological changes as compared to the control cultures: pH imbalance, cell abnormality, cytostatic, cytopathic, or crystallization (i.e., the compound is not soluble or forms crystals in the well). The toxicity value assigned to a given compound is the lowest concentration of the compound at which one of the above changes is observed. Representative compounds of the present invention that were tested in the spread assay (see Example 8) were examined for cytotoxicity up to a concentration of 0.5 micromolar, and no cytotoxicity was exhibited. In particular, the compounds set forth in Examples 1 to 6 exhibited no cytotoxicity at concentrations up to 0.5 micromolar.

EXAMPLE 11

Preparation of Compound 4A

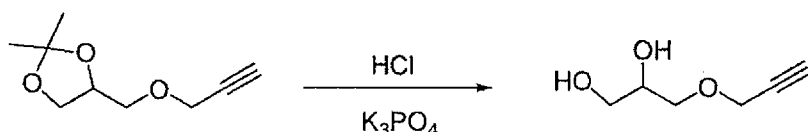
Step 1: Propagylation Reaction



To a 100-L vessel equipped with thermocouple, nitrogen flow, cooling bath and overhead stirrer was charged solid t-BuOK (7.40 kg, 65.9 mol) and THF (44 L). The slurry was stirred at ambient temperature until all the solids dissolved. The solution was cooled to about -20°C using acetone/dry ice bath. Solketal (9.58 kg, 72.5 mol) was added slowly while maintaining the internal temperature below -10°C. After ageing the reaction mixture for 45 minutes at about -20°C, propargyl bromide (7.31 L, 80% solution in toluene) was added slowly over 190 minutes while maintaining the internal temperature below -10°C. After the addition of the propargyl bromide, the reaction mixture was aged at about -25°C for 1 hour. The acetone was then drained from the bath and the reaction mixture was slowly allowed to warm to ambient temperature overnight. The reaction was complete after overnight age at ambient temperature as evidenced by TLC and GC. To the reaction mixture was added water (24.5 L) and saturated aqueous NaHCO₃ (24.5 L). The solution was transferred to a 170 L extractor and extracted with ethyl acetate (2 x 24.5 L). The combined organic layer was washed with additional water (2 x 24.5 L) and brine (1 x 24.5 L; note: the phase separation was slow with the water washes so additional brine (8.0 L) was used with each wash to help speed up the phase separation). The

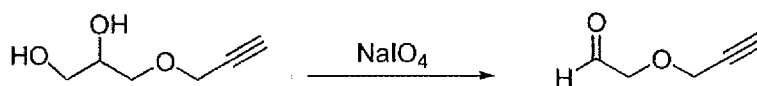
solution was concentrated under vacuum to provide the desired propagylated product as a crude oil. The material was used in the subsequent step without further purification.

Step 2: Deprotection of the solketal



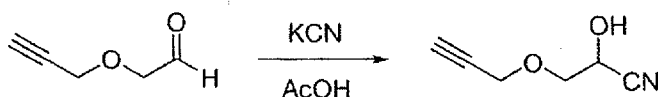
To a 100-L vessel equipped with thermocouple, nitrogen flow, and overhead stirrer was charged the crude propagylated compound of Step 1 (10.7 kg), MTBE (10.7 L), water (32.1 L) and 5.0 N HCl (1.26 L). The reaction was complete after 6 hours age at ambient temperature as evidenced by GC and TLC (30% EtOAc/hexane). After the reaction was complete, additional MTBE (16.1 L) was added for a total of 26.8 L. After a 1 hour age at ambient temperature, the solution was transferred to a 100 L extractor and the layers were separated. The organic layer was extracted with additional water (1 x 32.1 L). The pH of the combined aqueous layer was adjusted from pH = 1.2 to pH = 6.9 using solid K₃PO₄ (1.0 kg). Assay yield via aGC of the desired diol was 6.96 kg (85%).

Step 3: Aldehyde Formation



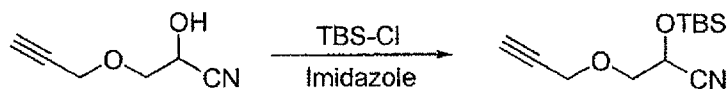
To a 100-L vessel equipped with a thermocouple, nitrogen inlet, cooling bath and overhead stirrer, was charged an aqueous solution (pH ~ 7) of the diol (3.42 kg, 26.3 mol) prepared in Step 2. The solution was cooled to about 10°C and to the cold solution was added NaIO₄ (8.43 kg, 39.4 mol) in four portions. After the addition of NaIO₄, the reaction mixture was slowly warmed to ambient temperature. The reaction was complete after 2 hours at ambient temperature as evidenced by TLC (30% EtOAc/hexane) and GC (< 1 A% of starting diol). Prior to filtration, the slurry was cooled to about 5°C and aged for 1 hour. The slurry was filtered and the cake was rinsed with water (1 x 3.4 L). The resulting solution of the aldehyde was used directly in the next step.

Step 4: Cyanohydrin Formation



To a 100 L vessel equipped with thermocouple, nitrogen inlet, cooling bath, two addition funnels and overhead stirrer, was charged aqueous solution (pH ~ 4) of the aldehyde (2.25 kg, 22.94 mol) of Step 3 and the solution was cooled to about 6°C. To the cold solution was added acetic acid (2.76 L, 48.2 mol) and 8.0 L of aqueous solution of KCN (2.99 kg, 45.9 mol) simultaneously while keeping the internal temperature below 15°C. After the addition of acetic acid and aqueous solution of KCN, the reaction mixture was warmed to ambient temperature and aged. The reaction was complete after 1 hour age at ambient temperature as evidenced by TLC (50% EtOAc/hexane) and GC (1 A% of starting aldehyde). The reaction mixture was cooled to about 10°C and slowly quenched with saturated NaHCO₃ (11.5 L). After the addition, the batch was warmed to ambient temperature and aged for 1 hour. The solution was transferred to a 100 L extractor and extracted with ethyl acetate (2 x 12 L). The combined organic layer was washed with 25% brine (6 x 12 L). The resulting solution of cyanohydrin was used directly in the next step.

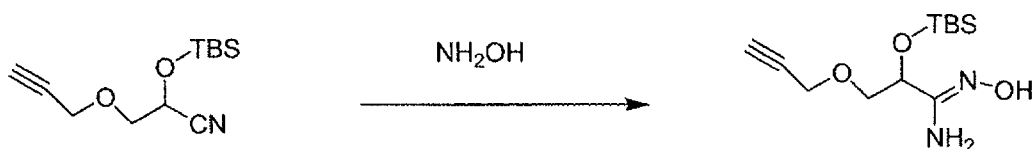
Step 5: Silylation Reaction



In a 100 L vessel equipped with a thermocouple, steam bath and overhead stirrer, the ethyl acetate solution of the cyanohydrin of Step 4 (2.87 kg theoretical amount of cyanohydrin assuming 100% yield in the previous step) was concentrated under vacuum and flushed with additional ethyl acetate (54 L) to a final volume of 30 L. After the concentration, the steam bath was replaced with a cooling bath and nitrogen inlet was attached. The solution was cooled to about 5°C and to the cold solution was added TBS-Cl (3.63 kg, 24.08 mol) in one portion. Then imidazole was added in two portions (with about 8°C exotherm observed). The batch was slowly allowed to warm to ambient temperature overnight. The reaction was complete after overnight age at ambient temperature as evidenced by GC and TLC (30% EtOAc/hexane). The reaction was slowly quenched with water (6.0 L) and transferred to a 100 L extractor. Additional water (9.0 L) for a total of 15.0 L was added followed by ethyl acetate (6.0 L). The layers were separated and the organic layer was washed with saturated Na₂CO₃ (1 x 15 L) and water (2 x 15 L). The resulting desired silyloxy nitrile was obtained in 4.74 kg (85.8%) assay yield as determined by GC.

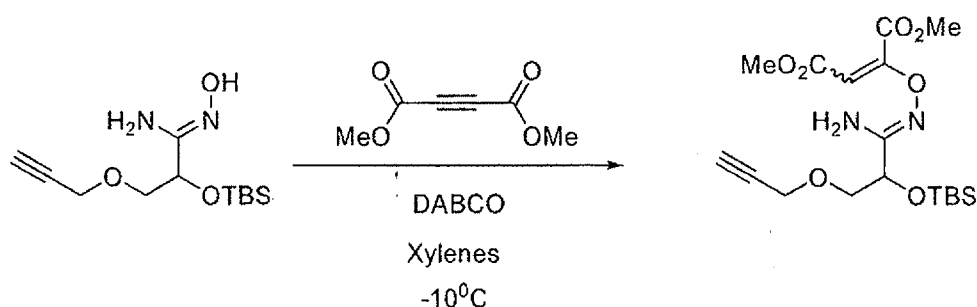
A second batch was done using 2.95 kg of the cyanohydrin to provide the desired silyloxy nitrile in 4.79 kg (86.3 %) assay yield.

Step 6: Amidoxime Preparation



A 100 L flask was equipped with an overhead stirrer, a thermocouple, an inlet line with an in-line filter and a batch concentrator. Silylated hydroxynitrile, as a solution in ethyl acetate from the previous step (37.1 mol; total volume 59.7 liters) was charged in. During concentration, methanol was added (60 L) and the batch was concentrated to approximately 9 L volume (ethyl acetate content ~1.5% by NMR). Methanol (17.8 L) was added. The batch concentrator was removed and replaced with a condenser and nitrogen inlet. A solution of hydroxylamine (50% in water, 2.96 L, 48.3 mol, 1.3 equiv) was added over 1 hour at an initial internal temperature of 18°C. Upon completion of the addition, the reaction temperature increased to 39°C. Stirring was continued for 30 minutes followed by heating for 90 minutes at 50°C. The reaction mixture was transferred into a 170 L extractor containing MTBE (71 L) and water (44 L). Following partition, the organic layer was washed with water twice (44 L each). 1st aqueous loss = 0.29% (pH = 8), 2nd aqueous loss = 0.07% (pH = 7), 3rd aqueous loss = 0.08% (pH = 6). Assay yield of the amidoxime product in the organic layer was 10.05 kg (99%), as determined by HPLC. The solution was used directly in the subsequent reaction.

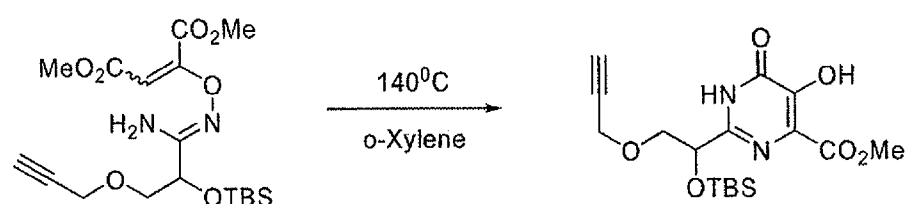
Step 7: DMAD Adduct Formation



To a 100 L vessel equipped with a thermocouple, steam bath and overhead stirrer was charged the solution of amidoxime in MTBE (9.86 kg assay, 36.2 mol), concentrated under vacuum and flushed with additional MTBE (54.0 L) to provide the neat amidoxime product as a liquid. After the concentration, the steam bath was replaced with a cooling bath and nitrogen inlet was attached. To the neat amidoxime was added xylene (29.6 L) and DABCO (41 g, 0.362 mol, 0.01 equiv) and the solution was cooled to about -20°C using acetone/dry ice bath. To the cold solution was added DMAD (5.14 kg) as a solution in xylene (19.7 L) slowly while maintaining the batch temperature below -10°C. After 1 hour at about -10°C, there was 3.6

A% of starting amidoxime remaining so additional DMAD (0.05 eq. = 257 g) was added neat (for a total of 5.40 kg DMAD, 38.0 mol, 1.05 equiv). The reaction was complete after another 1 hour age at about -10°C as evidenced by HPLC. The batch was warmed to about -5°C and slowly quenched with 1% H₃PO₄ (30 L). After 1 hour age, the batch was transferred to a 100 L
 5 extractor, the layers were separated and the organic layer was washed with water (2 x 40 L). The resulting desired DMAD adduct was obtained in 15.0 kg (100%) assay yield with 1:5.2 ratio in favor of the desired isomer. HPLC indicated no detectable product loss in the water washes.

Step 8: Cyclization Reaction

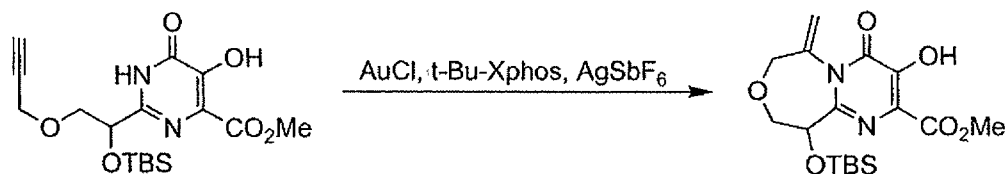


o-Xylene (30 L) was charged to a 100 L vessel equipped with a thermocouple, nitrogen flow, heating mantle, addition funnel, distillation apparatus and overhead stirrer. The o-xylene was heated to 135°C. To the hot o-xylene solution was added the DMAD adduct as a solution in xylene (30 kg solution = 7.5 kg of adduct, 18.09 mol) *via* the addition funnel while
 15 maintaining the internal temperature above 125°C. The reaction was complete after 2 hours age at about 137°C as evidenced by HPLC. The heat was turned off and the batch was allowed to slowly cool to ambient temperature. At about 80°C, Darco KB-G charcoal (2.1 kg, 30 wt %) was added and the cooling continued to ambient temperature overnight. The solution was filtered through Solka Floc and the cake was rinsed with o-xylene (1 x 15 L). The solution was
 20 transferred to a 170 L extractor and to the solution was added water (37.5 L), heptane (37.5 L) and triethylamine (7.6 L, 54.3 mol, 3.0 equiv). The layers were separated and the organic layer was back extracted with water (1 x 22.5 L). The combined aqueous layer was then washed with MTBE (1 x 22.5 L). The aqueous layer (pH = 10.2) was diluted with MTBE (37.5 L) and acidified with 85% phosphoric acid (2.0 L) to pH = 3.9. The layers were separated and the
 25 aqueous layer was back extracted with MTBE (1 x 22.5 L). There was no significant loss in the aqueous layer (<1 %). The organic solution was concentrated under vacuum and flushed with additional MTBE (72.0 L) to final volume of about 22.0 L. The solution was heated to about 53°C to dissolve all the solids and to the hot solution was added heptane (60.0 L) slowly. After the addition of heptane, the slurry was slowly cooled to ambient temperature overnight. Prior to
 30 filtration, the slurry was cooled to about 5°C with ice/water and aged for 1 hour. The slurry was filtered and the cake was slurry washed with 1:3 mixture of MTBE:heptane (1 x 16.0 L) and heptane (1 x 16.0 L). The cake was dried in the filter pot under nitrogen sweep and high vacuum at ambient temperature over the weekend. The resulting desired pyrimidinone was obtained in

3.80 kg (54.9%) with 95.6 wt% and 97.3 LCAP. HPLC indicated approximately 4.2 % product loss in the mother liquor and washes. A second batch was done using 7.5 kg (30 kg solution) of the DMAD adduct to provide the desired pyrimidinone in 4.06 kg (58.7%) with 94.7 wt % and 97.9 LCAP.

5

Step 9: Hydroamination



10

Preparation of the catalyst: In a 5 L 3-necked RB flask with an overhead stirrer were charged AuCl (63.9 g, 0.275 mol) and DCM (2.75 L). To the stirred suspension was added t-Butyl-Xphos (i.e., 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl) (117 g, 0.275 mol) in one portion. The mixture was stirred vigorously for 1 hour to form a catalyst solution.

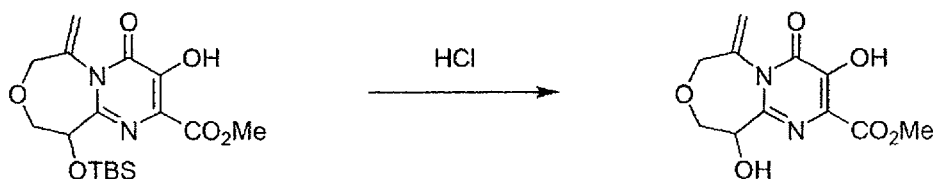
Preparation of Ag salt solution: In an 8 L glass bottle with a magnetic stir bar were charged AgSbF_6 (118 g, 0.343 mol) and DCE (4.3 L). The mixture was stirred for 30 minutes.

15

Reaction: In a 100 L flask equipped with a thermocouple, an overhead stirrer, a steam bath, a condenser with cold water, and nitrogen sweep were charged DCM (63 L) and pyrimidinone (3.66 kg, 3.5 kg assay, 9.15 mol). To the solution were added the catalyst solution (2.75 L, 0.275 mol) and the AgSbF_6 solution (4.3 L, 0.343 mol) subsequently at room temperature. The reaction mixture was heated to 40°C , and aged at 40°C for 5 hours. The reaction was monitored by HPLC to confirm the starting material was completely consumed. After cooling to room temperature, the flask was attached to a batch concentrator. The mixture was concentrated *in vacuo* ($\sim 11^\circ\text{C}$, 22 in Hg). After distillation of ~ 55 L of the solvent mixture, the mixture was solvent-switched to MeOH (total 24 L of MeOH was used, final volume was ~ 14 L). The MeOH solution of the product (40:1 ratio of 7- vs 8-membered rings) was used in the next reaction step as is.

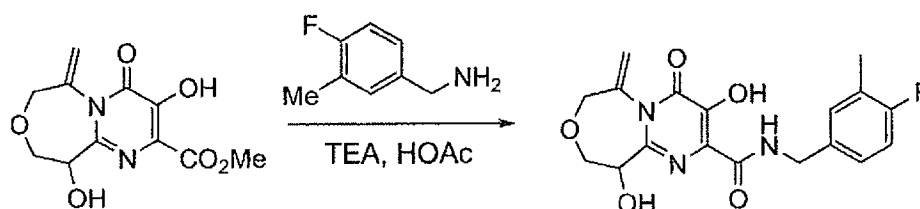
25

Step 10: TBS Deprotection



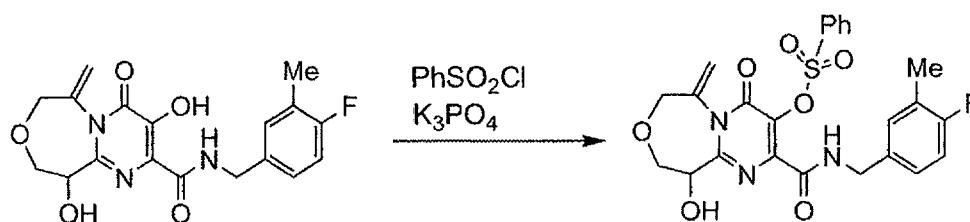
The solution of the starting material (~3.5 kg, ~9.15 mol) in MeOH (~14 L) from the previous reaction was placed in a 50 L RB flask with an overhead stirrer, a thermocouple, a steam bath, and a condenser with cold water. To the mixture was added concentrated HCl (83 mL, 1.01 mol) at room temperature. The mixture was heated to 45°C, and aged at 45°C for 6 hours. In the course of the reaction, the product precipitated out to form a slurry. After 6 hours, the heating was stopped. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was monitored by HPLC to confirm the starting material was consumed (99% conversion). To the mixture was then added IPA (6 L) dropwise. The mixture was aged at room temperature for 3 hours. The solid was filtered, rinsed with MeOH-IPA (3:1, 4 L), then dried with N₂ stream to afford the product (2.29 kg net, 2.20 kg assay, 8.20 mol, 90% isolated yield over 2 steps) as an off-white solid.

Step 11: Amide Formation



In a 30 L RB jacketed cylindrical vessel with an overhead stirrer, a thermocouple, and a condenser with cold water were charged the starting material ester (2.12 kg assay, 7.89 mol), MeOH (11 L), 3-methyl-4-fluorobenzylamine (1.428 kg, 10.26 mol) and TEA (1.198 kg, 11.84 mol) subsequently. The mixture was heated at 55~57°C overnight (~21 hours). The reaction was monitored by HPLC to confirm the starting material was consumed (98% conversion). Then the mixture was filtered hot (~55°C) through in-line filter (pore size 1 µm) to remove precipitates into a 50 L RB flask with an overhead stirrer, a thermocouple and a steam bath. The mixture was heated back to 45°C from 38°C. Then acetic acid (0.904 L) was added dropwise. The mixture was cooled to room temperature, during which time water (9 L) was added dropwise over 1.5 hours to crystallize the product. The mixture was further cooled to room temperature. The solid was filtered, rinsed with MeOH-H₂O (3:2, 7 L), then dried with N₂ stream to afford the amide (2.88 kg net, 2.79 kg assay, 7.43 mol, 94% isolated yield) as an off-white solid.

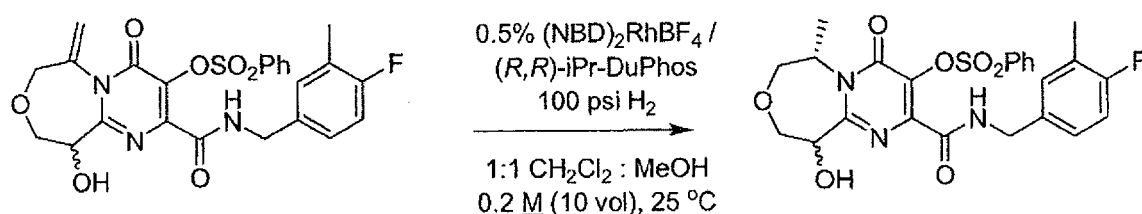
Step 12: Benzenesulfonyl Protection



A 50 L four neck flask was equipped with an overhead stirrer, thermocouple, addition funnel and nitrogen inlet followed by charging with the alcohol substrate (2.698 kg, 6.96 mol). DMF (8.1 L) was added. The resulting suspension was stirred at an internal temperature of 21°C as solid potassium phosphate (4.43 kg, 20.9 mol, 3 equiv) was added over 5 minutes, using a nitrogen tent to maintain the phosphate as an anhydrous solid. The internal temperature rose to 27°C during the addition. The reaction mixture was cooled to -10°C using a dry ice/acetone bath. Upon reaching -10°C, benzenesulfonyl chloride (897 mL) was added dropwise over 1 hour, maintaining an internal temperature of -7°C throughout the addition. After addition was complete, the reaction was stirred for 20 minutes. HPLC analysis shows an LCAP of 92 for the product, 5 for starting material and 1 for bis sulfonylated by product. An additional charge of benzene sulfonyl chloride (44 mL, total of 7.30 mol, 1.05 equiv) was made and stirring continued for 40 minutes. HPLC analysis determined the reaction to be complete. The reaction was transferred into a 100 L extractor containing 48 L of 1 N H₃PO₄ and 10 L of dichloromethane. Additional dichloromethane (14.3 L) was used to complete the transfer from the reaction vessel. After partitioning, the pH of the aqueous phase was 7. The organic layer was washed with water (3×48 L). A 50 L flask was equipped with a thermocouple, an inlet with a 0.45 micron in-line filter; an overhead stirrer and a batch concentrator. The dichloromethane solution was fed into the flask via the filter line and batch concentration was performed until approximately 7 L remained. Methanol (10.8 L) was added and batch concentration continued until approximately 10 L methanol remained. As the solution was stirred, seeding was performed. Stirring was continued for 90 minutes, as a gentle exotherm (maximum temperature = 27°C) occurred and crystallization proceeded. An ice water bath was used to cool the batch to 5°C. The batch was stirred overnight (14 hours) with warming to 12°C. HPLC analysis for mother liquor losses showed 3.3%. The batch was cooled to 5°C with an ice water bath and the batch was filtered. The cake was washed with 3.5 L of cold (5°C) methanol. The mother liquor and cake wash were analyzed for losses (2.1% in mother liquor and 0.64% in cake wash). The cake was dried under a nitrogen tent with vacuum applied for 72 hours. 3.60 kg (94%) was recovered as an off white solid. NMR analysis indicates that a methanol solvate is formed (approximately 0.9 equivalents of methanol are present).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.05 (1H; br s); 2.27 (s, 3H); 3.49 (s, 2.9 methanol solvate); 3.63-3.66 (m, 1H); 3.98-4.06 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.24-4.27 (d, 1H); 4.55 (m, 2H); 4.87-4.92 (m, 1H); 5.57 (s, 1H); 5.93 (s, 1H); 6.94-6.99 (t, 1H J=8.8 Hz); 7.11-7.15 (m, 1H); 7.18-7.20 (d, 1H J=7.2); 7.42 (m, 1H); 7.55-7.59 (t, 2H J=7.9 Hz); 7.68-7.72 (t, 1H J=7.4 Hz); 8.07-8.09 (d, 2H J=7.9 Hz).

Step 13: Asymmetric Hydrogenation

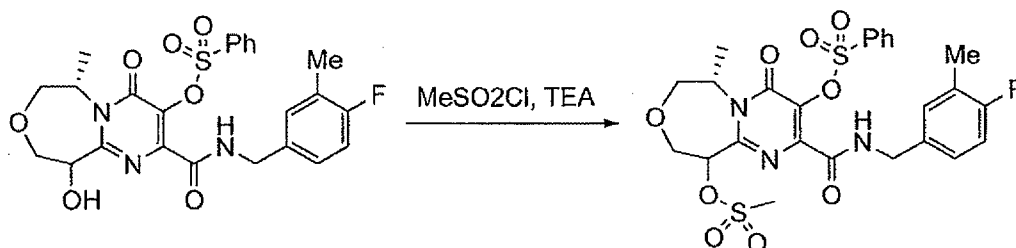


In a nitrogen-purged glovebox with O₂ < 5 ppm, bis(norbornadiene)rhodium (I) tetrafluoroborate (6.24g, 16.68 mmol), (+)-1,2-bis((2*R*, 5*R*)-2,5-diisopropylphospholano)-benzene ((*R,R*)-iPr-DuPhos) (7.33g, 17.52 mmol), and dichloromethane (85 mL) were added to a 250 mL round-bottom flask. The catalyst mixture was stirred for one hour and transferred via cannula to a 150 mL stainless steel vessel followed by 15 mL of dichloromethane rinse. 100 mL of methanol was added to a second 150 mL stainless steel vessel, and the catalyst charge apparatus was sealed and removed from the glovebox.

A solution of the starting material (1.72 kg, 3.34 mol) was prepared in 8.5 L of dichloromethane and then drawn via vacuum into a 10 gallon stirred autoclave. 8.5 L of methanol was charged to the autoclave in a similar manner and the catalyst charge assembly was attached via flexible tubing. The autoclave was inerted with three nitrogen / vacuum purges and the autoclave was placed under partial vacuum. The catalyst solution was drawn into the autoclave followed by the methanol rinse. The autoclave was subjected to three hydrogen purges, thermostatted to 25°C, and pressurized with hydrogen gas to 100 psig. The reaction mixture was agitated at 600 rpm for 18 hr. HPLC analysis confirms >99% conversion to the desired product with 96% ee and ~1:1 dr. The resulting slurry of the product was used directly in the next step.

¹H-NMR of the 1:1 mixture of diastereomers (CDCl₃, 400 MHz): 8.02-8.09 (m, 4H), 7.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.06-7.19 (m, 4H), 6.94 (td, J = 9.2, 4.3 Hz, 2H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.44-4.52 (m, 3H), 4.37 (dd, J = 14.7, 5.8 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 12.5, 3.8 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 14.0, 3.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.59 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 12.1, 8.9 Hz, 1H), 3.15 (br s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

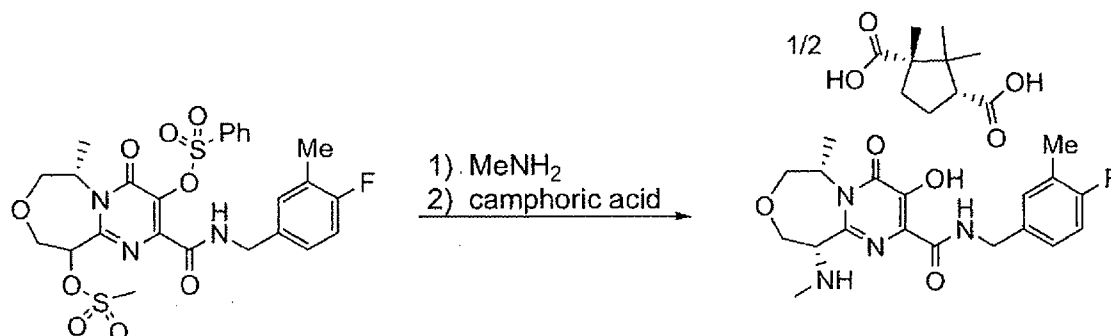
Step 14: Mesylation



The two batches from the preceding hydrogenation step were combined together with ~50 L of dichloromethane (total assay 3.13 kg, 6.05 mol). The resulting clear solution was concentrated in a 100 L round bottom flask using 115 L of 2-methyltetrahydrofuran to reduce the level of MeOH to 4 mol% with respect to the starting material by HNMR. The final volume of the concentrated solution was ~20 L. The solution was cooled in an ice bath to +3°C. A thin suspension formed. TEA (1.26 L, 9.07 mol) was added over ~5 minutes (exotherm from +2 to +4°C). MsCl (0.566 L, 7.26 mol) was added over 1 hour at +10°C. After 1 hour, the reaction was complete, and the mixture was quenched with 2 L of water (exotherm from +5 to +7°C). 1M aqueous H₃PO₄ (9.4 L) was added. The mixture was transferred into a 100 L extractor rinsing with 15.5 L of Me-THF. Additional 22 L of water was added, phases were separated. The organic layer was washed with 31 L of water. The organic layer contained 3.57 kg assay (99%) of the product and was used directly in the next step.

¹H-NMR of the 1:1 mixture of diastereomers (CDCl₃, 400 MHz): 8.49 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 4H), 7.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 4H), 7.04-7.17 (m, 4H), 6.89-6.96 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.08-5.18 (m, 1H), 4.32-4.49 (m, 5H), 4.21 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

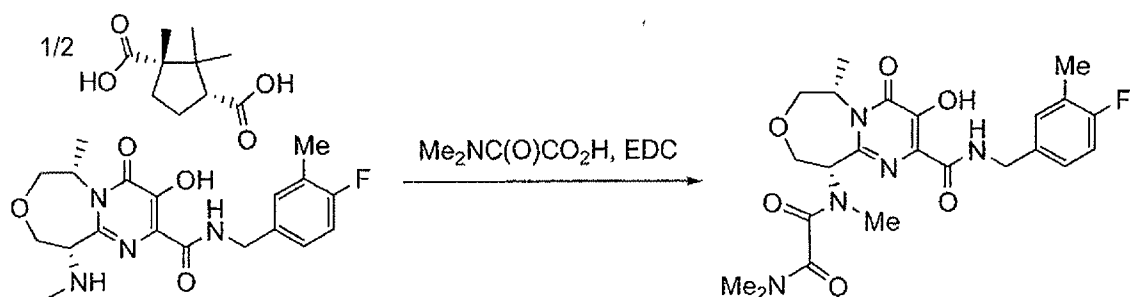
Step 15: Mesylate Displacement



The solution of mesylate from the preceding step (~1:1 dr, 3.45 kg, 5.79 mol) was concentrated in a 75 L RB flask with 35 L of 2-methyltetrahydrofuran to 6.9 L volume. MeOH (24 L) was added (13:1 molar ratio of MeOH/MeTHF by H-NMR). The resulting slurry was cooled to -15°C. A 33% solution of MeNH₂ in EtOH (7.2 L, 57.9 mol) was added below -15°C over 1 hour. The slurry was stirred at -10 to -8°C for 7 hours, then to +14°C for 15 hours. The resulting clear solution was concentrated with 17.2 L of MeOH to ~10 L volume, cooled in ice-water bath and treated with 3.5 L water and 6.9 L MTBE. 1M aqueous H₃PO₄ (23.2 L) was added below +22°C. The mixture was transferred into a 100 L cylindrical vessel and combined with 24 L of MTBE and 4 L of water. The layers were separated and the aqueous phase was re-extracted with 31 L of MTBE. The aqueous phase was combined with 31 L of dichloromethane and neutralized with 4.3 L of 5M aqueous KOH to pH 5-6 (2.04 kg assay or 90% yield of free base in the dichloromethane layer, 98:2 dr). The dichloromethane phase was concentrated in a 75 L flask with 20 L of MeOH to ~13.5 L volume. The resulting fine slurry was filtered to remove 125 g of racemic product and the cake was washed with 2.3 L of MeOH. The filtrate was transferred back into the 75 L flask using 2.3 L of MeOH. A solution of 0.638 kg of (-)-camphoric acid (3.19 mol) in 3.4 L of MeOH was added at 18 to 21°C over 1 hour and the mixture was seeded. Additional 1.1 L of MeOH was added, stirring was continued at +20°C for 3 hours. The suspension was filtered and the cake was washed with 2×7.0 L of 1:1 MeOH/water and dried under nitrogen to provide 2.16 kg of the product (76% yield) as an off-white powder, a 2:1 salt according to HNMR, 99.6:0.4 dr by HPLC, >99.8% ee by chiral HPLC after derivatization as the API.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.88 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.22-5.31 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 14.8, 6.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 14.8, 5.9 Hz, 1H), 4.13-4.22 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 2.87 (t, J = 9.2 Hz, 0.5H), 2.52-2.63 (m, 0.5H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14-2.26 (m, 0.5H), 1.82-1.92 (m, 0.5H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.52-1.60 (m, 0.5H), 1.34 (s, 1.5H), 1.38 (s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H).

Step 16: Final Coupling



61

In a visually clean 50 L cylinder vessel, penultimate salt (1.95 kg, 3.98 mol), DCM (20 L), 0.75 M pH 6.8 potassium phosphate buffer (20 L) were placed. The mixture was stirred for 30 minutes for salt break, then allowed to settle. The organic layer was separated, and back-transferred to the vessel, where the same buffer (20 L) was placed. The mixture was stirred for 10 minutes, and then allowed to settle. The organic layer was separated from the aqueous layer and transferred to a visually clean 4-necked 50 L RB flask with an overhead stirrer and a thermocouple. N,N-dimethyloxamic acid (0.745 kg, 6.36 mol) was added, and stirred for 10 minutes. EDC (1.143 kg, 5.96 mol) was added portionwise to the mixture (internal temperature was kept below ~30 °C) over 10 minutes, followed by the addition of another portion of EDC (0.20 kg, 1.29 mol). After 25 minutes, the reaction mixture was monitored by HPLC to confirm the starting material was consumed (>99% conversion). The mixture was transferred into a visually clean 50 L cylinder vessel, where GMP-water (20 L) was placed. Then the flask was rinsed with DCM (1 L) and GMP-water (1 L). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and then allowed to settle. The organic layer was separated, back-transferred to the vessel, washed with water (20 L) again for 30 minutes, and collected in polyjugs. The next day the organic layer was sucked into a visually clean 50 L RB flask equipped with an overhead stirrer, a batch concentrator, a thermocouple and a steam bath via an in-line filter for concentration. The mixture was concentrated/solvent-switched in vacuo to EtOH (final volume of EtOH, 10 L, total ~12 L). Seed crystals were added at ~45 °C to the mixture. The mixture was cooled to room temperature, and aged at room temperature overnight. The solid was filtered, then washed with EtOH (5 L), and dried with N₂ stream for overnight to afford the desired product (1.796 kg net, 99 wt%, 91% isolated yield) as an off-white solid.

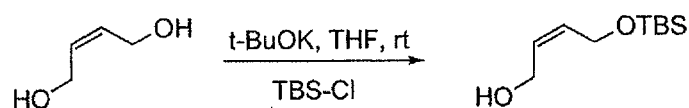
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm): 12.35 (br s, 1 H), 9.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.20-7.16 (m, 1 H), 6.91 (dd, *J* = 9.5, 8.6 Hz 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 4.96-4.91 (m, 1 H), 4.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 4.46 (t, *J* = 11.1 Hz), 4.31 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 4.15 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1 H), 4.04 (dd, 14.1, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 2.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 3 H), 1.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H).

The product was wet milled using an IKA mill to a mean particle size of about 18 microns and a particle size range of from about 0.5 to about 100 microns, as determined using a Microtrac particle size analyzer with laser diffraction technology. The milled product can be employed in biological studies such as the determination of the compounds pharmacokinetics in animals or humans.

EXAMPLE 12

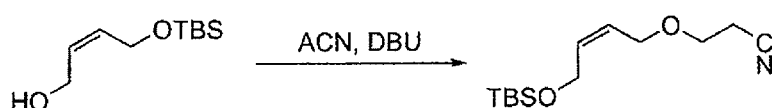
Preparation of Compound 5A

Step 1: TBS ether formation



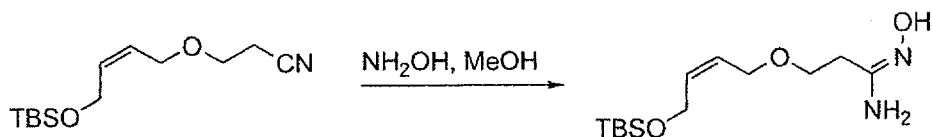
A 75 L 3-necked RB flask was charged with THF (27.5 L) and t-BuOK (95wt%, 6.10 kg, 51.6 moles) at room temperature to give a thick but easily stirred white slurry. *Cis*-2-butene-1,4-diol (4.55 kg, 51.6 moles) was added as neat liquid over 0.5 hour maintaining the temperature below 20°C. The resulting loose slurry was aged at room temperature for 30 minutes and TBS-Cl (7.00 kg, 46.5 moles) dissolved in THF (3.5 L) was added over 0.5 hour keeping the temperature below +30°C. The reaction mixture was aged at room temperature for 1-2 hours and reverse quenched into an extractor containing water (25 L) and MTBE (25 L). The layers were separated, the organic layer was washed with 5% NH₄Cl (18 L) and 5% brine (2x18 L). The MTBE layer was concentrated to dryness (oil) and flushed with heptane (20 L) to afford the TBS ether as a crude oil [>10 kg, containing about 12 A% (=area percent via GC) bis-OTBS] which was used without further purification in the next step.

Step 2: Acrylonitrile addition



A 50 L 3-necked RB flask was charged with mono-TBS alcohol (9.187 kg, 45.4 moles), acrylonitrile (68.1 moles, 4.46 L) and DBU (0.684 L, 4.54 moles) at room temperature and the reaction mixture heated to +60°C for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with MTBE (25 L), transferred into a 100 L extractor and washed with 5% aqueous KH₂PO₄ (20 L). The layers were separated, the organics washed with water (2x18 L) and concentrated. The solution was solvent switched to MeOH to afford the coupled nitrile (10.5 kg by assay) as a solution in MeOH (30 L total volume), which was used as is in the next step.

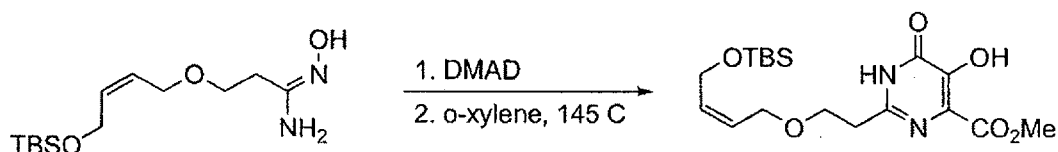
Step 3: Amidoxime formation



A 75 L 3-necked RB flask was charged with a solution of the coupled nitrile of Step 2 (10.42 kg, 40.8 moles in 30 L of MeOH). Hydroxylamine (50% aqueous, 2.75 L, 44.9 moles) was added at room temperature in one portion and the resulting solution heated to +60°C

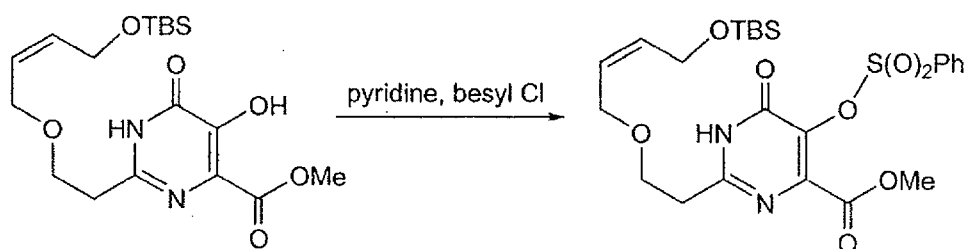
for 6 hours (circa 99.8 A% conversion). The reaction mixture was cooled to room temperature, transferred into an extractor containing MTBE (35 L) and water (35 L). The layers were separated (pH~9) and the organic phase washed with 5% brine (2x18 L). The aqueous portion was back extracted with MTBE (15 L). The combined organic layers were concentrated to an oil and solvent switched to methanol (circa 3 L/kg solution) to afford a solution of the amidoxime which was used as is in the next step.

Steps 4 and 5: Pyrimidinone formation



A 75 L 3-necked RB flask was charged with amidoxime solution of Step 3 (10.95 kg, 38 moles in 27 L of MeOH). The reaction mixture was cooled to -20°C and DMAD (4.67 L, 38 moles) added over 45 minutes keeping the temperature below +5°C. The reaction mixture was concentrated and solvent switched to o-xylene to make a 50 wt% solution. A 100 L 3-necked RB flask was charged with o-xylene (55 L) and heated to 143-145°C (gentle reflux). DMAD adduct in xylene (7.4 kg assay, circa 50 wt% o-xylene solution) was added over 2 hours to the hot o-xylene solution. The reaction mixture was aged 3 additional hours at the end of the addition, allowed to cool slightly to about +130°C and o-xylene (15 L) distilled under partial reduced pressure (internal temp circa 120-130°C). The reaction mixture was allowed to cool to room temperature to give a slurry of crystallized pyrimidinone. The slurry was aged overnight at room temperature. Heptane (circa 45 L) was added over 2 hours and then aged for 2 hours. The slurry was filtered and the cake washed with 1/1 toluene/heptane (15 L) and then with heptane (10 L). The cake was dried under vacuum and a stream of nitrogen for 3 days at room temperature to give the TBS-pyrimidinone (3.75 kg, >97 A%, 85 wt%, 47% yield).

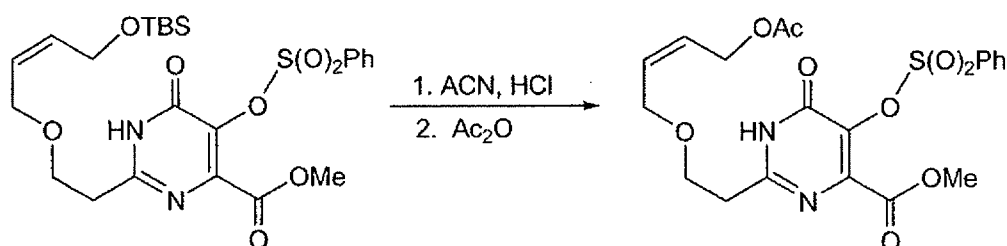
Step 6: Besylation



TBS pyrimidinone prepared as described in Steps 4 and 5 (7.2 kg, ~85 wt%) was charged to a 100 L RB flask. Pyridine (10.5 kg) was added at room temperature, followed by the

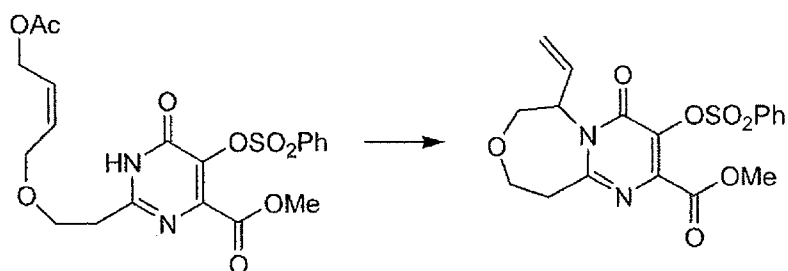
addition of benzenesulfonyl chloride (3.70 kg) over 30 minutes while maintaining the temperature at 25-30°C. The solution was stirred at 25-30°C for 2 hours. The batch was cooled to 20°C and methanol (21 L) added followed by water (17.5 L). The slurry was stirred at 28-30°C for 30 minutes. Water (17.5 L) was added at 20-25°C. The slurry was aged 30 minutes. Slurry was filtered and cake washed with MeOH/water (3:5 v/v, 30 L). The cake was dried in a nitrogen stream on the filter pot overnight to give the TBS besylate (10.3 kg, 71wt%, 88% yield).

Step 7: De-TBS and acetate-besylate formation



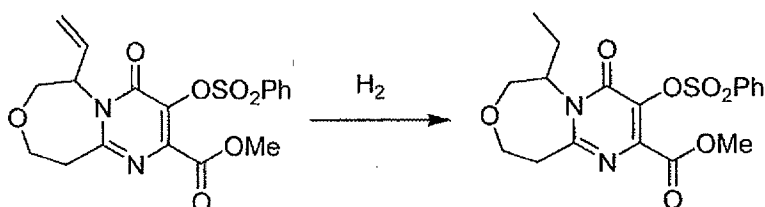
TBS besylate of Step 6 (9.9 kg, 71wt%) was charged to a 50 L RB and acetonitrile (18 L) added. Conc-HCl (95 mL) was added and the solution stirred at 15-18°C for 1 hour. The mixture was washed with heptane (2 x 9 L). The acetonitrile layer was charged to a 72 L RB and pyridine (190 mL) added. The solution was concentrated to approximately 15 L and flushed with acetonitrile (18 L). Acetic anhydride (4.5 kg) was added and the solution warmed to 75°C for 3 hours. IPA (30 L) was added and the batch concentrated under reduced pressure (50°C) to remove approximately 20 L solvent. IPA was added to obtain final volume of 55 L at 50°C. The solution was treated with DARCO-G60 (activated carbon, 900 g), stirred at 50°C for 1 hour and filtered warm through a small solka-floc pad into a 100 L RB. The cake was washed with IPA (10 L) at 50°C. The combined filtrates were stirred, cooled to 30°C and seeded with product (1 g). The slurry was allowed to cool to 20°C over 1 hour and then cooled to 2°C and aged 1 hour. The slurry was filtered and washed with IPA (10 L) and heptane (10 L). The cake was dried to give the acetate-besylate (5.2 kg, >98wt%, 86% yield)

Step 8: Intramolecular allylation



A solution of the acetate besylate of Step 7 (2.50 kg) and tetrabutylammonium bromide (173 g) in DCM (20 L) was degassed with nitrogen. Degassed DCM (6.8 L) was added to a mixture of Pd₂dba₃ (37 g) and (R,R)-Naphthyl Trost ligand (1R,2R)-(+)-1,2-Diaminocyclohexane-N,N'-bis(2-diphenylphosphino-1-naphthoyl, CAS Registry No. 174810-09-4) (134 g). After stirring for 10 minutes, the catalyst solution was transferred to the stirred reaction vessel. The reaction mixture was aged for about 8 hours with periodic sampling to determine the end of reaction. Solid Pd(OAc)₂ (60 g) was added to quench the reaction. The resultant solution of allylated product was carried forward to the next step. Two batches were run at the same scale.

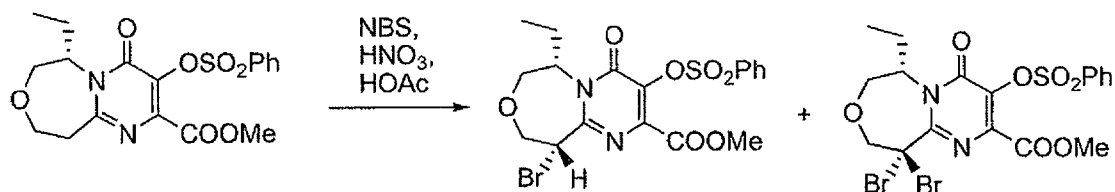
Step 9: Hydrogenation



5% Pd (S)/C (828 g) was added to the DCM solution of allylated product of Step 8 (2.03 kg, assuming 100% yield). The slurry was charged to a 10 gallon stirred autoclave. The reaction vessel was pressurized with hydrogen to 45 psi and heated at 30°C until hydrogen uptake showed complete conversion. This was repeated on a second batch.

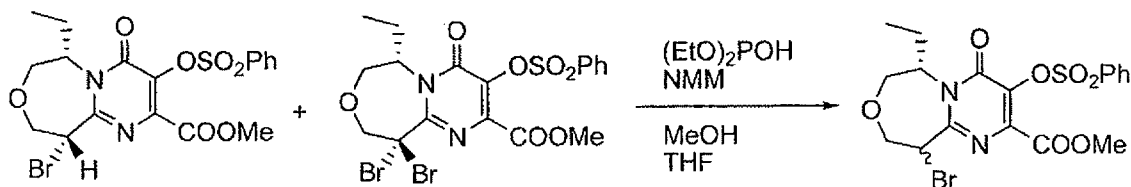
The two hydrogenation batches were combined, MTBE (2.5 L) was added and the mixture was then stirred with MgSO₄ (0.8 kg) and K₂HPO₄ (0.8 kg) for 30 minutes. The mixture was filtered through silica (6 kg). The silica pad was washed with 9:1 DCM/MTBE (25 L). The combined filtrates were concentrated and solvent switched to isopropyl acetate (circa 13 L). The mixture was cooled to 22°C over 1 hour. The resulting slurry was filtered on a pad of silica (0.25 kg) and the filter cake of racemate was washed with iPrOAc (4 L) to give on drying the racemic ethyl oxepanopyrimidinone (0.17 kg, 10-20% ee). The filtrates were concentrated and solvent switched to IPA (13 L). The mixture was treated with Darco G60 (0.3 kg) at 80°C for 1 hour. The mixture was filtered hot through a pad of Solkafloc, and washed with hot IPA (4 L) and acetone (1.3 L). The combined filtrates were solvent switched to IPA at 60-80°C and cooled to 23°C over 3 hours. The slurry was cooled to 10°C over 2 hours and filtered. The cake was washed with IPA (3 L) at 10°C. The cake was dried under nitrogen stream to give the ethyl oxepanopyrimidinone (3.186 kg, 95wt% purity).

Step 10: Bromination



Ethyl oxepanopyrimidinone of Step 10 (4.08 kg, 10mol) was suspended in acetic acid (30 L) in a 100 L 4-neck RB flask. NBS (5.3 kg, 30mol) was added followed by concentrated nitric acid (3 L). The mixture was warmed to 75°C over 30 minutes and the resulting homogenous orange mixture was maintained at 72-80°C for 3 hours. A small amount of bromine vapor evolved during the reaction. The mixture was concentrated under vacuum (50 Torr at 50°C) to remove 5 L orange distillate, leaving a pale yellow residual solution. The mixture was cooled to 20°C, DCM (15 L) and water (20 L) were added. The organic layer was separated and the aqueous phase back-extracted with DCM (5 L). The combined organic phases were washed with water (20 L) and 1.67M aqueous K₂HPO₄ (30 L). The combined DCM extracts were dried over MgSO₄ (100 g), filtered and concentrated. The residue was solvent switched to circa 10 L THF with a 4:3 mixture of di-bromo/mono-bromo products, which was used directly in the next step.

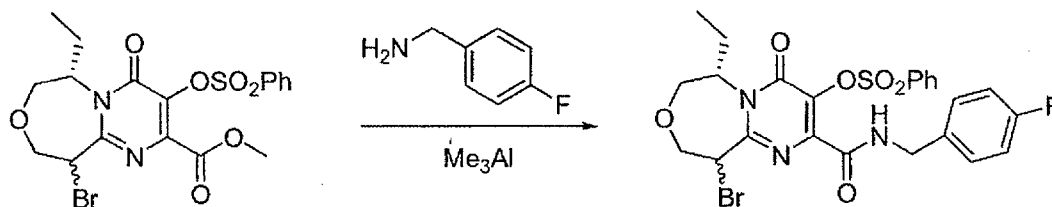
Step 11: Mono-bromide formation



To the circa 4:3 mixture of di-bromo/mono-bromo oxepanopyrimidinones (4.8 kg) from the previous step was added MeOH (20L), NMM (708 g, 7 mol) and diethyl phosphite (967 g, 7 mol). The mixture was stirred for 1 hour at 25-40°C. Water (20 L) was added drop-wise over 2 hours while the mixture was gradually cooled to 10°C. The resulting slurry was filtered and the filter cake was washed with 1:1 MeOH/water (10 L) and dried to provide the diastereomeric mixture of syn/anti-monobromides. Syn monobromide: ¹H NMR (CD₃CN 400 MHz) 7.94 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 5.33 (dd, 1H, J=2.7, 1.6), 4.88 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H, J=14.3, 3.4), 4.14 (dd, 1H, J=14.3, 2.9), 4.07 (dd, 1H, J=14.3, 1.6), 3.73 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.87 (t, 2H, J=14.9); Anti monobromide ¹H NMR (CD₃CN 400 MHz) 7.94 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 5.47 (dd, 1H, J=10.0, 2.8), 5.03 (m, 1H),

4.36 (dd, 1H, J=12.4, 2.8), 4.07 (dd, 1H, J=14.0, 4.3), 3.82 (dd, 1H, J=12.4, 10.0), 3.74 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 0.85 (t, 2H, J=14.9).

Step 12: Amidation

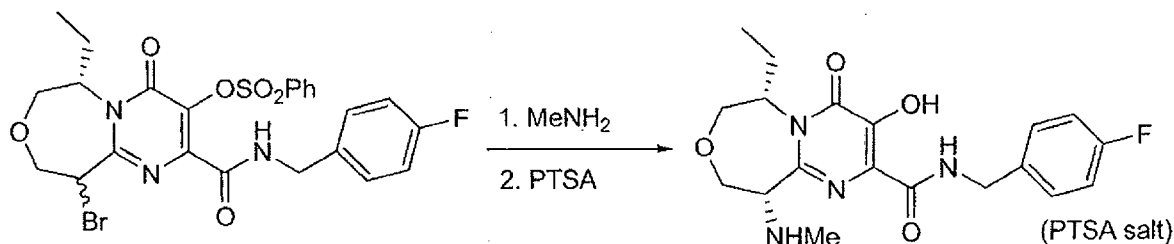


DCM (10.5 L) was charged a 50 L round bottom flask. 4-Fluorobenzylamine (578 g, 4.62 Mol) was added and the slightly yellow solution degassed with N₂ for approximately 60 minutes. Me₃Al (2M in hexanes, 2.3 L, 4.62 Mol) was added slowly to the benzylamine solution over 60 minutes. The solution was aged at room temperature for 75 minutes. The bromide product of Step 11 (1.5 kg, 3.08 mol) dissolved in DCM (6 L) was added to the amine-Al complex solution over 20 minutes. The slight exotherm was controlled with an ice bath. The reaction mixture was aged at room temperature for 60 minutes. On complete reaction the mixture was pumped into a 50 L cylindrical vessel containing 1N HCl (15 L) at 10°C. The relatively large exotherm and rapid gas evolution was controlled by the slow addition of the mixture to the aqueous HCl. The organics were washed with 1N HCl (2 x 15 L), saturated NaHCO₃ (15 L) and saturated brine (15 L) at room temperature. The organic layer containing the amide product (1.69 kg by HPLC assay, 95%) was concentrated and solvent switched to methanol. The final volume of the MeOH solution was approximately 25 L and the solution of the amide was used in next step without further purification.

LCMS: (M+H)⁺ = 582.0.

Two batches were run at the same scale.

Step 13: Methylamine displacement

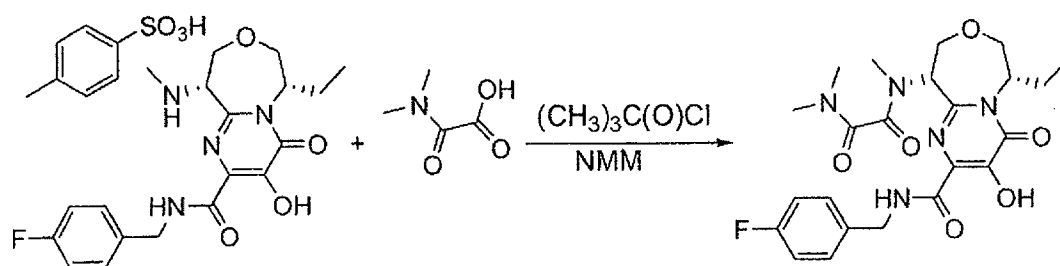


A 100 L cylindrical vessel equipped with cooling jacket, overhead stirrer, temperature probe, was charged with the starting material solution in methanol (2.80 kg by HPLC). The batch volume was 28 L. The batch was cooled to 5 °C. Methylamine solution

(33% wt, 8 M, 3.15 L) in ethanol was added over 15 minutes. Slight exotherm was observed and the batch temperature went to 11°C. After aging for 30 minutes, the batch was warmed to 20 °C over 1 hr. Separately a 1 M solution of PTSA was prepared by mixing *p*-TSA monohydrate (3.67 Kg) and 16 L water. This solution was charged into the batch 4 hours after methylamine addition. The batch temperature went to 28°C due to exotherm. The batch was seeded. After stirring for 3.5 hours, a thick slurry was formed. Water (45 L) was added to the batch over 45 minutes. The batch was aged at 20°C overnight (9 hours). The solid product was collected by filtration and the wet cake was washed with 2/1 water/MeOH (3 x 5 L) and water (10 L). The wet cake was dried on the filter pot with nitrogen flow overnight then in 35-40°C vacuum oven with nitrogen flow for 3 days. The crude product was slurried in ethyl acetate (27 L), agitated for 2 hours and filtered. The wet cake was washed with ethyl acetate (13 L) and then dried on filter pot with nitrogen flow and vacuum suction overnight to give amine *p*-TSA salt (2.15 kg, 79%). The diastereomeric excess was 97:3 in the displacement reaction and was 98.5/1.5 after isolation as the tosylate. LC-MS M+1 391

NMR data: ¹H NMR (500.1 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.97 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J* = 12.9, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Step 14: Acylation



A 50L flask was charged with dimethyloxamic acid (0.64 kg), DCM (16 L), and NMM (1.12 kg). The mixture was cooled to 15°C. Pivaloyl chloride (0.62 kg) was added and aged 2 hours at room temperature. Amine PTSA salt of Step 13 (2.01 kg) was added in one portion and aged 2 hours. The mixture was quenched with water (12 L) and 5M HCl (0.21 L). The lower organic layer was separated and washed with water (2 x 12 L). The solution was concentrated to low volume and IPA (8 L) added. The solution was heated to 55-60°C, seeded (24 g Compound 5A, crystalline Form II), solvent switch continued at 55-60°C by adding IPA to maintain the volume at approximately 10 L. The slurry was aged at 55-60°C for 4.5 hours, cooled to room temperature and filtered. The cake was washed with IPA/heptane (2 x 8L) and heptane (2 x 4.5 L) and dried *in vacuo* at room temperature to afford the title compound as a white

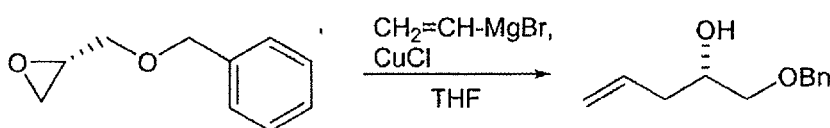
crystalline solid (1.6 kg, >98wt% purity, 91% yield). LCMS: (M+H)⁺ 490.1; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 12.32 (br.s, 1 H); 9.63 (t, J = 6.1 Hz, 1 H); 7.40 (m, 2 H); 6.98 (m, 2 H); 5.85 (br s, 1 H); 4.64 (m, 1 H); 4.56 (d, J = 6.5 Hz, 2 H); 4.45 (t, J = 10.4 Hz, 1 H); 4.22 (d, J = 3.1 Hz, 2 H); 4.15 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1 H); 3.09 (s, 3 H); 3.04 (s, 3 H); 2.87 (s, 3 H); 2.08 (m, 1 H); 1.85 (m, 1 H); 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

The title product was dry milled using a pin mill to a mean particle size of about 23 microns and a particle size range of from about 0.9 to about 160 microns, as determined using a Microtrac particle size analyzer with laser diffraction technology. The milled product can be employed in biological studies such as the determination of the compounds pharmacokinetics in animals or humans.

EXAMPLE 13

Preparation of Compound 6A

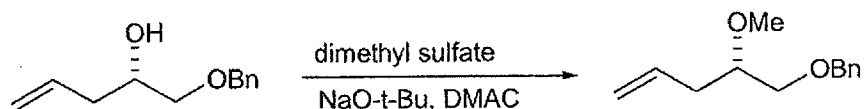
Step 1: Preparation of the vinyl alcohol



To a 400 L hastalloy vessel was charged vinyl magnesium chloride 1M in THF (372 kg). The vinyl magnesium chloride was transferred through a filter to a glass-lined vessel. The reagent was cooled to -10°C, and then copper(I) chloride was added (4.82 kg) under a nitrogen atmosphere.

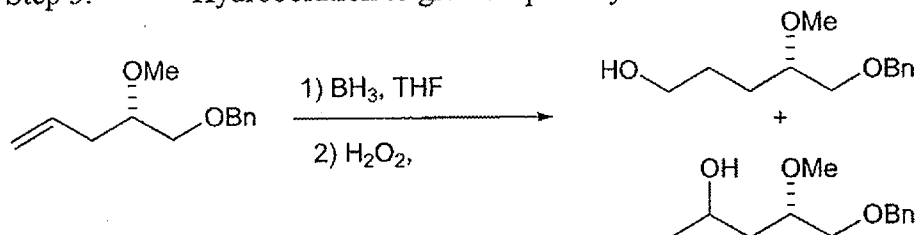
(S)-(+)-Benzyl glycidal ether (40 kg) was charged to a glass-lined vessel, followed by THF (177.8 kg), and the solution cooled to 0°C. This solution was added to the vinyl magnesium chloride over a period of 3 hours while maintaining the reaction temperature below 0°C. The mixture was aged for ten minutes at which point HPLC indicated the reaction was complete. The reaction mixture was then quenched by adding methanol (19.5 kg) over a period of 2 hours while maintaining the temperature below 25°C and concurrently controlling ethylene emissions. After the methanol quench, 2N HCl (412 kg) was added over a period of 45 minutes, and the batch was then stirred at room temperature overnight. The aqueous and organic layers were then separated, the aqueous layer was back-extracted with MTBE (148 kg), and the combined organics were washed sequentially with 1N HCl (98 kg), water (50 kg), Na₂S₂O₃ (10% in 100 kg water), and water (200 kg). The batch was then concentrated to a volume of 80 L, and then DMAC added (83 kg), followed by heptane (800 L), and the solution was distilled to about 170 L to afford a solution of the alcohol (150 L total; 44.86 kg assay; 96% yield).

Step 2: Methylation



The DMAC solution of the alcohol of Step 1 plus a DMAC rinse (50 kg) were charged to a glass-lined vessel, and the solution was cooled to 0°C. Sodium tert-butoxide (32.3 kg) was charged in six portions, and the mixture was aged for 15 minutes, and then re-cooled to 0°C. Dimethyl sulfate (40.9 kg) was then added over 40 minutes while maintaining an internal temperature of less than 25°C. The reaction mixture was then aged for 30 minutes at 20 °C. 2N HCl (145 kg water and 34.2 kg conc. HCl) was then added to the reaction mixture, over 30 minutes, followed by MTBE (133.2 kg). The lower aqueous acidic layer was removed and the organic washed with 5 wt% solution of LiCl twice (200 L followed by 150L), followed by water (150 kg). The organic was concentrated to 50-60 L while maintaining the internal temperature at less than 35°C. Heptane (200 L) was then charged and concentrated to 50-60 L while maintaining internal temperature at less than 35°C. The concentrated solution was diluted with heptane (140 L) and filtered to a clean, plastic-lined steel drum (227 L total; 47.02 kg assay; 96% assay yield and KF 79ppm).

Step 3: Hydroboration to give the primary alcohol

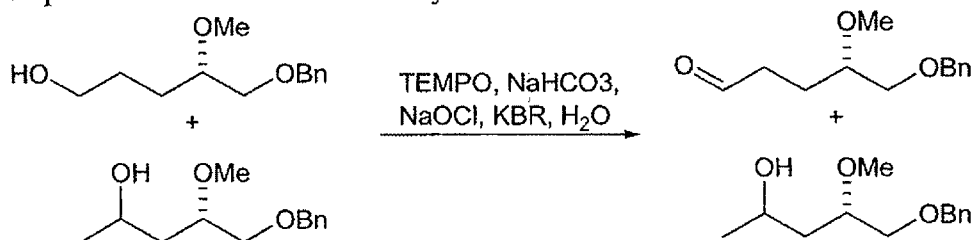


The methyl ether of Step 2 (23.5 kg, in heptane 29.5 wt.%) was charged to a glass-lined steel vessel under insert gas. The solution was cooled to 0°C, and then 1M borane in THF (51.2 kg) was charged over a period of 30 minutes while maintaining the temperature at less than 20°C. The mixture was then aged for 15 minutes, after which HPLC confirmed complete reaction. The reaction was quenched by carefully adding 2M NaOH (61.4 kg) over 20 minutes while maintaining the temperature at less than 20°C. The batch was re-cooled to 0°C, and the reactor headspace purged to remove any residual H₂.

Once the quench was complete, H₂O₂ (11.63 kg) was charged over 50 minutes while maintaining the temperature at less than 20 °C, followed by a 1 hour age. The batch was re-cooled to 0 °C, and the reaction quenched by adding 10% Na₂S₂O₃ (94 kg) over a period of 1 hour while maintaining the temperature at less than 20 °C. The headspace was again purged, to remove any traces of oxygen.

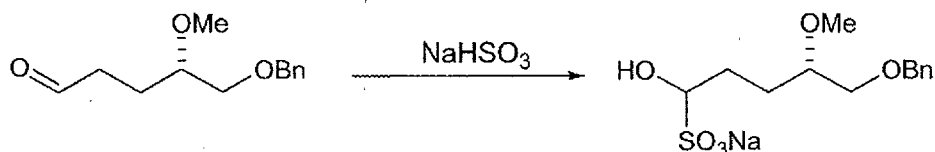
The biphasic mixture was allowed to settle, and the lower organic phase removed. The aqueous phase was back-extracted twice with MTBE (89.4 kg). The combined organics were concentrated to a volume of 50 L. Heptane (100 kg) was added to the concentrated organics and the batch re-distilled to 50 L. DCM was added (67.5 kg), and the batch was
 5 dropped to a clean plastic-lined drum. The vessel was rinsed with DCM (67.5 kg), to give a final DCM:heptane solution of the product (169.8 kg; 23.41 kg product, 91%).

Step 4: Oxidation to aldehyde



NaHCO₃ (3.07 kg) and KBr (1.86 kg) were charged to a glass-lined steel vessel. After purging the vessel with N₂, water (70 kg) was added. The alcohol in DCM:heptane of Step 3 (169.8 kg, 13.79 wt%) was charged through a filter into the vessel, the mixture was cooled to 0°C. TEMPO (0.49 kg) was then added, followed by the addition Na hypochlorite (95 kg) over a period of 1 hour while maintaining the temperature at less than 20°C. HPLC indicated that the
 15 reaction was not complete after a 10 minute age, and additional Na hypochlorite (20 kg) was added to complete the reaction. The reaction was quenched by the addition of 10% aqueous solution of Na₂S₂O₃ (51.5 kg), which was added over a period of 20 minutes while maintaining the temperature at less than 20°C. The lower organic phase containing product was removed and the aqueous layer extracted with MTBE (58.4 kg). The combined organic streams were charged
 20 to a clean plastic-lined steel drum (22.04 kg of product, as a solution in MTBE/DCM; 9.87wt%, 95%).

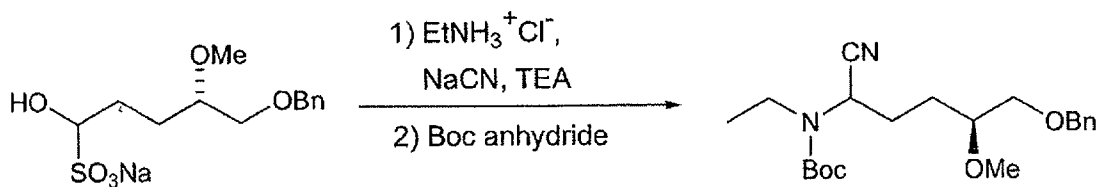
Step 5: Preparation of the bisulfite adduct



Sodium metabisulfite (11.9 kg) and water (55.1 kg) were charged to a glass-lined steel vessel, followed by the addition of the aldehyde of Step 4 (223.4 kg, 9.87 wt%), and the mixture was then warmed to 28°C. After a ten minute age, HPLC confirmed formation of the bisulfite adduct. The biphasic mixture was allowed to separate, and the aqueous layer containing product was removed. The organic layer was washed with water (55.2 kg), and the two aqueous

phases were then combined, and washed with MTBE (55.1 kg). The aqueous layer was placed in a clean plastic-lined steel drum (31.2 kg of bisulfite adduct in water; 21.75 wt%).

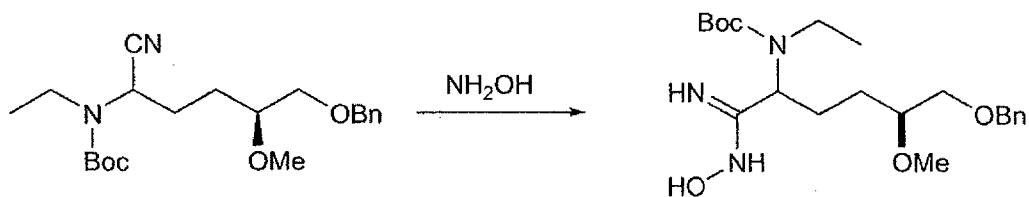
Step 6: BOC-protected Strecker adduct prep



10 Ethylamine·HCl (11.69 kg) and NaCN (7.03 kg) were charged to a 400 L glass-lined steel vessel equipped with a scrubber containing 1% NaOCl and 1M NaOH (250 L). The vessel was re-inerted using a vacuum/N₂ cycle, after which water (106.1 kg) added, followed by methanol (74.04 kg). The solution was stirred for 5 minutes, and then the bisulfite adduct solution in water of Step 5 (143.4 kg, 21.75 wt%) was charged. TEA (29.22 kg) was then charged over a period of 15 minutes while maintaining the temperature at less than 30°C. The mixture was then aged for a total of 3 hours. HPLC indicated incomplete reaction, so additional NaCN (0.703 kg, 0.15 equiv.) and ethylamine·HCl (1.17 kg, 0.15 equiv.) were charged, followed by TEA (2.9 kg, 0.3 equiv.). MTBE (69.4 kg) was then added to the reaction mixture. The aqueous phase containing cyanide residues was cut away, and the organic phase was then washed with 5% NaHCO₃ solution (93.6 kg).

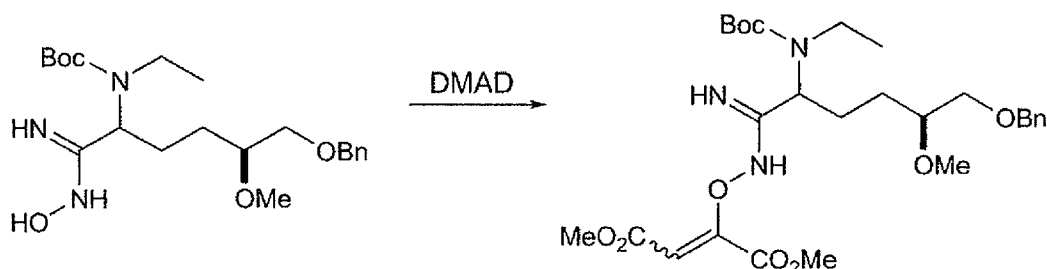
20 Boc anhydride (22.95 kg) was charged to a glass-lined steel vessel pre-warmed to 30°C. After vacuum/N₂ cycle on the vessel, the BOC anhydride was dissolved in MTBE (46.24 kg), the resulting solution was cooled to 25°C, and the cooled solution added to the Strecker adduct solution over a period of 10 minutes. The batch was then aged for a total of 48 hours at 25°C. HPLC indicated incomplete reaction, so a further charge of BOC-anhydride (13.72 kg, 1.3 equiv.) was made, the mixture stirred at 25°C for 16 hours, and then the batch warmed to 50°C for 5 hours. 10% NaHCO₃ solution (93.6 kg) was then added. The aqueous phase was removed, and the organics were concentrated to a volume of 63 L. Methanol (123.4 kg) was added and the batch concentrated to 63 L. Methanol (123.4 kg) was added and the solution was placed in a clean, plastic-lined steel drum (30.6 kg of BOC Strecker adduct formed as a solution in methanol; 27.8 wt%, 90%).

Step 7: Amidoxime formation



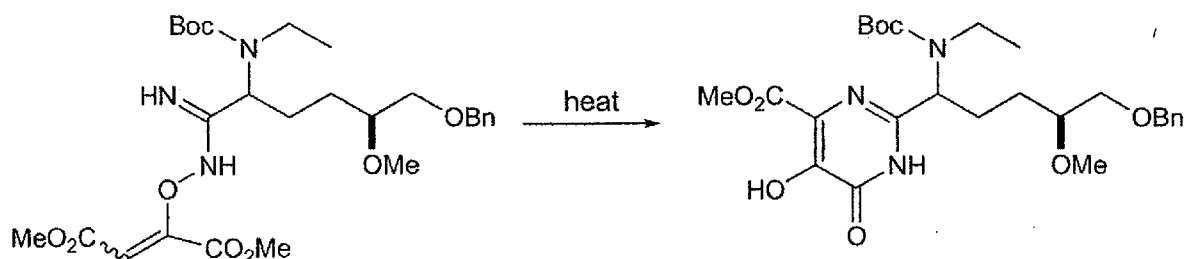
The methanol solution of the nitrile of Step 6 (30.6 kg, 110 kg at 27.7 wt%), MeOH (47 kg) and water (30 kg) were charged to a glass-lined vessel and the mixture was stirred at 25°C. Hydroxylamine (10.7 kg) was added to the reaction mixture over 30 minutes while maintaining the temperature of the batch at 40°C or less. The resulting stirred solution was heated to 50°C, and aged at this temperature for 14 hours. The reaction mixture was then cooled to 25 °C, and MTBE (89 kg) was added. Aqueous AcOH (9.7 kg in 150 kg water) was added, and the reaction mixture stirred for 15 minutes. The aqueous layer was removed, followed by the organic. The aqueous layer was back extracted twice with MTBE (57 kg, then 77 kg). The combined organic extracts were analysed for residual hydroxylamine content. The batch was concentrated, using partial vacuum, to a volume of ~200 L. The MTBE solution of the amidoxime was stored in a plastic lined steel drum under nitrogen at 5°C for later use.

Step 8: DMAD adduct formation



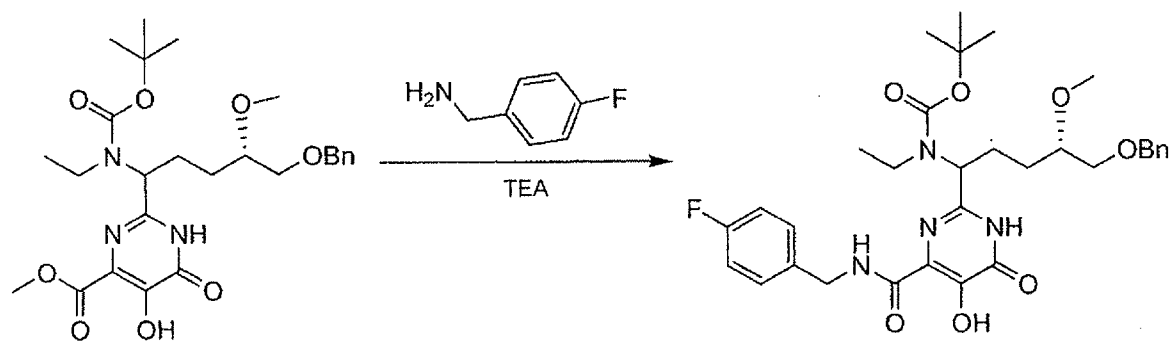
The solution of the amidoxime in MTBE of Step 7 was charged to a glass-lined vessel, followed by the addition of MeOH (26 kg). The resulting solution was cooled to 0°C, then DMAD (12.12 kg) was added over 15 minutes while maintaining the temperature at 10°C or less. The solution was warmed to 20°C, and aged at this temperature for 16 hours. Aqueous NaHCO₃ (6.6 kg in 132 kg water) was added to the batch and stirred for 15 minutes. The aqueous layer was removed, and the organic layer washed with water (60 kg). The batch was concentrated, using partial vacuum, to a volume of approximately 80 L. Toluene (173 kg) was added to the batch, and concentrated using partial vacuum to a volume of approximately 190 L. This afforded a 24.3 wt% solution of the DMAD adduct (159.4 kg total; 38.74 kg assay; 87% yield over 2 steps), which was stored in a plastic lined steel drum under nitrogen at 5°C for later use.

Step 9: Pyrimidinone Formation



The DMAD adduct solution in toluene of Step 8 (158.6 kg, 24.46 wt%) was transferred over a period of 2 hours to a glass-lined steel vessel containing refluxing xylenes (137.6 kg, 160 L) at approximately 140°C. The toluene and MeOH were allowed to distil-out as during the transfer of the adduct. A second charge of xylenes (86 kg, 100 L) was charged to the vessel, and distillation continued until a final volume of 260 L was achieved. The batch was cooled to 25°C over a period of seven hours, after which HPLC indicated complete reaction. The reaction stream was filtered, and washed with xylenes (2 x 17.2 kg) to afford a 15.67 wt% solution of the pyrimidinone (148.7 kg total; 15.7 WT.%, 23.3 kg assay; 66%), which was stored in a plastic lined steel drum under nitrogen at 5°C for later use.

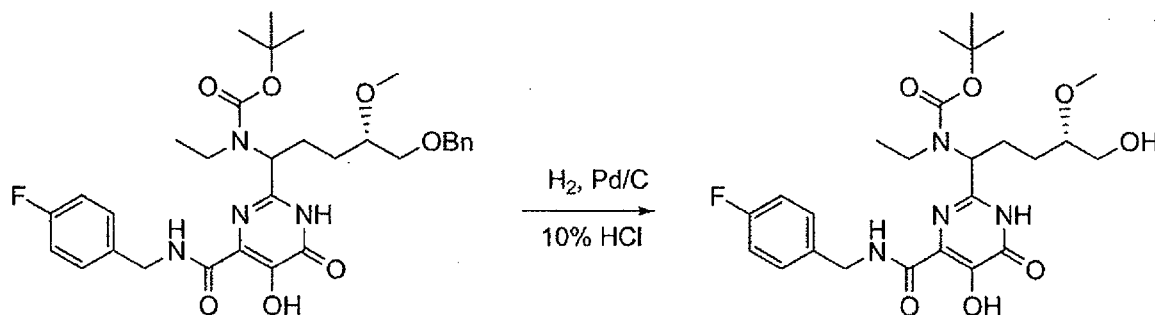
Step 10: Amide formation



The xylene solution of the pyrimidinone methyl ester of Step 9 (23.3 kg as a 15.7 wt% solution in xylenes; 148.7 kg) was charged to a glass-lined vessel equipped with a scrubber containing 1N HCl (200 L). The xylene solution was then concentrated via distillation to a final volume of 50 L (2.15 vol). Methanol (184.5 kg) was then charged to the vessel, followed by TEA (9.08 kg) and 4-fluorobenzylamine (7.5 kg). The vessel contents were heated to 63°C, and aged at that temperature for a period of 16 hours. The batch was cooled to less than 40°C, and additional 4-fluorobenzylamine (4.88 kg, 0.5 eq) was charged. The batch was left at 62°C for a further 16 hours, then cooled to ambient temperature and aged for a further 48 hours. The batch was then re-heated to mild reflux for a further 3 hours. The vessel contents were concentrated to a final volume of 80 L, then MTBE (148 kg) was added. The organic stream was washed

sequentially with 5% NaHCO₃ solution (100 kg), 10% AcOH solution (100 kg), 1N HCl (50 kg), and water (100 kg). The organics were concentrated to a final volume of 50 L. Ethanol (78.9 kg) was added and the organic stream concentrated to a final volume of 138 L. The contents of the vessel were transferred to a clean, plastic-lined steel drum (18 wt%, 23.23 kg amide, 90%).

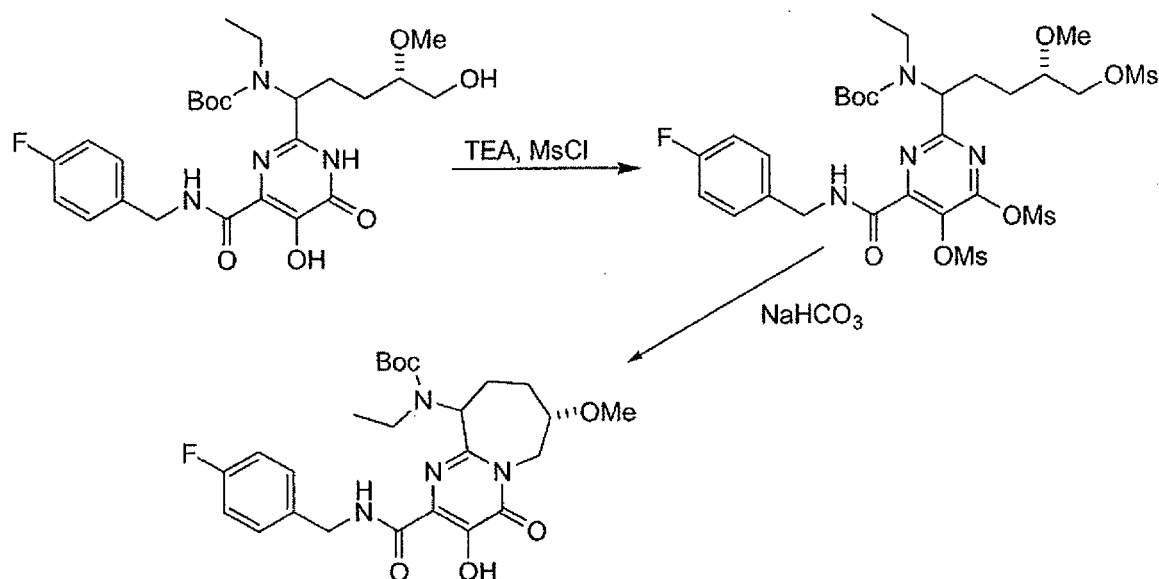
Step 11: Debenzylation



The starting amide solution (15.5 kg) in ethanol (total 93.4L; 86.2 kg + ethanol rinse (10 L)) was added to a reaction vessel containing 20% Pd/C (3.10 kg), followed by the addition of 1N aqueous HCl (3.1 L). The vessel was evacuated and purged with nitrogen and the mixture adjusted to a temperature of approximately 20°C. The vessel was then evacuated and then set to a hydrogen pressure of 4.1 Barg. The reaction mixture with stirring was warmed to 40°C until the hydrogen uptake ceased. The reaction mixture was then filtered through solka floc, washed with ethanol (40.4 kg) and collected in a clean, steel, plastic-lined drum (137 L total; 12.56 kg assay; 95% assay yield). A second run was conducted.

The batches of alcohol in ethanol from the two runs were combined (182.8 kg, 10.28 wt%) was charged to a glass-lined vessel and the solution concentrated to a final volume of 50 L. MTBE (111.6 kg, 151 L) was added, followed by TEA (7.35 kg, 2 eq) and water (150.7 kg). The resulting mixture was stirred for 15 minutes. The aqueous layer, containing product, was removed, followed by the organic. The aqueous was washed with MTBE (2 x 41.8 kg). The combined MTBE cuts were washed with a solution of TEA (0.73 kg, 0.2 eq) in water (56.5 kg). The lower aqueous phase was removed and combined with the previous aqueous phase (both containing product). To the aqueous phase containing product was added MTBE (112 kg), followed by 1N HCl (98 kg). The mixture was stirred for 30 minutes and then the lower aqueous layer was removed. The organic stream, containing product, was concentrated to a volume of 40 L, then flushed with THF (178 kg) and concentrated to 94 L. This afforded a THF solution of the alcohol (18.45 kg assay; 98% recovery), which was stored in a plastic lined steel drum under nitrogen at 5°C for later use.

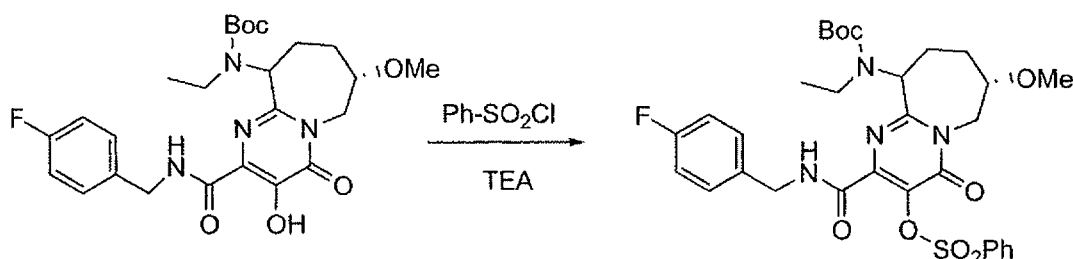
Step 12: Mesylation and cyclization of the seven-membered ring



A THF solution of the product of Step 11 was charged to a glass-lined vessel and then cooled to 0°C, after which TEA (19.6 kg) was added over 15 minutes while maintaining the temperature at 10°C or less. MsCl (16 kg) was added over 35 minutes while maintaining the temperature at 10°C or less. The solution was aged at 10°C for 10 minutes. Water (53 kg) was then added, followed by aqueous 2N HCl (3.85 kg in 50 kg water). MTBE (111 kg, 150 L) was added and the batch stirred for 15 minutes. The aqueous layer was removed, followed by the organic layer. The aqueous cut was back extracted with MTBE (37 kg), and the combined organics washed with water (40 kg). The batch was concentrated, using partial vacuum, to a volume of approximately 80 L. Toluene (87 kg) was added to the batch, and concentrated, using partial vacuum, to a volume of approximately 60 L (KF = 1437 ppm). The mesylate solution was then diluted with DMSO (58 kg) and transferred to a glass-lined vessel.

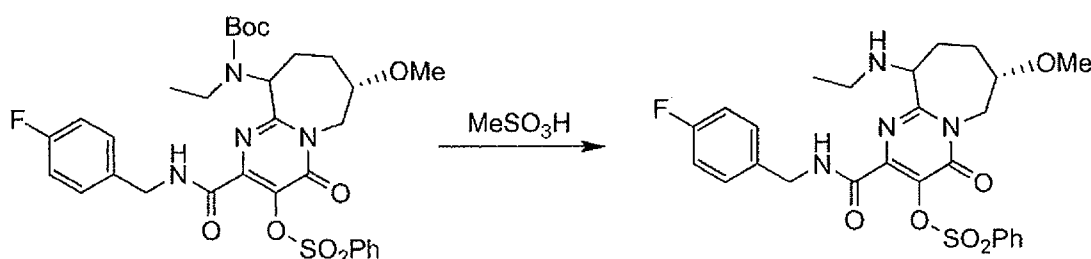
NaHCO₃ (20.7 kg) was charged to a separate glass-lined vessel, followed by DMSO (117 kg), and the solution was heated to 35°C, after which the mesylate solution transferred thereto over 1 hour. The resulting mixture was heated to 80°C. The reaction mixture was heated at 80°C for 16 hours, at which point HPLC analysis showed the reaction was complete. The batch was cooled to 25 °C. EtOAc (89 kg) was added to the batch, followed by aqueous 2N HCl (14 kg in 95 kg water). The aqueous layer was removed, followed by the organic layer. The aqueous cut was back-extracted with EtOAc (82 kg), and the combined organics washed with water (90 kg). The batch was concentrated, using partial vacuum, to a volume of ~54 L (KF = 138 ppm) to afford a 18.67 wt% solution of the cyclized product (83.7 kg total; 15.63 kg assay; 88% yield over 2 steps), which was stored in a plastic lined steel drum under nitrogen at 5°C for later use.

Step 13: Formation of the besylate



The phenol in ethyl acetate of Step 12 (15.5 kg; 83.6 kg at 18.5 wt%) was charged to a glass-lined steel vessel, and the solution cooled to 5°C. TEA (6.84 kg) was then added, followed by benzenesulfonyl chloride (10.85 kg) over a 10 minute period, while maintaining the batch temperature at less than 10°C. The batch was then aged at a temperature of less than 10°C for 1 hour and then warmed to 20°C and then the batch was stirred at this temperature for 16 hours. EtOAc (13.9 kg) was added, followed by water (31 kg) and TEA (300 g, 0.1 equiv). The mixture was warmed to 50°C and aged for 2 hours, then cooled to 25°C, and DCM (104.6 kg) added. 1N HCl (38.6 kg) was added and the mixture stirred for 15 minutes. The organic phase was removed, and the aqueous layer was extracted with DCM (21 kg). The combined organics were washed with 5% NaHCO₃ solution (129 kg), which was then back-extracted with DCM (21 kg). The combined organics were concentrated under partial vacuum to a volume of 120 L. Ethyl acetate (50 kg) was added and the organics concentrated to a final volume of 170 L and used directly in the next step.

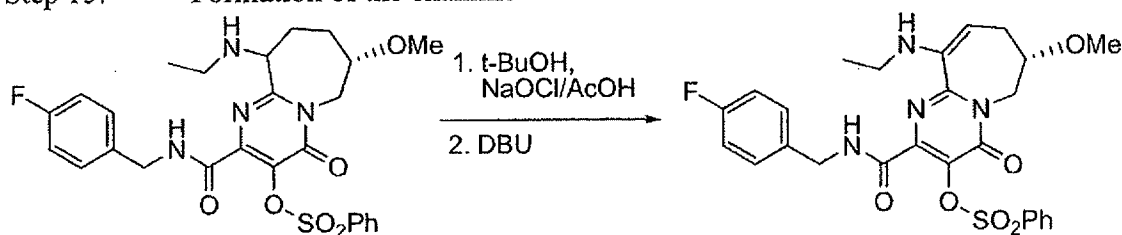
Step 14: Boc-deprotection



The Boc-amine solution in EtOAc of Step 13 (170 L, 16.8 kg) was charged to a glass-lined vessel, and the solution cooled to 15°C. Methanesulfonic acid (7.51 kg) was added over 20 minutes while maintaining the temperature at less than 30 °C. The mixture was carefully heated to an internal temperature of 60°C and aged for 3 hours. The mixture was then cooled to 10°C and a 1 M K₂CO₃ solution (K₂CO₃ [10.8 kg] in water [78kg]) was added while maintaining the temperature at less than 20°C. The aqueous layer was removed, followed by the organic layer. The aqueous cut was back-extracted with EtOAc (30.2 kg). The combined organics were washed with water (56 kg) and then concentrated to a final volume of 56 L. EtOAc (89 kg) was added to dilute the solution to 140 L to afford a solution of the amine (140 L total; 16.58 kg

assay; 99% yield over 2 steps), which was stored in a plastic lined steel drum under nitrogen at 5°C for later use.

Step 15: Formation of the enamine



The EtOAc solution of the amine of Step 14 (140 L total; 16.58 kg assay) and *t*-butanol (1.13 kg) were charged to a glass-lined vessel, follow by the addition of *t*-butanol (1.13 kg). The resulting solution was cooled to 5 °C, then acetic acid (2.01 kg) was added over 10 minutes while maintaining the temperature at 10°C or less. Sodium hypochlorite (40.9 kg) was added over 40 minutes while maintaining the temperature at 10°C or less. The solution was aged at 5°C for 20 minutes. A further charge of sodium hypochlorite (11 kg, 0.3 equivalents) was made, and the batch aged for 10 minutes. The batch was warmed to 20°C and stirring stopped. The aqueous layer was removed, and the organic layer washed with 5% aqueous NaCl (2.25 kg in 45 kg water). The batch was cooled to 5°C, then DBU (5.1 kg) was added over 20 minutes while maintaining the temperature at 10°C or less. The batch was aged at 10°C for 20 minutes, at which point HPLC analysis showed the reaction was >98% conversion to enamine.

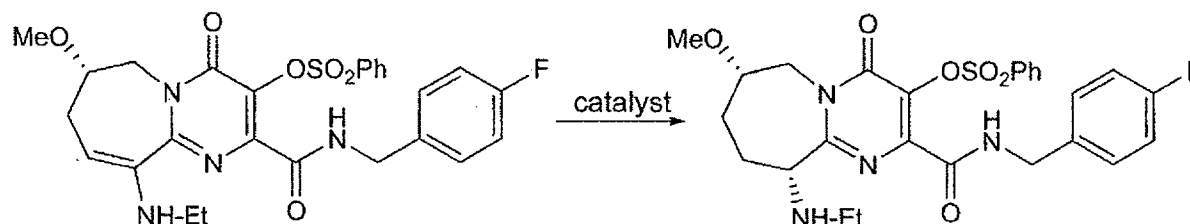
Water (85 kg) was added to the batch and the mixture stirred for 15 minutes. The aqueous layer was removed, followed by the organic. The aqueous cut was back-extracted with EtOAc (46 kg), then the combined organics washed with sodium sulfite (1.92 kg in 16 kg water), then aqueous NaCl (1 kg in 51 kg water). The batch was concentrated, using partial vacuum, to a volume of ~50 L. MTBE (89 kg) was added to the batch over 20 minutes, the slurry cooled to 15°C and aged overnight. The batch was filtered, washing the cake with MTBE (27 kg), then dried on the filter using a positive pressure of nitrogen (assay yield of 74%).

The enamine solid was then charged to a glass-lined vessel, followed by ACN (59 kg), and the resulting slurry was heated to 50°C until all the solid had dissolved. Water (75 kg) was then added to the batch over 20 minutes. The batch was cooled to 5°C over 1 hour, filtered, the resulting wetcake washed three times with a 1:1 mixture of ACN (6 kg) and water (8 kg), then dried overnight in the oven, under vacuum, at 50°C to afford enamine as a yellow solid, 8.8 kg, 75% from the crude enamine.

¹H NMR: (400 MHz, d6-DMSO): δ 9.15 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.94-7.91 (2H, m), 7.80 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.65 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.18-7.11 (2H, m), 5.15 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 4.80 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.35 (1H, dd, *J* = 13.6, 3.6 Hz), 4.31 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.92-3.86 (1H,

m), 3.77 (1H, dd, $J = 13.6$ Hz, 4.0 Hz), 3.26 (3H, s), 2.93-2.86 (2H, m), 2.32-2.25 (1H, m), 1.90-1.82 (1H, m), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

Step 16: Asymmetric Hydrogenation



In a nitrogen-purged glovebox with $O_2 < 5$ ppm, bis(norbornadiene)rhodium (I) tetrafluoroborate (345 mg, 0.922 mmol), (S)-1-[(R)-2-(di-2-furylphosphino)ferrocenyl]ethyl-di-tert-butylphosphine (505 mg, 0.968 mmol), and dichloromethane (4.6 mL) were added to a 20 mL vial. The catalyst mixture was stirred for 30 minutes and transferred to a 25 mL stainless steel vessel with the aid of 10 mL of 2,2,2-trifluoroethanol (TFE). 10 mL of TFE was added to a second 25 mL stainless steel vessel, and the catalyst charge apparatus was sealed and removed from the glovebox.

A solution of 12.16 mL (147 mmol) of dichloroacetic acid was prepared in 350 mL TFE. 55 mL (184 mmol) of titanium (IV) isopropoxide was added slowly with vigorous stirring and stirred until the mixture was homogeneous. The starting enamine (100 g, 184 mmol) was added with the aid of 50 mL TFE and stirred to give a dark red-orange solution. The solution was drawn via vacuum into a 1 L stirred autoclave with the aid of an additional 80 mL TFE. The catalyst charge assembly was attached via flexible tubing. The autoclave was inerted with three nitrogen / vacuum purges and placed under partial vacuum. The catalyst solution was drawn into the autoclave followed by the TFE rinse. The autoclave was subjected to three hydrogen purges, thermostatted to 25°C, and pressurized with hydrogen gas to 100 psig. The reaction mixture was agitated at 1000 rpm for 18 hours. LC-MS: $(M+H)^+ = 545.0$

The crude reaction solution was diluted with 1.5L IPAC, then potassium glycolate (1 L of 5M solution in water) was added at room temperature, and the mixture was aged for 2 hours. The reaction mixture was then washed with 5 wt.% aqueous $NaHCO_3$ solution, and then with 5 wt.% aqueous $NaCl$ solution. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated to 0.5L, and the concentrated organic was mixed with PTSA monohydrate (30.3 g) *p*-toluenesulfonic acid monohydrate in 0.9L IPAC in the presence of 2% seed at 50-60°C. The slurry was aged 12 hours at room temperature, filtered, washed with 0.1L IPAC and then with 200mL IPAC/n-heptane (1:1 mixture), and the solid was dried *in vacuo* at room temperature to afford the amine PTSA salt (105.9g, 92.2wt%, 73% yield).

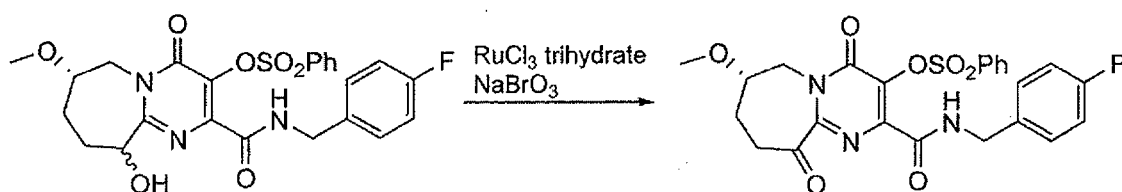
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (br s, 1 H), 9.01 (br s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2 H), 7.68-7.65 (m, 1 H), 7.56-7.50 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 14.6, 6.4 Hz, 1 H), 4.37 (br s, 1 H), 4.23 (dd, J = 14.6, 5.8 Hz, 1H), 3.55 (br s, 1 H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.32 (s, 3 H), 2.28-2.20 (m, 1 H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.90 (br s, 1H), 1.83-1.70 (m, 1 H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

The amine PTSA salt can then be treated with the appropriate amount of base (e.g., NaOH or methylamine) and the resulting free amine can then be acylated with N,N-dimethyloxamic acid in a manner similar to that described in Step 12 of Example 6-1 to provide Compound 6A which can be recrystallized, e.g., in the manner described at the end of Example 6-1.

EXAMPLE 14

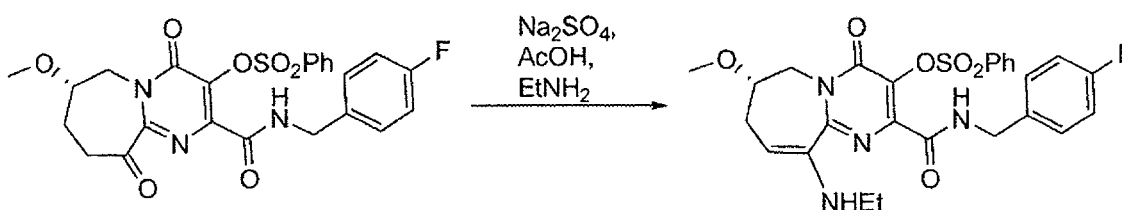
Alternative Preparation of the Enamine in Step 15 of Example 13

Step 1: Formation of the ketone



The alcohol starting material (4.1 g, 7.92 mmol) was dissolved in acetonitrile (30 mL) and water (15 mL) in a 150 mL RB with over-head stirrer. Ruthenium trichloride trihydrate (0.041 g, 0.158 mmol) was added, followed by the addition of sodium bromate (0.7 g, 4.64 mmol) in one portion at room temperature, resulting in a mild and gradual exotherm from 18°C up to 25°C over 10 minutes. The reaction mixture was aged at room temperature for 1 hour, then water (15 mL) was added and the slurry aged 30 minutes at room temperature. The slurry was then filtered, rinsed with 60/40 water/acetonitrile (25 mL), dried at 45°C in vacuum oven for 4 hours to afford the desired ketone as white crystalline solid (3.3 g, 83% yield).

Step 2: Formation of the enamine

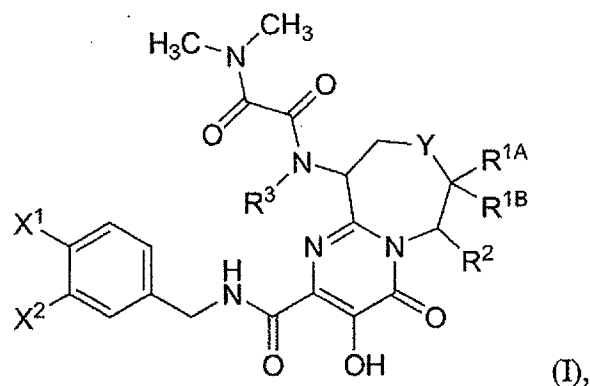


Ethylamine (2.0M in THF, 2.91mL) was add to a mixture of sodium sulfate (331mg) and acetic acid (384mg) in MeCN (6mL), and the resulting slurry was aged for 5 minutes, after which the starting ketone (600mg) in MeCN (6 mL) was added. The reaction mixture was then aged at 35°C for 3 hours, cooled to room temperature, filtered, and concentrated to 6 mL. The resulting mixture was added to aqueous 1M NaHCO₃ solution (40 mL) and the solid was filtered, washed with water, and dried in vacuo at 35°C for 12 hours to afford a yellow solid (530mg, 82% yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34-7.31 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 5.15 (br s, 1H), 4.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 13.6 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.90 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

While the foregoing specification teaches the principles of the present invention, with examples provided for the purpose of illustration, the practice of the invention encompasses all of the usual variations, adaptations and/or modifications that come within the scope of the following claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula I:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

X¹ and X² are each independently H, halogen, or C₁₋₃ alkyl, with the proviso that at least one of

X¹ and X² is other than H;

Y is CH₂ or O;

R^{1A} is H or C₁₋₃ alkyl;

- 10 R^{1B} is H, C₁₋₃ alkyl, or O-C₁₋₄ alkyl;

R² is H or C₁₋₃ alkyl; and

R³ is C₁₋₃ alkyl;

and provided that:

(C) when Y is O, then R^{1A} and R^{1B} are both H and R² is C₁₋₃ alkyl; and

- 15 (D) when Y is CH₂, then

(i) R² is H, R^{1A} is C₁₋₃ alkyl and R^{1B} is C₁₋₃ alkyl or O-C₁₋₄ alkyl;

(ii) R² is C₁₋₃ alkyl, R^{1A} is H, and R^{1B} is H; or

(iii) R² is H, R^{1A} is H, and R^{1B} is O-C₁₋₄ alkyl.

- 20 2. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

X¹ is F or CH₃;

X² is H, F, or CH₃, and provided that:

(A) when X¹ is F, then X² is H or CH₃, and

- 25 (B) when X¹ is CH₃, then X² is F;

Y is CH₂ or O;

R^{1A} is H or CH₃;

R^{1B} is H, CH₃, or OCH₃;

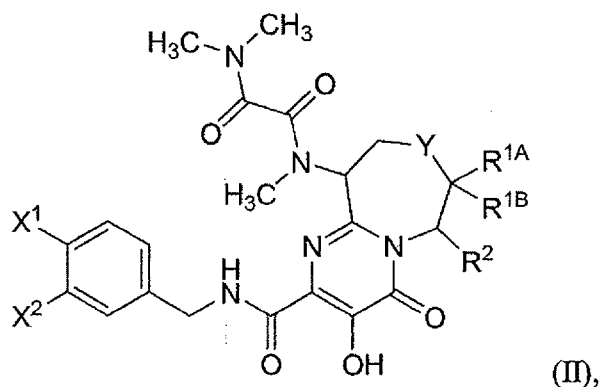
R² is H, CH₃, or CH₂CH₃; and

R³ is CH₃ or CH₂CH₃;

and provided that:

- (C) when Y is O, then R^{1A} and R^{1B} are both H, R² is CH₃ or CH₂CH₃, and R³ is CH₃; and
- (D) when Y is CH₂, then
- (i) R² is H, R³ is CH₃, R^{1A} is CH₃ and R^{1B} is CH₃ or OCH₃;
 - (ii) R² is CH₃, R³ is CH₃, R^{1A} is H, and R^{1B} is H; or
 - (iii) R² is H, R³ is CH₂CH₃, R^{1A} is H, and R^{1B} is OCH₃.

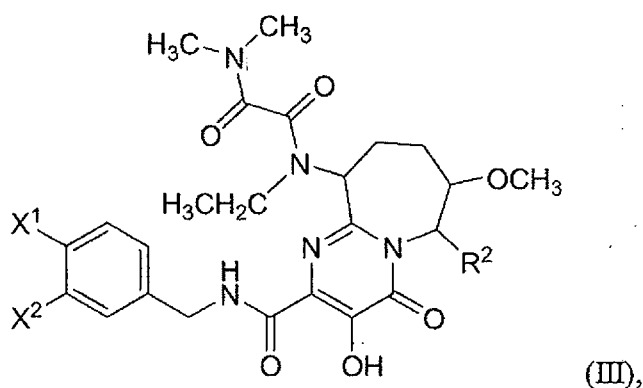
3 A compound according to claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is a compound of Formula II:



provided that:

- (C) when Y is O, then R^{1A} and R^{1B} are both H and R² is CH₃ or CH₂CH₃; and
- (D) when Y is CH₂, then
- (i) R² is H, R^{1A} is CH₃ and R^{1B} is CH₃ or OCH₃, or
 - (ii) R² is CH₃, and R^{1A} is H, and R^{1B} is H.

4. A compound according to claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is a compound of Formula III:



wherein R² is H.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is a stereomerically pure compound.

6. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 1A, Compound 1B, Compound 2A, Compound 2B, Compound 2C, Compound 2D, Compound 3A, Compound 3B, Compound 4A, Compound 4B, Compound 4C, Compound 4D, Compound 5A, Compound 5B, Compound 5C, Compound 5D, Compound 6A, or Compound 6B.

7. A compound according to claim 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 1A, Compound 2A, Compound 2D, Compound 4A, Compound 4B, Compound 4C, Compound 5A, Compound 5B, or Compound 6A.

8. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 1A.

9. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 2A.

10. A compound according to claim 9 which is a crystalline form of Compound 2A, wherein the crystalline Compound 2A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_α radiation which comprises 2θ values in degrees of about 8.5, 9.3, 13.3, 17.0, 18.8 and 20.8.

11. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 2D.

12. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 4A.

13. A compound according to claim 12 which is a crystalline form of Compound 4A, wherein the crystalline Compound 4A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_α radiation which comprises 2θ values in degrees of about 6.1, 10.4, 12.9, 13.7, 19.4 and 22.9.

14. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 4B.

15. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 4C.

16. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 5A.

17. A compound according to claim 16 which is a crystalline form of Compound 5A, wherein the crystalline Compound 5A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2θ values in degrees of about 8.4, 8.6, 18.0, 20.5, 20.8, 25.2, 26.1 and 27.2.

18. A compound according to claim 16 which is a crystalline form of Compound 5A, wherein the crystalline Compound 5A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2θ values in degrees of about 8.4, 8.6, 18.0, 20.4, 20.8, 25.9, 26.2 and 27.1.

19. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 5B.

20. A compound according to claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound is Compound 6A.

21. A compound according to claim 20 which is a crystalline form of Compound 6A, wherein the crystalline Compound 6A is characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained using copper K_{α} radiation which comprises 2θ values in degrees of about 10.6, 14.2, 17.4, 18.8 and 20.4.

22. A compound according to any one of claims 7 to 21, wherein the compound is stereomerically pure.

23. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

24. A method for the treatment or prophylaxis of infection by HIV or for the treatment, prophylaxis, or delay in the onset or progression of AIDS in a subject in need thereof, which comprises administering to the subject an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 22 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

25. A compound according to any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the preparation of a medicament for the inhibition of HIV integrase, for the treatment or prophylaxis of infection by HIV, or for the treatment, prophylaxis, or delay in the onset or progression of AIDS in a subject in need thereof.

10

[Handwritten signature]

1/5

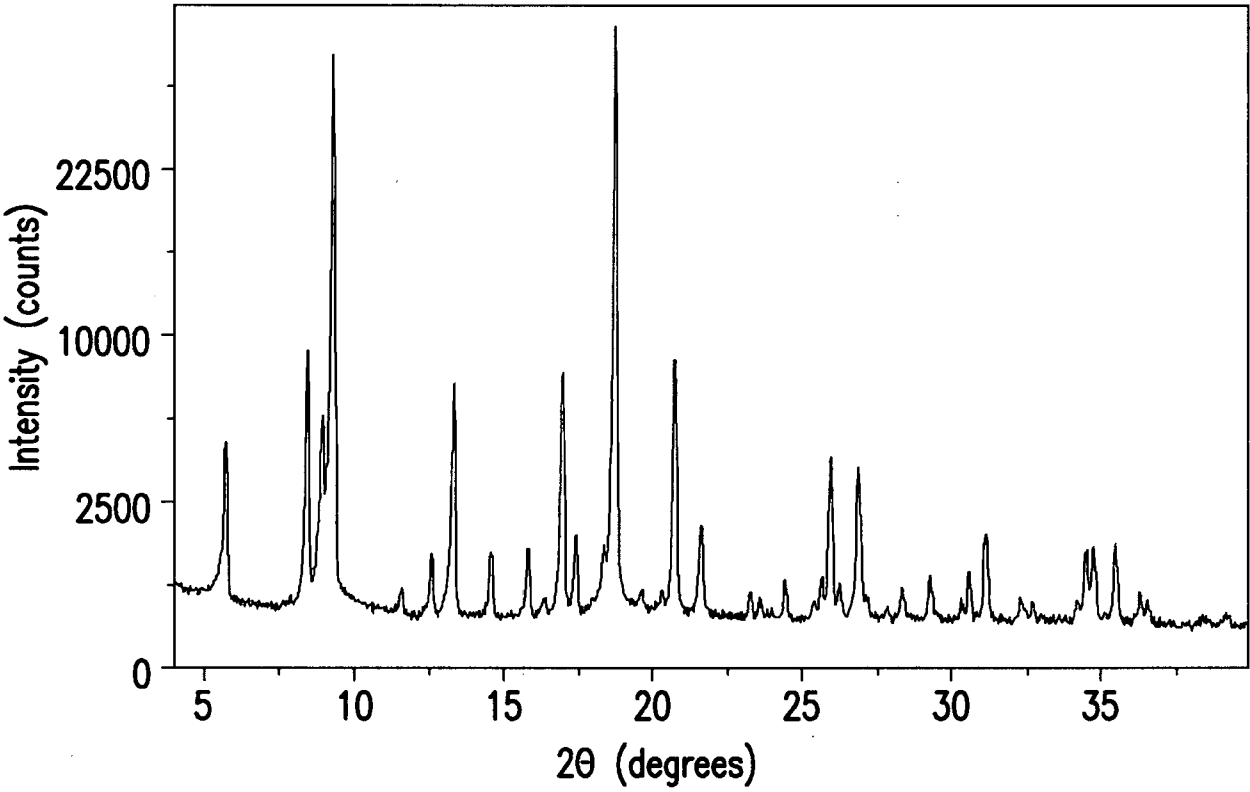


FIG. 1

2/5

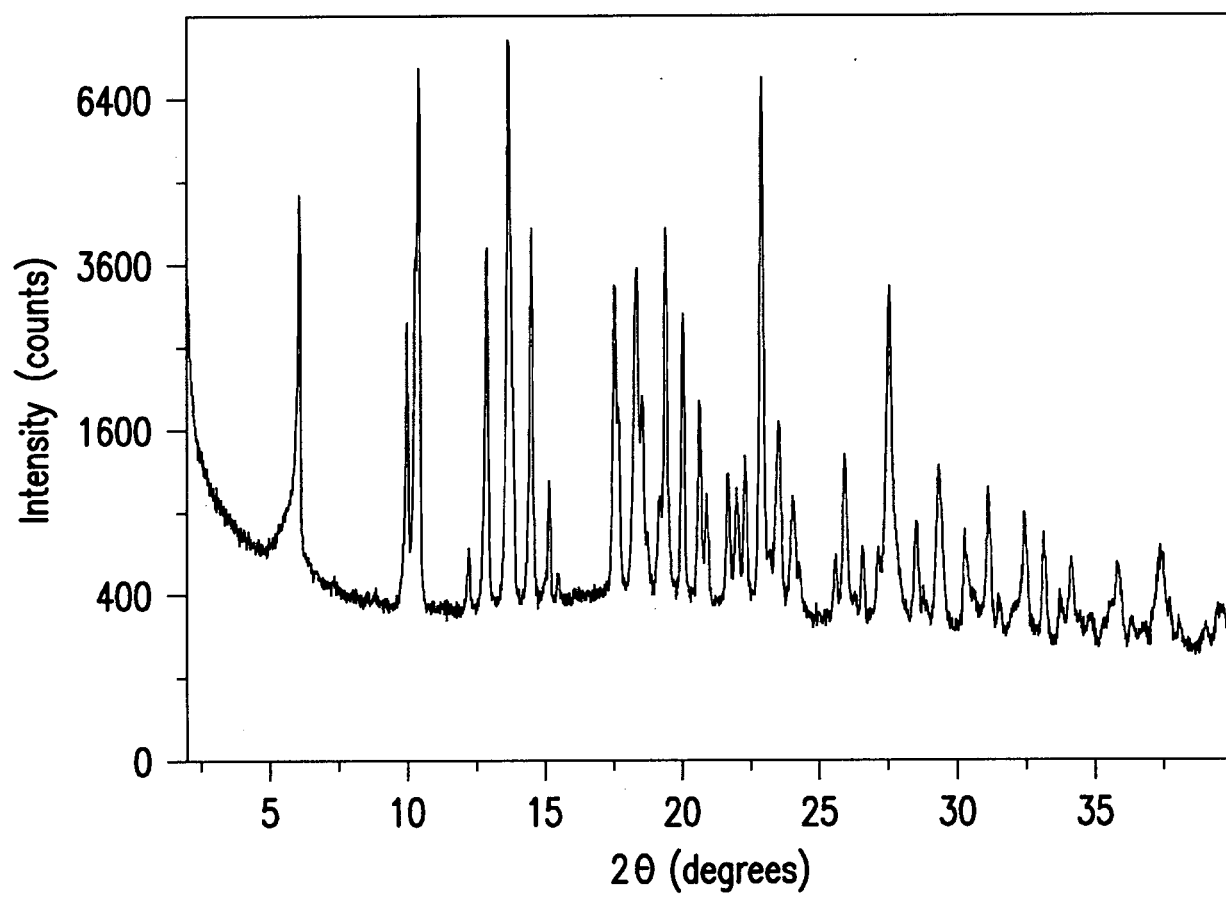


FIG.2

3/5

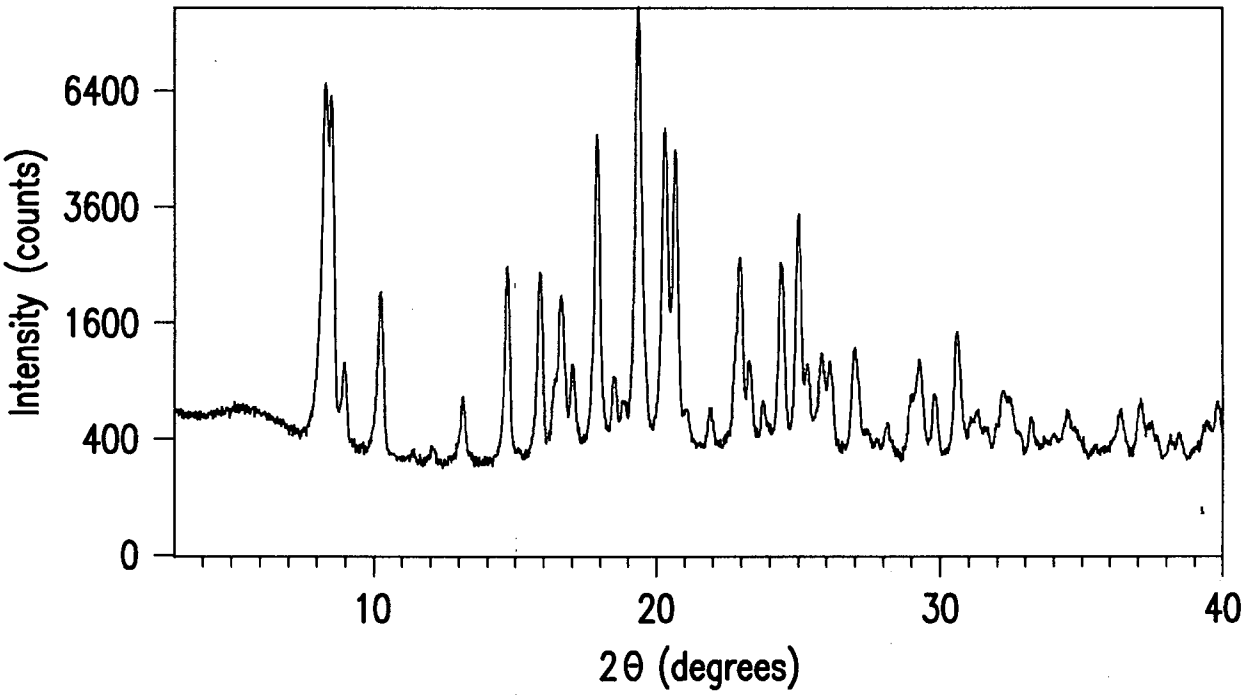


FIG.3

4/5

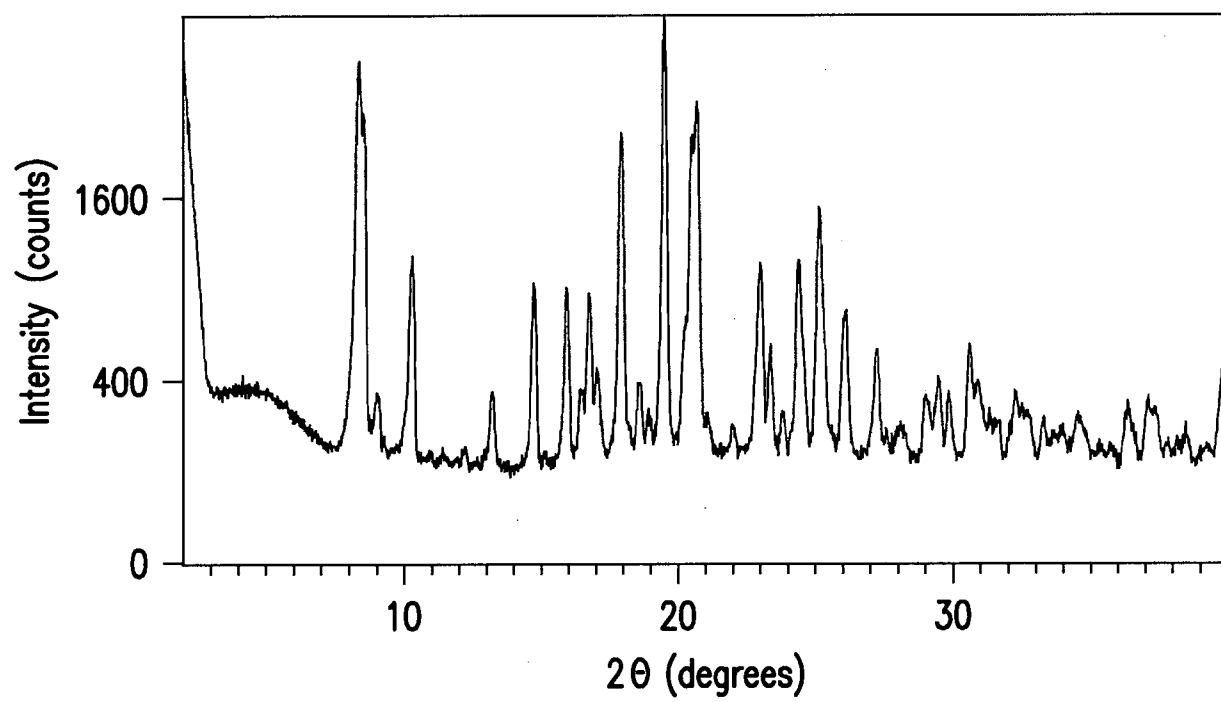


FIG.4



5/5

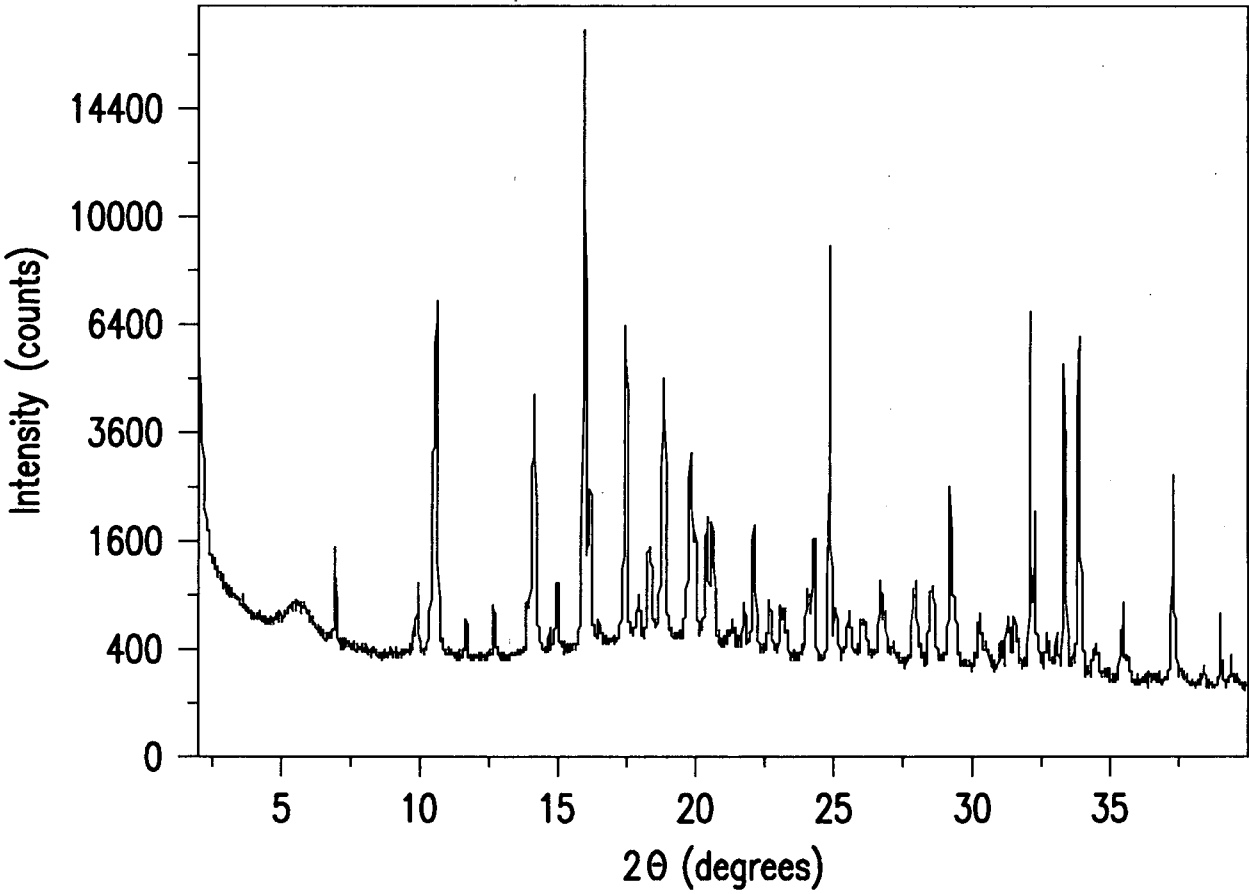


FIG.5

7X

TÍTULO DE LA INVENCION
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA DEL VIH

REFERENCIA CRUZADA CON LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/195.271 (presentada el 6 de octubre de 2008), cuya descripción se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a determinados compuestos 2-(((bencilo sustituido)amino)carbonil)-3-hidroxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trialquiletanodiamida, determinados compuestos 2-(((bencilo sustituido)amino)carbonil)-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)- N N' N'-trialquiletanodiamida y sales farmacéuticamente
15 aceptables de los mismos, su síntesis y su uso como inhibidores de la enzima integrasa del VIH. Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención son útiles en la profilaxis o tratamiento de una infección por VIH y en la profilaxis, el retardo en la aparición o progresión o tratamiento del SIDA.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Un retrovirus denominado virus de inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente las cepas conocidas como virus de VIH de tipo-1 (VIH-1) y virus de tipo-2 (VIH-2), es el agente etiológico de la compleja enfermedad que incluye la
25 destrucción progresiva del sistema inmune (síndrome de inmuno deficiencia adquirida; SIDA) y degeneración del sistema nervioso central y periférico. Este virus se conocía previamente como LAV, HTLV-III o ARV. Una característica común de la replicación de retrovirus es la inserción mediante la integrasa codificada por virus de ADN +proviral en el genoma de la célula hospedadora, un paso necesario en la
30 replicación del VIH en células T-linfoides y monocitoides humanas. Se cree que la integración está mediada por la integrasa en tres pasos: ensamblaje de un complejo de nucleoproteína estable con secuencias de ADN viral; escisión de dos nucleótidos de los extremos 3' del ADN proviral lineal; unión covalente del extremo OH 3' con huecos del ADN proviral en un corte escalonado hecho en el sitio diana del
35 hospedador. El cuarto paso en el proceso, síntesis de reparación del hueco

resultante, se puede conseguir mediante enzimas celulares.

La secuenciación de nucleótidos del VIH muestra la presencia de un gen pol en una fase de lectura abierta [Ratner, L. et al., *Nature*, 313, 277(1985)]. La homología de secuencia de aminoácidos proporciona evidencia de que la secuencia pol codifica la transcriptasa inversa, la integrasa y una proteasa del VIH [Toh, H. et al., *EMBO J.* 4, 1267 (1985); Power, M. D. et al., *Science*, 231, 1567 (1986); Pearl, L. H. et al., *Nature*, 329, 351 (1987)]. Las tres enzimas han demostrado ser imprescindibles para la replicación del VIH.

Se conoce que algunos compuestos antivirales que actúan como inhibidores de la replicación del VIH son agentes eficaces en el tratamiento del SIDA y enfermedades similares, incluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa tales como azidotimidina (AZT) y efavirenz e inhibidores de la proteasa tales como indinavir y nelfinavir. Los compuestos de esta invención son inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores de la replicación del VIH. La inhibición de la integrasa *in vitro* y replicación del VIH en células es un resultado directo de inhibir la reacción de transferencia de cadena catalizada por la integrasa recombinante *in vitro* en células infectadas con VIH.

Las siguientes referencias son de interés como antecedentes:

Kinzel et al., *Tet. Letters* 2007, 48(37): págs. 6552-6555 describe la síntesis de tetrahidropiridopirimidonas como un almacén para inhibidores de la integrasa del VIH-1.

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

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

El documento US2004/229909 describe determinados compuestos que tienen actividad inhibidora de la integrasa.

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

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

El documento US 7279487 describe determinadas hidroxinaftiridinona

carboxamidas que son útiles como inhibidoras de la integrasa del VIH.

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

5 El documento US 7211572 describe determinados compuestos de anillo condensado de nitrógeno que son inhibidores de la integrasa del VIH.

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

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

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

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

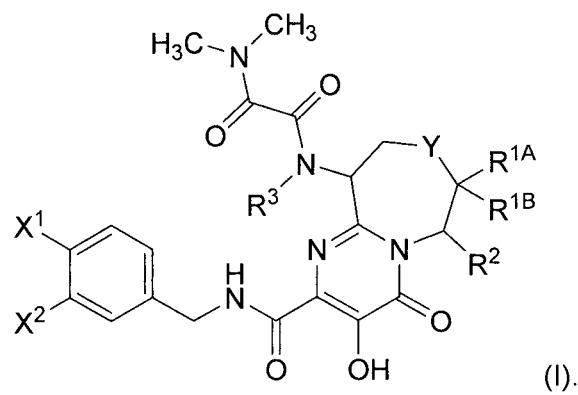
Diversos compuestos pirimidinona útiles como inhibidores de la integrasa del VIH también se describen en los documentos US 7115601, US 7157447, US 7173022, US 7176196, US 7192948, US 7273859 y US 7419969.

20 El documento US 2007/0111984 describe una serie de compuestos de pirimidinona bicíclicos útiles como inhibidores de la integrasa del VIH.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 La presente invención se refiere a determinados compuestos de 2-(((bencilo sustituido)amino)carbonil)-3-hidroxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trialquiletanodiamida y determinados compuestos de 2-(((bencilo sustituido)amino)carbonil)-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trialquiletanodiamida. Estos compuestos (incluyendo hidratos y solvatos de los mismos), opcionalmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, son útiles en la inhibición de la integrasa del VIH, la prevención de una infección por VIH, el tratamiento de una infección por VIH y en la prevención, tratamiento y retardo en la aparición o progresión del SIDA y/o CRS, como compuestos en sí mismos o como ingredientes de composición farmacéutica, en combinación o no con otros antivirales contra el VIH/SIDA, anti-infecciosos, 35 inmunomoduladores, antibióticos o vacunas. Más particularmente, la presente

invención incluye compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



donde:

- 5 cada X^1 y X^2 es independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-3} , con la condición de que al menos uno de X^1 y X^2 sea distinto de H;
Y es CH_2 u O;
 R^{1A} es H o alquilo C_{1-3} ;
 R^{1B} es H, alquilo C_{1-3} u O-alquilo C_{1-4} ;
10 R^2 es H o alquilo C_{1-3} ; y
 R^3 es alquilo C_{1-3} ;
y con la condición de que:

- (C) cuando Y es O, entonces R^{1A} y R^{1B} sean los dos H, R^2 sea alquilo C_{1-3} ; y
15 (D) cuando Y es CH_2 , entonces
(i) R^2 sea H, R^{1A} sea alquilo C_{1-3} y R^{1B} sea alquilo C_{1-3} u O-alquilo C_{1-4} ;
(ii) R^2 sea alquilo C_{1-3} , R^{1A} sea H y R^{1B} sea H; o
(iii) R^2 sea H, R^{1A} sea H y R^{1B} sea O-alquilo C_{1-4} .

- 20 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención incluye métodos que comprenden compuestos de Fórmula I para el tratamiento del SIDA, el retraso en la aparición o progresión del SIDA, la profilaxis del SIDA, la profilaxis de la infección por VIH y el
25 tratamiento de la infección por VIH.

Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es el patrón de difracción de polvos por rayos X para la forma cristalina del Compuesto 2A descrita en el Ejemplo 2.

5 La Figura 2 es el patrón de difracción de polvos por rayos X para la forma cristalina del Compuesto 4A descrita en el Ejemplo 4-1.

La Figura 3 es el patrón de difracción de polvos por rayos X para la Forma I cristalina del Compuesto 5A descrita en el Ejemplo 5-1.

10 La Figura 4 es el patrón de difracción de polvos por rayos X para la Forma II cristalina del Compuesto 5A descrita en el Ejemplo 5-1.

La Figura 5 es el patrón de difracción de polvos por rayos X para la forma cristalina del Compuesto 6a descrita en el ejemplo 6-1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 La presente invención incluye compuestos de la Fórmula I anterior (incluyendo hidratos y solvatos de los mismos) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son inhibidores eficaces de la integrasa del VIH de tipo silvestre (por ejemplo, VIH-1) y cepas mutantes de la misma, como se ha demostrado a partir de los resultados que se muestran en los
20 Ejemplos 7 a 9 a continuación. Algunos de los compuestos también mostraron farmacocinéticas ventajosas en modelos animales.

Una primera realización de la presente invención (referida como alternativa en este documento como "Realización E1") es un compuesto de Fórmula I (como alternativa y de forma más sencilla referido como "Compuesto I") o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo; donde

X^1 es F o CH_3 ;

X^2 es H, F, o CH_3 , y con la condición de que:

(A) cuando X^1 es F, entonces X^2 es H o CH_3 , y

(B) cuando X^1 es CH_3 , entonces X^2 es F;

30 Y es CH_2 u O;

R^{1A} es H o CH_3 ;

R^{1B} es H, CH_3 , o OCH_3 ;

R^2 es H, CH_3 , o CH_2CH_3 ; y

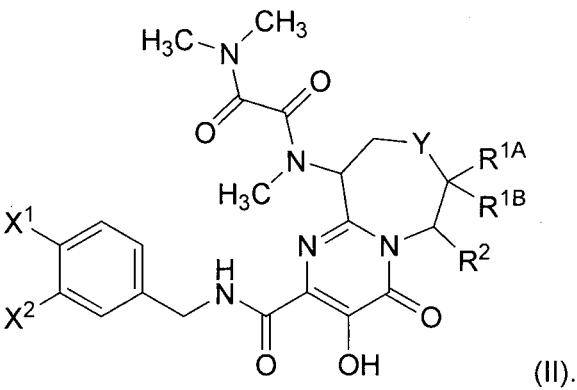
R^3 es CH_3 o CH_2CH_3 ;

35 y con la condición de que:

- (C) cuando Y es O, entonces R^{1A} y R^{1B} sean los dos H, R^2 sea CH_3 o CH_2CH_3 , y R^3 sea CH_3 ; y
- (D) cuando Y es CH_2 , entonces
- 5 (i) R^2 es H, R^3 es CH_3 , R^{1A} es CH_3 y R^{1B} es CH_3 u OCH_3 ;
- (ii) R^2 es CH_3 , R^3 es CH_3 , R^{1A} es H, y R^{1B} es H; o
- (iii) R^2 es H, R^3 es CH_2CH_3 , R^{1A} es H, y R^{1B} es OCH_3 .

Una segunda realización de la presente invención (referida como alternativa en este documento como "Realización E2") es un compuesto de Fórmula II (como alternativa referido como "Compuesto II") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

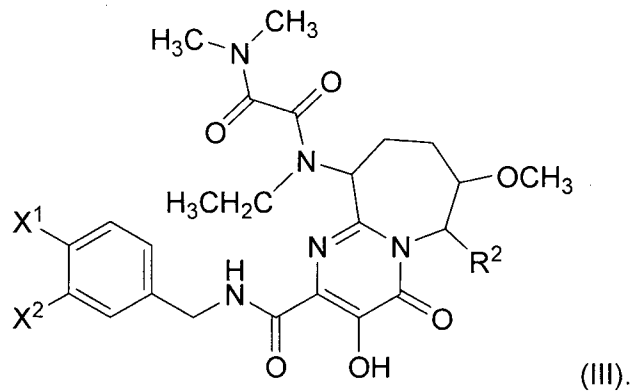
10



- donde:
- X^1 es F o CH_3 ;
- X^2 es H, F o CH_3 y con la condición de que:
- 15 (A) cuando X^1 es F, entonces X^2 sea H o CH_3 y
- (B) cuando X^1 es CH_3 , entonces X^2 sea F;
- Y es CH_2 u O;
- R^{1A} es H o CH_3 ;
- R^{1B} es H, CH_3 o OCH_3 ; y
- 20 R^2 es H, CH_3 o CH_2CH_3 ;
- y con la condición de que:
- (C) cuando Y es O, entonces R^{1A} y R^{1B} sean los dos H y R^2 es CH_3 o CH_2CH_3 ; y
- (D) cuando Y es CH_2 , entonces
- 25 (i) R^2 sea H, R^{1A} sea CH_3 y R^{1B} sea CH_3 u OCH_3 , o
- (ii) R^2 sea CH_3 y R^{1A} sea H y R^{1B} sea H.

Una tercera realización de la presente invención (Realización E2) es un compuesto de Fórmula III (o "Compuesto III") o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo:



donde:

X¹ es F o CH₃;

5 X² es H, F o CH₃ y con la condición de que:

- (A) cuando X¹ es F, entonces X² sea H o CH₃ y
- (B) cuando X¹ es CH₃, entonces X² sea F; y

R² es H.

En un aspecto de la Realización E3, R² es H.

10 Una cuarta realización de la presente invención (Realización E3) es un compuesto de Fórmula I (o "Compuesto I") o Compuesto II o Compuesto III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde X¹ es F y X² es H o CH₃ y todas las demás variables son como se ha definido originalmente (es decir, como se define en el Sumario de la Invención) o como se define en la Realización E1, en la Realización E2 o en la Realización E3. En un aspecto de la Realización E4, X¹ es F y X² es H. En otro aspecto de la Realización E4, X¹ es F y X² es CH₃.

15 Una quinta realización de la presente invención (Realización E5) es un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X¹ es CH₃ y X² es F y todas las demás variables son como se ha definido originalmente o como se definen en la Realización E1, en la Realización E2 o en la Realización E3.

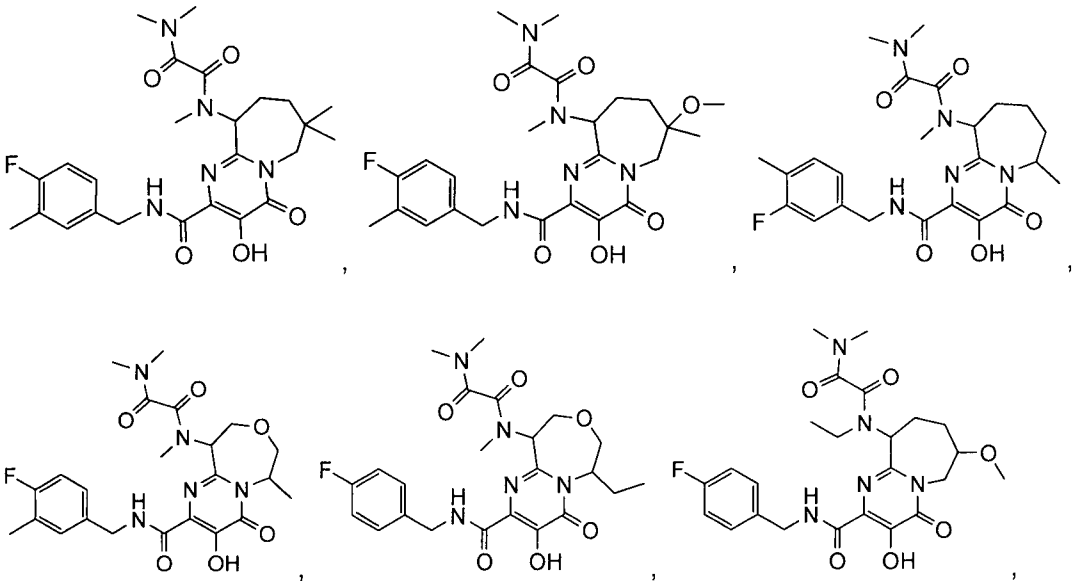
20 Una sexta realización de la presente invención (Realización E6) es un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CH₂; R² es H; R^{1A} es CH₃; y R^{1B} es CH₃ u OCH₃; y todas las demás variables son como se definen en la Realización E2.

25 Una séptima realización de la presente invención (Realización E7) es un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Y es CH₂; R² es CH₃; R^{1A} es H; R^{1B} es H; y todas las demás variables son como se

definen en la Realización E2.

Una octava realización de la presente invención (Realización E8) es un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde Y es O; R^{1A} y R^{1B} son los dos H; R² es CH₃ o CH₂CH₃; y todas las demás variables son como se definen en la Realización E2.

Una novena realización de la presente invención (Realización E9) es un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el grupo que consiste en:



10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una décima realización de la presente invención (Realización E10) es un compuesto de Fórmula I o de Fórmula II o de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es estereoméricamente puro.

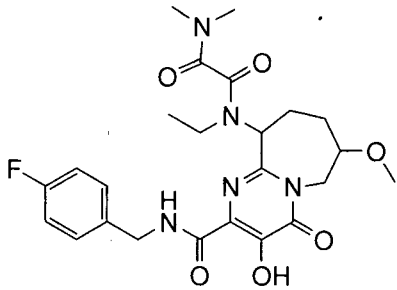
15 Una undécima realización de la presente invención (Realización E11) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es un compuesto como se ha indicado en cualquiera de los Ejemplos 1 a 6, es decir, el compuesto es el Compuesto 1A, Compuesto 1B, Compuesto 2A, Compuesto 2B, Compuesto 2C, Compuesto 2D, Compuesto 3A, Compuesto 3B, 20 Compuesto 4A, Compuesto 4B, Compuesto 4C, Compuesto 4D, Compuesto 5A, Compuesto 5B, Compuesto 5C, Compuesto 5D, Compuesto 6A o Compuesto 6B.

Una duodécima realización de la presente invención (Realización E12) es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 1A, Compuesto 2A, Compuesto 2D, Compuesto 4A,

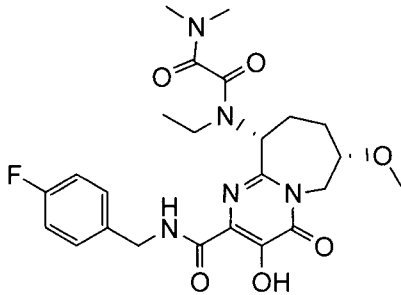
6

Compuesto 4B, Compuesto 4C, Compuesto 5A, Compuesto 5B o Compuesto 6A. En un aspecto de esta realización, el compuesto es estereoméricamente puro. Cada uno de los compuestos precedentes es un aspecto distinto de la Realización E12.

5 Una decimotercera realización de la presente invención (Realización E13) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:



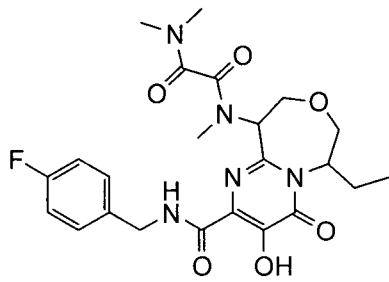
En un aspecto de esta realización, el compuesto es el Compuesto 6A:



10

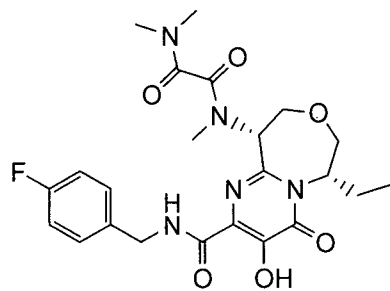
En una característica de este aspecto, el compuesto es estereoméricamente puro.

Una decimocuarta realización de la presente invención (Realización E14) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:



15

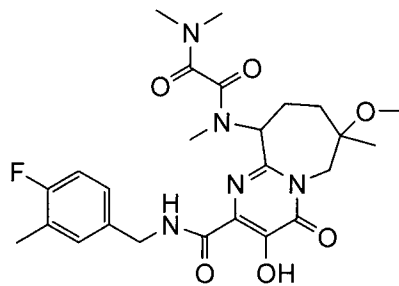
En un aspecto de esta realización, el compuesto es el Compuesto 5A:



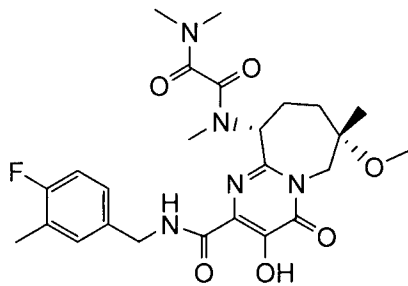
En una característica de este aspecto, el compuesto es estereoméricamente puro.

Una decimoquinta realización de la presente invención (Realización E15) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

5



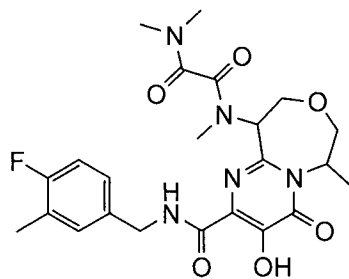
En un aspecto de esta realización, el compuesto es el Compuesto 2A:



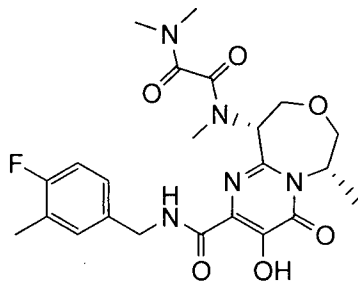
En una característica de este aspecto, el compuesto es estereoméricamente puro.

Una decimosexta realización de la presente invención (Realización E16) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

10



En un aspecto de esta realización, el compuesto es el Compuesto 4A:



En una característica de este aspecto, el compuesto es estereoméricamente puro.

Como se usa en este documento y a menos que se indique otra cosa, la expresión "estereoméricamente puro" con respecto a un compuesto de la invención significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de este compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero contrario del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 75% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 25% en peso de otros estereoisómeros (por ejemplo, más de aproximadamente el 80% de un estereoisómero y menos del 20% de los otros estereoisómeros) del compuesto, preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto y aún más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros (por ejemplo, más de aproximadamente el 99% de un estereoisómero y menos del 1% de los otros estereoisómeros) del compuesto. El nivel de pureza de los compuestos y sales se puede determinar usando un método típico de análisis. Si se emplea más de un método de análisis y los métodos proporcionan diferencias experimentalmente significativas en el nivel de pureza estereomérica determinado en una muestra dada, entonces prevalece el método que proporciona el nivel de pureza más alto.

Se entiende que todas las formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I, tanto aisladas como en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos estereoméricamente puros representan sólo un aspecto

de la presente invención.

Una decimoséptima realización de la presente invención (Realización E17) es una forma cristalina del Compuesto 2A donde la forma cristalina se caracteriza por los análisis de XRPD, DSC y TGA indicados en el Ejemplo 2 a continuación. En un aspecto de esta realización, el Compuesto 2A cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} (es decir, la fuente de radiación es una combinación de radiación $Cu K_{\alpha 1}$ y $K_{\alpha 2}$) que comprende valores 2Θ (es decir, reflexiones a valores 2Θ) en grados de aproximadamente 8,5, 9,3, 13,3, 17,0, 18,8 y 20,8. En esta realización y en cualquiera de las realizaciones análogas que se muestran a continuación, se entiende que el término "aproximadamente" modifica a cada uno de los valores 2Θ . En otro aspecto de esta realización, el Compuesto cristalino 2A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 5,7, 8,5, 8,9, 9,3, 11,6, 12,6, 13,3, 14,6, 15,9, 16,4, 17,0, 17,5, 18,4, 18,8, 19,7, 20,4, 20,8, 21,7, 23,3, 23,7, 24,5, 25,5, 25,7, 26,0, 26,3, 26,9, 27,9, 28,4, 29,3, 30,4, 30,6, 31,2, 32,3, 32,7, 34,2, 34,5, 34,8, 35,5, 36,4, 36,6, 38,6 y 39,3.

Una decimooctava realización de la presente invención (Realización E18) es la forma cristalina del Compuesto 2A donde la forma cristalina se caracteriza por la traza de PDF obtenida a partir de su patrón de difracción por rayos X mostrado en la Figura 1. La traza de PDF proporciona una huella dactilar de las distancias interatómicas que definen la forma cristalina. Una traza de PDF se puede obtener de la manera descrita en el documento WO2005/082050. En un aspecto de esta realización, la forma cristalina se caracteriza por las partes de la traza de PDF que corresponden a los valores 2Θ en grados de aproximadamente 8,5, 9,3, 13,3, 17,0, 18,8 y 20,8 en el XRPD. En otro aspecto de esta realización, la forma cristalina se caracteriza por las partes de la traza de PDF que corresponden a los valores 2Θ en grados de aproximadamente 5,7, 8,5, 8,9, 9,3, 11,6, 12,6, 13,3, 14,6, 15,9, 16,4, 17,0, 17,5, 18,4, 18,8, 19,7, 20,4, 20,8, 21,7, 23,3, 23,7, 24,5, 25,5, 25,7, 26,0, 26,3, 26,9, 27,9, 28,4, 29,3, 30,4, 30,6, 31,2, 32,3, 32,7, 34,2, 34,5, 34,8, 35,5, 36,4, 36,6, 38,6 y 39,3 en el XRPD.

Una decimonovena realización de la presente invención (Realización E19) es una forma cristalina del Compuesto 4A donde la forma cristalina se caracteriza por los análisis XRPD, DSC y TGA indicados en el Ejemplo 4-1 más adelante. En un aspecto de esta realización, el Compuesto 2A cristalino se caracteriza por un

patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 6,1, 10,4, 12,9, 13,7, 19,4 y 22,9. En otro aspecto de esta realización, la forma cristalina del Compuesto 4A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 6,1, 10,0, 10,3, 10,4, 12,2, 12,9, 13,7, 14,5, 15,1, 15,5, 17,5, 17,7, 18,3, 18,6, 19,2, 19,4, 20,0, 20,6, 20,9, 21,7, 22,0, 22,3, 22,9, 23,5, 24,0, 25,6, 25,9, 26,5, 27,1, 27,5, 28,5, 29,3, 30,2, 31,1, 31,5, 32,4, 33,1, 33,7, 34,1, 35,8 y 37,4.

Una vigésima realización de la presente invención (Realización E20) es una primera forma cristalina del Compuesto 5A donde la forma cristalina se caracteriza por los análisis XRPD, DSC y TGA indicados en el Ejemplo 5-1 más adelante. En un aspecto de esta realización, la Forma I cristalina del Compuesto 5A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 8,4, 8,6, 18,0, 20,5, 20,8, 25,2, 26,1 y 27,2. En otro aspecto de esta realización, la Forma I cristalina del Compuesto 5A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 8,4, 8,6, 10,4, 14,8, 16,0, 16,8, 18,0, 19,5, 20,5, 20,8, 23,0, 24,5, 25,2, 26,1, y 27,2. En otro aspecto de esta realización, la Forma I cristalina del Compuesto 5A se caracteriza adicionalmente por un pico de temperatura de aproximadamente 149°C en una curva de DSC tomada en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto en un recipiente de aluminio cerrado.

Una vigésimo primera realización de la presente invención (Realización E21) es una segunda forma cristalina del Compuesto 5A donde la forma cristalina se caracteriza por los análisis XRPD, DSC y TGA indicados en el Ejemplo 5-1 más adelante. En un aspecto de esta realización, la Forma II cristalina del Compuesto 5A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 8,4, 8,6, 18,0, 20,4, 20,8, 25,9, 26,2 y 27,1. En otro aspecto de esta realización, la Forma II cristalina del Compuesto 5A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 8,4, 8,6, 10,3, 14,8, 16,0, 16,7, 18,0, 19,4, 20,4, 20,8, 23,0, 24,4, 25,1, 25,9, 26,2 y 27,1. En otro

aspecto de esta realización, la Forma II cristalina del Compuesto 5A se caracteriza adicionalmente por un pico de temperatura de aproximadamente 155°C en una curva de DSC tomada en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto en un recipiente de aluminio cerrado.

5 Una vigésimo segunda realización de la presente invención (Realización E22) es una forma cristalina del Compuesto 6A donde la forma cristalina se caracteriza por los análisis XRPD, DSC y TGA indicados en el Ejemplo 6-1 más adelante. En un aspecto de esta realización, el Compuesto cristalino 6A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando

10 radiación de cobre K α que comprende valores 2 Θ en grados de aproximadamente 10,6, 14,2, 17,4, 18,8 y 20,4. En otro aspecto de esta realización, el Compuesto cristalino 6A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K α que comprende valores 2 Θ en grados de

15 aproximadamente 5,6, 7,0, 9,9, 10,6, 12,8, 14,2, 15,0, 16,0, 16,2, 16,6, 17,4, 18,0, 18,4, 18,8, 19,8, 20,0, 20,4, 20,6, 21,2, 21,7, 22,1, 22,7, 23,1, 23,2, 24,1, 24,8, 25,1, 25,5, 26,1, 26,2, 26,6, 27,9, 28,5, 29,2, 29,3, 30,1, 30,6, 31,0, 31,5, 32,0, 32,3, 32,6, 33,1, 33,9, 34,5, y 35,5.

 Las Realizaciones E23 a E26 de la presente invención corresponden respectivamente al Compuesto cristalino 4A, la Forma I cristalina 5A, la Forma II

20 cristalina 5A, y el Compuesto cristalino 6A como se indica en las Realizaciones E19 a E22, donde la forma cristalina se caracteriza por la traza de PDF derivada de su patrón de difracción por rayos X mostrado en las Figuras 2, 3, 4 y 5.

 El término "aproximadamente", cuando modifica el valor de una propiedad física o similar, se refiere a la variación en la cantidad numérica que se puede

25 producir, por ejemplo, a través de la medida típica y los procedimientos de manejo y muestreo implicados en la caracterización de la sustancia o composición; a través de un error inadvertido en estos procedimientos; a través de diferencias en la fabricación, fuente o pureza de los ingredientes empleados para preparar la sustancia o realizar los procedimientos y similares. En el caso particular de los

30 valores 2 Θ en grados en un XRPD descrito en este documento, el término "aproximadamente" significa típicamente el valor $\pm 0,1$.

 Otra realización de la presente invención es el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en cualquiera de las realizaciones o aspectos anteriores (por ejemplo, el Compuesto II en la Realización

35 E2 o el Compuesto III en la Realización E3), donde el compuesto o su sal está en

una forma sustancialmente pura. Como se usa en este documento, "sustancialmente puro" significa de forma adecuada que al menos aproximadamente el 75% en peso, típicamente al menos aproximadamente el 80% en peso, preferiblemente al menos aproximadamente el 90% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 90% en peso a aproximadamente el 99% en peso), más preferiblemente al menos aproximadamente el 95% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 95% en peso a aproximadamente el 99% en peso o de aproximadamente el 98% en peso al 100% en peso) y lo más preferiblemente al menos aproximadamente el 97% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 99% en peso al 100% en peso) de un producto que contiene un compuesto de Fórmula I o su sal (por ejemplo, el producto aislado a partir de una mezcla de reacción que produce el compuesto o la sal) consiste en el compuesto o sal. El nivel de pureza de los compuestos y sales se puede determinar usando un método de análisis típico tal como cromatografía de capa fina, electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta eficacia y/o espectrometría de masas. Si se emplea más de un método de análisis y los métodos proporcionan diferencias experimentalmente significativas en el nivel de pureza determinado en una muestra dada, entonces prevalece el método que proporciona el nivel de pureza más alto. Un compuesto o sal con una pureza del 100% es uno que está libre de impurezas detectables cuando se determina por un método típico de análisis. Los compuestos de la invención tienen uno o dos centros asimétricos y por lo tanto pueden encontrarse como mezclas de estereoisómeros. Debe apreciarse que un compuesto sustancialmente puro puede ser tanto una mezcla sustancialmente pura de los estereoisómeros como un diastereómero o enantiómero individual sustancialmente puro. Un diastereómero o enantiómero individual sustancialmente puro también es estereoméricamente puro.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen lo siguiente:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador farmacéuticamente aceptable.

(b) Una composición farmacéutica que comprende el producto preparado combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad eficaz de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador farmacéuticamente aceptable.

(c) La composición farmacéutica de (a) o (b), comprendiendo además

- una cantidad eficaz de un agente anti-VIH seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antivirales contra el VIH, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos.
- (d) La composición farmacéutica de (c), en la que el agente anti-VIH es un antiviral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH e inhibidores de entrada del VIH.
- (e) A combinación que es (i) Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un agente anti-VIH seleccionado entre el grupo que consiste en agentes antivirales contra el VIH, inmunomoduladores y agentes anti-infecciosos; donde el compuesto de Fórmula I y el agente anti-VIH cada uno se emplea en una cantidad que vuelve a la combinación eficaz para la inhibición de la integrasa del VIH, para el tratamiento o profilaxis de una infección por el VIH o para el tratamiento, profilaxis o retardo en la aparición o progresión del SIDA.
- (f) La combinación de (e), donde el agente anti-VIH es un antiviral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH e inhibidores de entrada del VIH.
- (g) Un método de inhibición de la integrasa del VIH en un sujeto que necesita de los mismos que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (h) Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por el VIH en un sujeto que necesita del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (i) El método de (h), en el que el compuesto de Fórmula I se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos un antiviral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH e inhibidores de entrada del VIH.
- (j) Un método para el tratamiento, profilaxis o retardo en la aparición o progresión del SIDA en un sujeto que necesita del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de Compuesto I o una sal



farmacéuticamente aceptable del mismo.

(k) El método de (j), en el que el compuesto se administra en combinación con una cantidad eficaz de al menos un antiviral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH e inhibidores de entrada del VIH.

(l) Un método de inhibición de la integrasa del VIH (por ejemplo, la integrasa del VIH-1) en un sujeto que necesita del mismo que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

(m) Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por el VIH (por ejemplo, VIH-1) en un sujeto que necesita del mismo que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

(n) Un método para el tratamiento, profilaxis o retardo en la aparición o progresión del SIDA (por ejemplo, SIDA debido al VIH-1) en un sujeto que necesita del mismo que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de (a), (b), (c) o (d) o la combinación de (e) o (f).

La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (i) para uso en, (ii) para uso como un medicamento para o (iii) para uso en la preparación o fabricación de un medicamento para: (a) terapia (por ejemplo, del cuerpo humano), (b) medicina, (c) inhibición de la integrasa del VIH, (d) tratamiento o profilaxis de una infección por el VIH o (e) tratamiento, profilaxis de o retardo en la aparición o progresión del SIDA. En estos usos, los compuestos de la presente invención opcionalmente se pueden emplear en combinación con uno o más agentes anti-VIH seleccionados entre agentes antivirales contra el VIH, agentes anti-infecciosos e inmunomoduladores.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones, combinaciones y métodos farmacéuticos expuestos anteriormente en (a)-(n) y los usos (i)(a)-(e) a (iii)(a)-(e) expuestos en el párrafo precedente, donde el compuesto de la presente invención empleado en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones (por ejemplo, Compuesto II en Realización E2 o Compuesto III en Realización E3) o un aspecto de los mismos, como se ha descrito anteriormente.

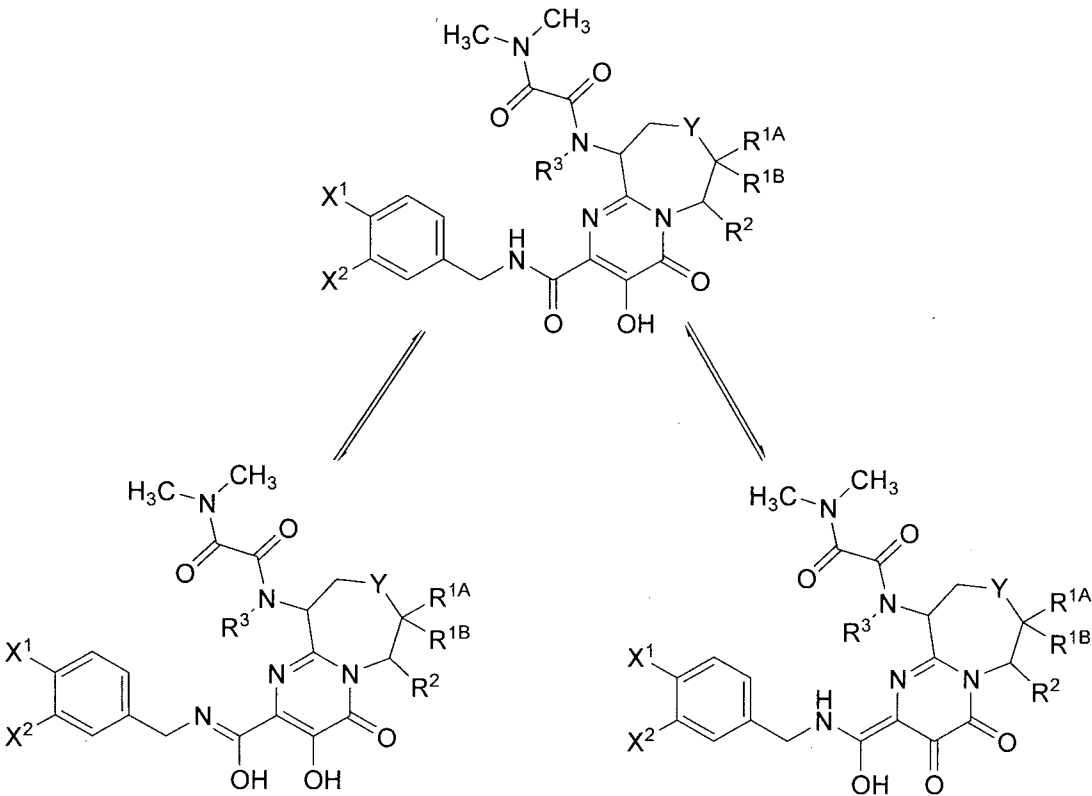
En todas estas realizaciones etc., el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen cada una de las composiciones, combinaciones, métodos y usos farmacéuticos expuestos en los párrafos precedentes, donde el compuesto de la presente invención o su sal empleado en los mismos es sustancialmente puro. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende Compuesto I o su sal y un transportador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes, se aprecia que la expresión "sustancialmente puro" es en referencia a un compuesto de Fórmula I o su sal en sí misma.

Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos expuestos en (a)-(n) anteriormente y los usos (i)(a)-(e) a (iii)(a)-(e) expuestos anteriormente, en las que el VIH de interés es VIH-1. Por tanto, por ejemplo, en la composición farmacéutica (d), el compuesto de Fórmula I se emplea en una cantidad eficaz frente al VIH-1 y el agente anti-VIH es un antiviral contra el VIH-1 seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibidores de la integrasa del VIH-1, inhibidores de entrada del VIH-1 e inhibidores de fusión del VIH-1.

Como reconocerá un especialista en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros, tales como los siguientes:

86



5 Todas las formas tautoméricas de los compuestos, asiladas o en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

El especialista en la técnica también apreciará que los compuestos de la invención pueden formar hidratos y/o solvatos. Los hidratos y solvatos químicamente estables de compuestos abarcados por la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención.

10 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" (o "alquilo C₁-C₄") se refiere a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C₁₋₃" se refiere a n- e isopropilo, etilo y metilo.

15 El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (referido como alternativa como fluoro, cloro, bromo, y yodo).

Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar y cuya estructura y propiedades permaneces o se puede provocar que permanezcan básicamente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir uso del compuesto para los propósitos descritos en este documento.

20

Los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la integrasa del VIH (por ejemplo, la integrasa de VIH-1), la profilaxis o tratamiento de una infección por el VIH y la profilaxis, tratamiento o el retardo en la aparición o progresión de procesos patológicos consiguientes tales como el SIDA. La profilaxis del SIDA, tratar el SIDA, retardar la aparición o progresión del SIDA, la profilaxis de una infección por el VIH o tratar una infección por VIH se define como que incluye, pero sin limitación, el tratamiento de un intervalo amplio de estados de una infección del VIH: SIDA, CRS (complejo relacionado con el SIDA), tanto sintomático como asintomático y exposición al VIH real o potencial. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para tratar una infección por el VIH después de que se sospeche de exposición pasada al VIH por medios tales como transfusión sanguínea, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazo accidental con aguja o exposición a sangre de un paciente durante cirugía.

Los compuestos de esta invención son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de selección para compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para aislar mutantes de enzimas, que son herramientas de selección excelentes para compuestos antivirales más potentes. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros antivirales contra la integrasa del VIH, por ejemplo, por inhibición competitiva. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden ser productos comerciales para comercializarse con estos propósitos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto precursor y que no es indeseable biológicamente o de otra manera (por ejemplo, no es tóxico ni de otra manera dañino para el receptor de los mismos). Las sales adecuadas incluyen sales de adición ácidas que, por ejemplo, se pueden formar mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido benzoico. Los compuestos de la invención portan un resto ácido y, por tanto, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o magnesio) y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. También, en el caso de que esté presente un grupo ácido (-COOH) o



alcohol, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.

El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrado" o "administrar") en referencia a un compuesto de la invención se refiere a proporcionar el compuesto o su sal (o un hidrato o solvato) al individuo que necesita tratamiento o profilaxis. Cuando se proporciona un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, agentes antivirales útiles para la profilaxis o tratamiento de una infección del VIH o el SIDA), se aprecia que cada uno de "administración" y sus variantes incluyen provisión del compuesto y otros agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, los mismos se pueden administrar juntos en una composición única o los mismos se pueden administrar por separado.

Como se usa en la presente memoria, el término "composición" tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que se produzca como resultado, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a que los ingredientes de la composición farmacéutica tienen que ser compatibles el uno con el otro y no dañinos para el receptor de los mismos.

El término "sujeto" (o, como alternativa, "paciente"), como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad eficaz" como se ha usado en este documento se refiere a esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro clínico. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté previniendo. El término también incluye en este documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la integrasa del VIH y provocar de ese modo la respuesta que se esté buscando (es decir, una "cantidad eficaz de inhibición"). Cuando el compuesto activo (es decir,

ingrediente activo) se administra como la sal, las referencias a la cantidad de ingrediente activo son a la forma de ácido libre o de base libre del compuesto.

Con el propósito de la inhibición de la integrasa del VIH, la profilaxis o tratamiento de una infección del VIH o la profilaxis o tratamiento o retardo en la aparición o progresión del SIDA, los compuestos de la presente invención, 5 opcionalmente en forma de una sal (o hidrato o solvato), se pueden administrar por cualquier medio que produzca contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Los mismos se pueden administrar por cualquier medio convencionales disponible para uso junto con farmacéuticos, como agentes terapéuticos 10 individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Los mismos se pueden administrar solos, pero típicamente se administran con un transportador farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración elegida y práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intrasternal), mediante 15 pulverización de inhalación o por vía rectal, en forma de una dosis unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones líquidas adecuadas para administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se 20 pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en el campo y pueden emplear cualquiera de los medios habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en el campo y pueden emplear excipientes sólidos tales 25 como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en el campo y típicamente emplean agua estéril como un transportador y opcionalmente otros ingredientes, tales como un adyuvante de solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables de acuerdo con métodos 30 conocidos en la técnica en las que el transportador comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Se proporciona descripción adicional de métodos adecuados para uso en la preparación de composiciones farmacéuticas de la presente invención y de 35 ingredientes adecuados para uso en dichas composiciones en Remington's



Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 y en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar por vía oral en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) por día en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosis preferido es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día por vía oral en una dosis única o en dosis divididas. Otro intervalo de dosis preferido es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día por vía oral en dosis única o dividida. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de las dosis al paciente que se tiene que tratar. En una realización, un compuesto de la presente invención se administra por vía oral a seres humanos adultos en una forma práctica (por ejemplo, en forma de una solución en metocel acuoso, o en forma de cápsulas o comprimidos) en una cantidad de desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 800 mg una vez al día o dos veces al día. El nivel de dosis y frecuencia de dosis específico para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se está sometiendo a terapia.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también se refiere a uso de los compuestos inhibidores de la integrasa del VIH de la presente invención con uno o más agentes anti-VIH útiles en el tratamiento de una infección del VIH o SIDA. Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que es directamente o indirectamente eficaz en la inhibición de la integrasa del VIH u otra enzima necesaria para una replicación o infección del VIH, el tratamiento o profilaxis de una infección del VIH y/o el tratamiento, profilaxis o retardo en la aparición o progresión del SIDA. Se aprecia que un agente anti-VIH es eficaz para tratar, prevenir o retardar la aparición o progresión de una infección del VIH o SIDA y/o

5 enfermedades o afecciones que se originan de las mismas o relacionadas con las mismas. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden administrar eficazmente, en periodos de pre-exposición y/o post-exposición, junto con cantidades eficaces de uno o más antivirales contra el VIH, inmunomoduladores, anti-infecciosos o vacunas útiles para tratar una infección del VIH o SIDA, tales como los descritos en la Tabla 1 del documento WO 01/38332 o en la Tabla en el documento WO 02/30930. Los antivirales contra el VIH adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los que se enumeran en la Tabla A de la forma siguiente:

10

Tabla A

Nombre	Tipo
abacavir, ABC, Ziagen®	InTI
abacavir +lamivudina, Epzicom®	InTI
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®	InTI
amprenavir, Agenerase®	IP
atazanavir, Reyataz®	IP
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®	InTI
darunavir, Prezista®	IP
ddC, zalcitabina, dideoxycitidina, Hivid®	InTI
ddl, didanosina, dideoxiinosina, Videx®	InTI
ddl (recubrimiento entérico), Videx EC®	InTI
delavirdina, DLV, Rescriptor®	InnTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	InnTI
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla®	InnTI + InTI
emtricitabina, FTC, Emtriva®	InTI
emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®	InTI
emvirina, Coactinon®	InnTI
enfuvirtida, Fuzeon®	IF
didanosina con recubrimiento entérico, Videx EC®	InTI
etravirina, TMC-125, Intelence®	InnTI
fosamprenavir calcio, Lexiva®	IP
indinavir, Crixivan®	IP
lamivudina, 3TC, Epivir®	InTI

SA

lamivudina + zidovudine, Combivir®	InTI
lopinavir	IP
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	IP
maraviroc, Selzentry®	IE
nelfinavir, Viracept®	IP
nevirapina, NVP, Viramune®	InnTI
PPL-100 (also known como PL-462) (Ambrilia)	IP
raltegravir, MK-0518, Isentress®	InI
rilpivirina, TMC-278	nnRTI
ritonavir, Norvir®	IP
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	IP
estavudina, d4T, didehidrodeoxitimidina, Zerit®	InTI
tenofovir DF (DF = disoproxil fumarato), TDF, Viread®	InTI
tipranavir, Aptivus®	IP

5 IE = inhibidor de entrada; IF = inhibidor de fusión; InI = inhibidor de la integrasa; IP = inhibidor de la proteasa; InTI = inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa; InnTI = inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. Algunos de los fármacos enumerados en la tabla se usan en una forma de sal; por ejemplo, sulfato de abacavir, sulfato de indinavir, sulfato de atazanavir y mesilato de nelfinavir.

10 Se aprecia que el alcance de combinaciones de los compuestos de esta invención con agentes anti-VIH no se limita a los antivirales contra el VIH enumerados en la Tabla A y/o enumerados en las Tablas a las que se ha hecho referencia anteriormente en los documentos WO 01/38332 y WO 02/30930, pero incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o profilaxis de una infección del VIH o SIDA. Los agentes antivirales del VIH y otros agentes típicamente se emplearán en estas combinaciones en sus intervalos y regímenes de dosificación convencionales como se ha presentado en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las dosis descritas en el Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57ª edición (2003), la 58ª edición (2004), la 59ª edición (2005) y ediciones posteriores de los mismos. Los intervalos de dosis para un compuesto de la invención en estas combinaciones son iguales a los que se han expuesto anteriormente.

Las abreviaturas incluyen las siguientes:

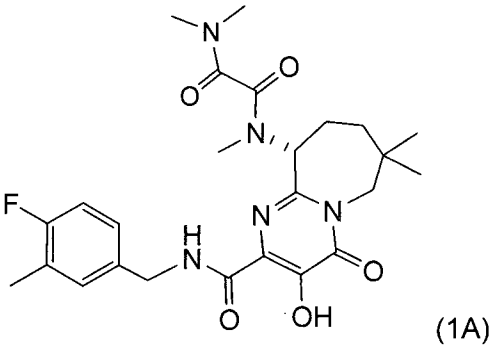
ACN = acetonitrilo; AcOH = ácido acético; Barg = bar-manométrico; Bn = bencilo; Boc = t-butiloxicarbonilo; (Boc)₂O = carbonato de di-t-butilo; BOP = benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)fosfonio; DABCO = 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano; DBA (o dba) = dibencilidenoacetona; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCC =
5 diciclohexil carbodiimida; DCE = 1,2-dicloroetano; DCM = diclorometano; DMAC = N,N-dimetilacetamida; DMAD = dimetilacetilenodicarboxilato; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMPU = N,N'-dimetilpropilenourea; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; ES MS = espectroscopía de masas por
10 electronebulización; Et = etilo; EtNH₂= etilamina; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; FBS = suero bovino fetal; GC = cromatografía de gases; HDPE = polietileno de alta densidad; HMPA = hexametilfosforamida; HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alta resolución; HRMS = espectroscopía de masas de alta resolución; IPA = alcohol isopropílico; IPAc = acetate de isopropilo; LAH = hidruro de litio y aluminio; LC-MS = cromatografía líquida-espectroscopía de masas; LDA = diisopropilamida de litio; Me = metilo; MeOH = metanol; MeTHF = 2-metiltetrahidrofurano; MsCl = cloruro de metanosulfonilo (o mesilo); MTBE = metil terc-butil éter; NBD = norbornadina; NBS = N-bromosuccinimida; NMM = N-metilmorfolina; NMP = N-metilpirrolidona; RMN =
15 resonancia magnética nuclear; NOE = Efecto Nuclear Overhouser; OBD = Densidad de Lecho Óptima (columna cromatográfica); PTSA = ácido p-toluenosulfónico; RB = (matraz) de fondo redondo; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio; TBSCl = cloruro de terc-butildimetilsililo; t-BuOK = terc-butóxido potásico; TEA = trietilamina; TEMPO = 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidin-1-oxilo; Tf = triflato (= trifluorometanosulfonato); TFA =
20 ácido trifluoroacético; TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; THF = tetrahidrofurano; TLC = cromatografía de capa fina; UV = ultravioleta; XRPD = difracción en polvos por rayos X.

Los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitaciones del alcance o del
30 espíritu de la invención. En estos ejemplos, "temperatura ambiente" o "temperatura ambiental" se refiere a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C. La estereoquímica relativa de cada uno de los productos del título en los Ejemplos 2-5 se determinó por estudios NOE comparativos de los isómeros.

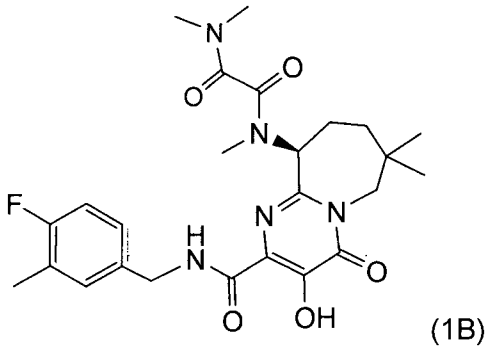
90

EJEMPLO 1

5 N-((10R)-2-[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil}-3-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 1A).



10 N-((10S)-2-[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil}-3-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 1B).



Paso 1: 2,2-Dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de metilo

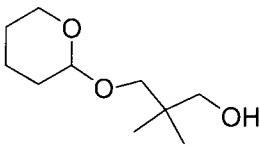


15 A una mezcla agitada de éster metílico del ácido hidroxipiválico (50,0 g, 378 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,439 g, 7,57 mmol) en 250 ml de metil terc-butil éter se le añadió lentamente dihidropirano (48,1 ml, 568 mmol) con refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se

20

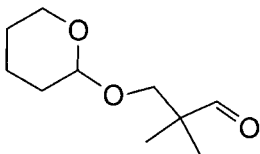
añadieron 50 ml de NaHCO₃ saturado y la mezcla se agitó y se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida usando una columna de 330 g, acetato de etilo del 0% al 5% en hexano dio 2,2-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de metilo en forma de un aceite transparente: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,5 (s, 1H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,6 (m, 3H), 3,4 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,6-1,18 (m, 5H), 1,05 (m, 6H).

Paso 2: 2,2-Dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol



A una solución de LiAlH₄ (397 ml, 397 mmol) en THF (250 ml) enfriada en un baño de hielo a 0°C se le añadió 2,2-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanoato de metilo (82 g, 378 mmol) en THF (250 ml) mediante un embudo de adición manteniendo la temperatura interna por debajo de 6°C. Cuando se completó la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió con H₂O (16 ml, 888 mmol), después de 5 minutos con NaOH 10 N (16 ml, 160 mmol) y después de otros 15 minutos con H₂O (48 ml, 2664 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos y después se filtró aclarando con THF. El filtrado se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El secado adicional al vacío dio 2,2-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol en forma de un líquido incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,58 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 2,8 (t, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 4H), 0,85 (s, 6H).

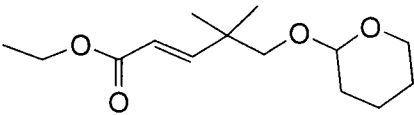
Paso 3: 2,2-Dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanal



al

5 A una solución agitada de 2,2-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propan-1-ol (20 g, 106 mmol) y TEA (44,4 ml, 319 mmol) en diclorometano seco (300 ml) enfriada en un baño de hielo a 0°C ± 5°C se le añadió en una porción una solución de complejo de trióxido de azufre y piridina (50,7 g, 319 mmol) en DMSO anhidro (300 ml). Se produjo una exotermia a 27°C. El baño se retiró y la mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual la conversión se completó tal como se determinó por TLC. La reacción se interrumpió con 225 ml de NaHCO₃ saturado, se concentró en el evaporador rotatorio para retirar el diclorometano y se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con 250 ml de ácido cítrico al 10%, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El secado al vacío dio 2,2-dimetil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanal en forma de un aceite. Contenía DMSO al ~40% por RMN: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,6 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,38 (d, 1H), 1,8-1,4 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Paso 4: (2E)-4,4-Dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pent-2-enoato de etilo

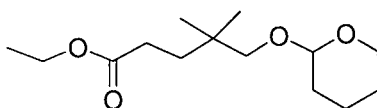


20 A una suspensión de una mezcla de acetonitrilo (200 ml) y cloruro de litio (13,66 g, 322 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 25°C se le añadió fosfonoacetato de trietilo (64,5 ml, 322 mmol) y después DBU (32,4 ml, 215 mmol). Durante la adición, la temperatura de reacción aumentó hasta 33°C y después se volvió a enfriar a 25°C durante 30 minutos. La mezcla se agitó, se enfrió a 0°C y se añadió el Reactivo 1 (20 g, 107 mmol) con un aclarado de 5 ml de CH₃CN. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, la mezcla se dejó calentar, se agitó a 25°C durante 2 horas, después se diluyó con 250 ml de MTBE y 250 ml de agua, se separó y la capa orgánica se lavó con 100 ml de agua. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 100 ml de MTBE y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 200 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y después se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc del 0% al 10% en

hexano dio (2E)-4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pent-2-enoato de etilo en forma de un aceite incoloro: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,0 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,2 (c, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,16, (d, 1H), 1,8-1,5 (m, 6H), 1,3 (t, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).

5

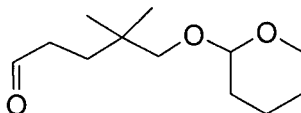
Paso 4: 4,4-Dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentanoato de etilo



10 Una mezcla de (2E)-4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pent-2-enoato de etilo (23 g, 90 mmol) y Pt al 5% sobre carbono (3 g, 14,65 mmol) en etanol (200 ml) se agitó en el hidrogenador Parr a 0,31 MPa de hidrógeno durante 5 días (conversión completa según se determinó por TLC: EtOAc al 10%/hexano-sin manchas UV activas). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró.

15 El secado al vacío dio 4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentanoato de etilo en forma de un aceite incoloro: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,7 (t, 1H), 4,12 (c, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,0, (d, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 6H), 1,9 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

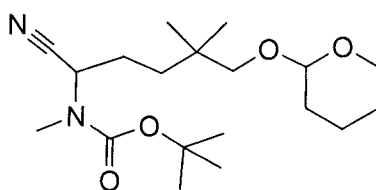
20 Paso 5: 4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentanal



25 A una solución de 4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentanoato de etilo (11,3 g, 43,7 mmol) en tolueno (300 ml) enfriada a -78°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en heptano (53 ml, 52,5 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . La mezcla se dejó en agitación con refrigeración durante 15 minutos (TLC: EtOAc al 20% en hexano). La reacción se interrumpió con MeOH (3,00 ml, 161 mmol), se

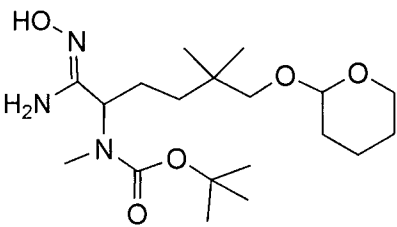
dejó calentar a -10°C y se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de NaCl saturado. La mezcla se dejó calentar y en agitación durante 60 minutos, formando un gel. La mezcla gelatinosa se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con 750 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El secado al vacío dio 4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentanal en forma de un aceite transparente: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,8 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,0, (d, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 6H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

10 Paso 6: [1-Ciano-4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentil]metilcarbamato de terc-butilo



15 Una mezcla de 4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentanal en bruto, MTBE (15 ml), clorhidrato de metilamina (3,08 g, 45,7 mmol), cianuro sódico (1,399 ml, 45,7 mmol) y agua (15,0 ml) se agitó en un matraz tapado durante 24 horas. El análisis por TLC (AE al 10%/hexanos) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla se extrajo con 25 ml de acetato de etilo y se concentró en el evaporador rotatorio. El secado al vacío dio un aceite claro. El aminonitrilo en bruto se recogió en 25 ml de acetato de etilo y se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (10,49 ml, 45,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana, la mezcla se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 10%/hexano produjo [1-ciano-4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentil]metilcarbamato de terc-butilo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,7 (dd, 1H), 3,8 (t, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,5 (dd, 1H), 3,0, (dd, 1H), 2,89, 2,88 (2s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,3 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,915 (s, 3H).

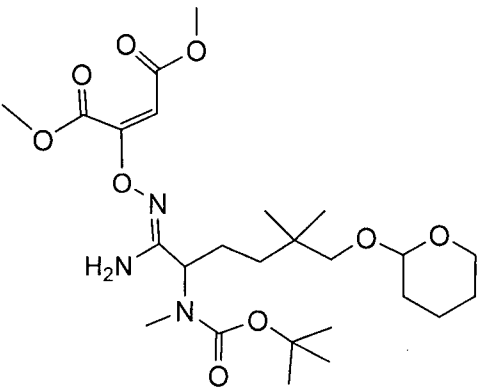
30 Paso 7: [1-[Amino(hidroxiimino)metil]-4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentil]metilcarbamato de terc-butilo



5 A una solución agitada de [1-ciano-4,4-dimetil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pentil]metilcarbamato de terc-butilo (8,5 g, 23,98 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió hidroxilamina al 50% (1,543 ml, 25,2 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas (El análisis por LC-MS indicó la conversión completa) se enfrió y se concentró. La retirada del exceso de hidroxilamina azeotrópicamente con metanol dio [1-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]-4,4-dimetil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pentil]metilcarbamato de terc-butilo: MS (ES+): 388,26 (M+H).

10

Paso 8: (2-({[(1-Amino-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5,5-dimetil-6-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)hexilideno]amino}oxi)but-2-enodioato de dimetilo



15

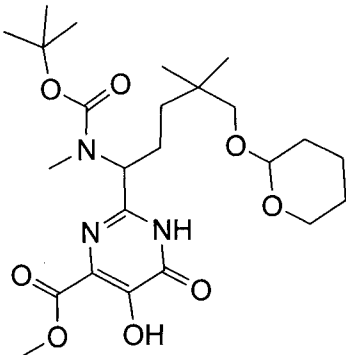
20 A una solución agitada de [1-[amino(hidroxiimino)metil]-4,4-dimetil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pentil]metilcarbamato de terc-butilo en bruto (98 mmol) en MeOH (800 ml) enfriada a -10°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente acetilenodicarboxilato de dimetilo (12,09 ml, 98 mmol) manteniendo la temperatura interna a -10°C. Se dejó que la solución se desarrollara a o por debajo de -10°C (en el congelador) durante una noche y después se dejó calentar a 25°C y en agitación durante 30 horas. La mezcla se diluyó con 200 ml de tolueno y se

Handwritten signature or initials.

concentró. El secado al vacío durante una noche dio un aceite fino de color pardo que contenía tolueno según se determinó por RMN y era una mezcla de isómeros. El producto en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional: MS (ES+): 530,2 (M+H).

5

Paso 9: 2-[1-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-4,4-dimetil-5-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)pentil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo

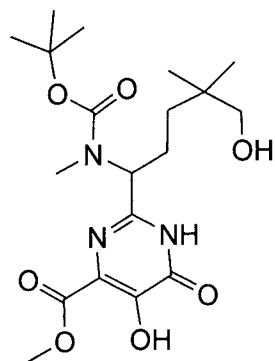


10

El (2-([1-amino-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5,5-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)hexilideno]amino}oxi)but-2-enodioato de dimetilo en bruto (40,6 g) se disolvió en o-xileno (100 ml) y se calentó a 115°C ± 5°C (baño de aceite a 120°C) durante 12 horas. La mezcla de reacción se volvió oscura rápidamente después de alcanzar 115°C. Los ensayos por TLC y LC-MS después de 48 horas indicaron que se había consumido un isómero, pero aproximadamente el 10% del otro (minoritario) isómero había permanecido. El calentamiento se continuó durante 48 horas más, momento en el que se observó la conversión completa tal como se determinó por LC-MS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de EtOAc y se filtró a través de un elemento de filtro de 10 cm de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El secado al vacío dio el producto del título en forma de una espuma de color pardo: MS (ES+): 498,1 (M+H).

25

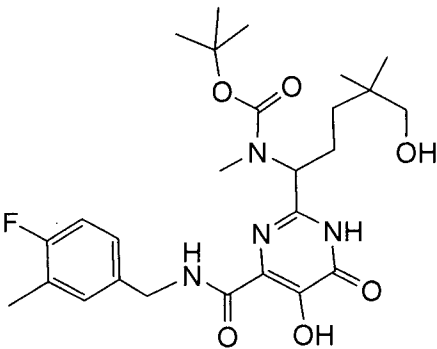
Paso 10: 2-[1-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-5-hidroxi-4,4-dimetilpentil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo



Una mezcla del 2-[1-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4,4-dimetil-5-
(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pentil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato
5 de metilo en bruto (32 g) y 1g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato se disolvió
en metanol (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción
se interrumpió con 3 ml de NaHCO₃ saturado y se concentró. El residuo se recogió
en 500 ml de EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y se secó sobre Na₂SO₄. La
retirada de los disolventes a presión reducida dio el producto del título en forma de
10 una espuma de color pardo: MS (ES+): 314,1 (M+H).

Paso 11: [1-(4-[[4-Fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-
dihidropirimidin-2-il)-5-hidroxi-4,4-dimetilpentil]metilcarbamato de
terc-butilo

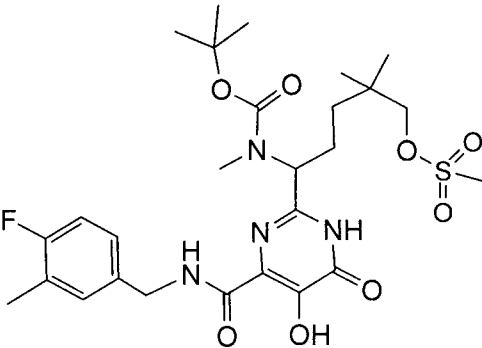
15



Una mezcla de 2-{1-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-hidroxi-4,4-
dimetilpentil}-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo (5,11 g,
20 12,36 mmol), 1-(4-fluoro-3-metilfenil)metanamina (2,064 g, 14,83 mmol) y TEA (3,45
ml, 24,72 mmol) en 2-propanol (80 ml) se calentó a 80°C ± 2°C en una atmósfera de

5 nitrógeno (baño de aceite a 82°C) durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en 100 ml de iPrOAc, se lavó con 2 x 50 ml de HCl 1 N, 2 x 25 ml de agua y 25 ml de NaHCO₃ saturado y se secó sobre MgSO₄. La solución se diluyó con 50 ml de tolueno y se concentró. El secado al vacío dio una espuma de color castaño: MS (ES+): 521,19 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,3 (s a, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (t, 1H), 5,4 (s a, 1H), 4,8 (d, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,0, (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,2 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

10 Paso 12: Metanosulfonato de 5-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(4-[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil)-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-2,2-dimetilpentilo

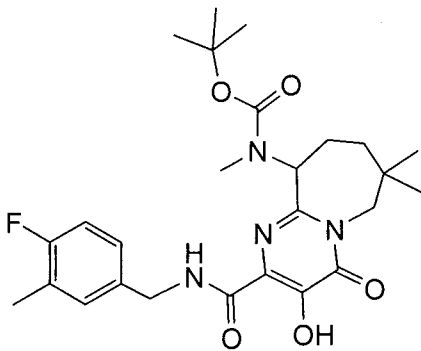


15 A una solución enfriada con hielo (T = 2°C ± 2°C) de (5,45 g , 10,47 mmol) se le añadió TEA (8,75 ml, 62,8 mmol) y después gota a gota MsCl (4,89 ml, 62,8 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Se dejó que la suspensión resultante se desarrollara a 2°C ± 2°C durante 2,5 horas y después a la mezcla de reacción fría se le añadió lentamente NaOH 5 N (14,66 ml, 73,3 mmol).

20 Después, la mezcla de reacción se calentó a 80°C ± 2°C (baño de aceite a 83°C) durante 20 horas. Después de enfriar a 50°C, se añadió gota a gota HCl 6 N (34,0 ml, 68,0 mmol) durante 1 hora hasta que el valor del pH fue de 2,5-3,0 (papel y tiras indicadoras de pH). El filtrado se diluyó con 100 ml de agua, el pH se ajustó a 2 (desde ~8) con HCl 2 N y se extrajo 3 veces con 500 ml de acetato de isopropilo.

25 Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto sólido de color castaño resultante se secó al vacío: MS (ES+): 599,1 (M+H).

Paso 13: (2-[[[4-Fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)metilcarbamato de terc-butilo



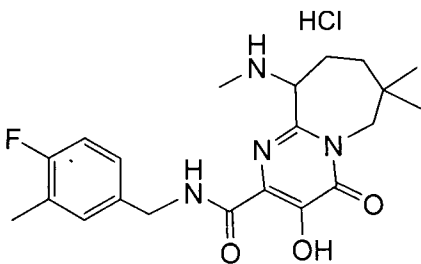
5

Una mezcla de metanosulfonato de 5-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-(4-[[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-2,2-dimetilpentilo (7,8 g, 13,03 mmol), carbonato de cesio (11 g, 33,8 mmol) y 75 ml de dioxano se calentó a 80°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con agua (150 ml) y NaCl saturado (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto sólido de color castaño resultante se secó al vacío: MS (ES⁺): 503,3 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (s a, 1H), 7,6 (s a, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,3 (dd, 1H), 2,8 (s, 3H), 2,3, (s, 3H), 1,6 (compleja m, 6H), 1,3 (s, 9H), 1,1 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

15

Paso 14: Clorhidrato de N-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-hidroxi-7,7-dimetil-10-(metilamino)-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxamida

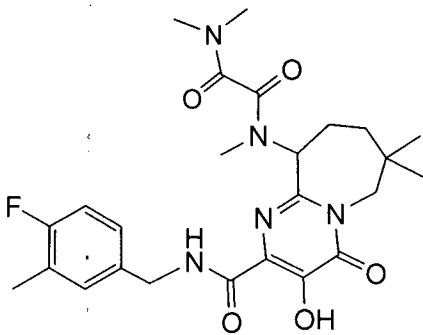
20



AS

El (2-[[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)metilcarbamato de terc-butilo (6,1 g, 12,14 mmol) se trató con HCl 4 N en dioxano (15,17 ml, 60,7 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas (conversión completa según se determinó por LC-MS) y después se concentró. El secado al vacío dio clorhidrato de N-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-hidroxi-7,7-dimetil-10-(metilamino)-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxamida en forma de un sólido cristalino de color castaño: MS (ES+): 403,2 (M+H).

10 Paso 15: N-(2-[[[4-Fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7,7-dimetil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida



15 A una mezcla de clorhidrato de N-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-hidroxi-7,7-dimetil-10-(metilamino)-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxamida (200 mg, 0,421 mmol), HOAt (68,7 mg, 0,5 mmol), ácido N,N-dimetiloxámico (74 mg, 0,631 mmol) y trietilamina (0,235 ml, 1,683 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió EDC (224 mg, 1,262 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se diluyó con 25 ml de EtOAc, se lavó con 10 ml de cada uno de una solución de NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio un producto del título en bruto que se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (gradiente de elución de AcOH al 0,1% en agua/acetonitrilo) para dar el producto del título en forma de un sólido: HRMS (ES+): 502,2484 (M+H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (s a, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (t, J = 9 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,8 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,5 (m, 21H), 4,5 (m, 2H), 3,3 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,98, (s,

3H), 2,96 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (s, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

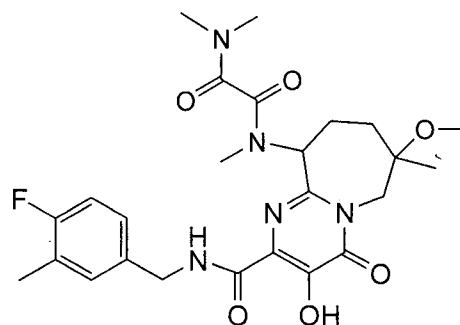
La resolución en una columna quiral dio:

1A. N-((10R)-2-[[4-(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7,7-dimetil-
5 4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-
trimetiletanodiamida. $[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}} = +67,6^\circ$ (c = 0,5, MeOH); HRMS (ES+): 502,2482 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,35 (s a, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (t, J = 9 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,8 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,5 (m, 21H), 4,5 (m, 2H), 3,3 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,98, (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 1H),
10 1,7 (s, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

1B. N-((10S)-2-[[4-(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7,7-dimetil-
4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-
trimetiletanodiamida. $[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}} = -72,4^\circ$ (c = 0,5, MeOH); HRMS (ES+): 502,2481 (M+H); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,35 (s a, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (t, J = 9 Hz, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,8 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,5 (m, 21H), 4,5 (m, 2H), 3,3 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,98, (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 1H),
15 1,7 (s, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

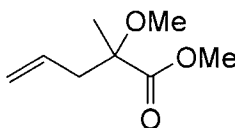
EJEMPLO 2

20 Estereoisómeros aislados de N-(2-[[4-(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7-metoxi-7-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida



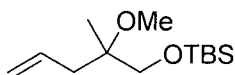
qb

Paso 1: 2-Metoxi-2-metilpent-4-enoato de metilo



5 A una solución de diisopropilamina (2,34 l, 16,4 mol) en THF (6 l) a -48°C se le añadió n-butilitio (5,78 l, 14,5 mol) mediante un embudo de adición durante 35 minutos y la mezcla resultante se calentó a -15°C durante 20 minutos, se mantuvo a -15°C durante 10 minutos y después se enfrió a -40°C. A esta solución se le añadió 2-metoxipropionato de metilo (1,85 kg, 12,4 mol) mediante un embudo de adición
10 durante 1,75 horas. Después de agitar durante 30 minutos, se le añadió bromuro de alilo (1,4 l, 16,4 mol) mediante un embudo de adición. La solución resultante se agitó durante 30 minutos, se calentó a 0°C durante 1 hora, después se interrumpió con HCl 3 N (7 l) y se extrajo con MTBE (2 x 4 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al
15 vacío. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 2: *tert*-Butil[(2-metoxi-2-metilpent-4-en-1-il)oxi]dimetilsilano



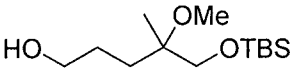
20

A una suspensión de LAH (gránulos, 251,4 g, 6,29 mol) en THF (6 l) a <10°C se le añadió 2-metoxi-2-metilpent-4-enoato de metilo (1,9 kg en bruto) mediante un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 23°C. La mezcla resultante se agitó a ~5°C durante 1 hora; después
25 se interrumpió con agua (250 ml, 13,9 mol), NaOH al 15% (250 ml, 12,4 mol) y agua (750 ml, 41,6 mol); después se diluyó con 8 l de MTBE; se secó sobre 500 g de MgSO₄ durante una noche; y se filtró via filtración al vacío. La torta de filtro resultante se lavó con THF y MTBE. Los filtrados se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el alcohol en bruto.

30 A una solución de TBS-Cl (4,06 kg, 26,1 mol) en DCM (23 l) se le añadieron

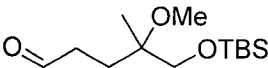
5 DMAP (74 g, 0,606 mol), el alcohol en bruto (2,6 kg, 20,08 mol) y TEA (3,94 l, 28,1 mol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se interrumpió con agua (6 l). La capa orgánica se recogió, se lavó con HCl 1 M (6 l) y con salmuera (4 l), después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage 150 l, 5 kg de sílice) eluyendo con DCM proporcionó el derivado de TBS éter. El material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

10 Paso 3: 5-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-metoxi-4-metilpentan-1-ol



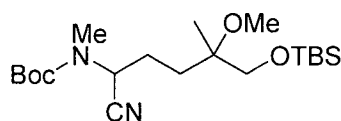
15 A una solución de *terc*-butil[(2-metoxi-2-metilpent-4-en-1-il)oxi]dimetilsilano (2,45 kg, 10,04 mol) en THF (3,5 l) a <5°C se le añadió BH_3 en THF (solución 1 M, 11,05 l, 11,05 mol) mediante un embudo mientras se mantenía la temperatura de reacción a <15°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se interrumpió con agua (11,75 l, 652 mol). A la mezcla agitada se le añadió perborato sódico tetrahidrato (4,64 kg, 30,2 mol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con 14 l de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera/agua (7 l/3 l). La capa acuosa se extrajo con MTBE (14 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con 18,75 l de tiosulfato sódico acuoso al 5%/salmuera/agua (10 l/5 l/3,75 l) y después se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto. La cromatografía en columna ultrarrápida (múltiples ensayos) eluyendo con DCM del 0% al 100% en heptano y después con EtOAc del 1% al 50% en DCM proporcionó el alcohol deseado. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,65-3,59 (m, 2 H); 3,47 (dd, $J = 23,9, 10,1$ Hz, 2 H); 3,24 (s, 3 H); 2,21-2,07 (m, 1 H); 1,63-1,54 (m, 4 H); 1,05-0,70 (m, 9 H); 0,04 (s, 6H).

30 Paso 4: 5-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-metoxi-4-metilpentanal



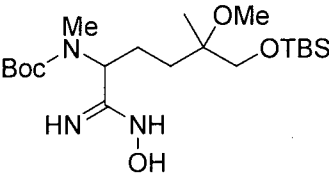
A una solución de bicarbonato sódico (627 g, 74,6 mol) y bromuro potásico (672 g, 56,5 mol) en agua (20 l) se le añadieron 5-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metoxi-4-metilpentan-1-ol (3,5 kg, 11,2 mol), DCM (10 l) y TEMPO (17,6 g, 113 mol). La mezcla resultante se enfrió a <5°C y se añadió en porciones NaOCl (solución al 13%, total 6,7 l, 14,6 mol) mediante un embudo mientras se mantenía la temperatura de reacción <5°C. La mezcla se agitó durante 6 horas calentando a temperatura ambiente. La capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con 4 l de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto, 4,2 kg, se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,75 (t, J = 1,8 Hz, 1 H); 3,43 (c, J = 10,4 Hz, 2 H); 3,17 (s, 3H); 2,43 (t, J = 1,8 Hz, 2H); 2,02-1,65 (m, 2 H); 0,99-0,71 (s, 9H); 0,14 (s, 6H).

Paso 5: (5-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-ciano-4-metoxi-4-metilpentil)metilcarbamato de *terc*-butilo



A una solución de clorhidrato de metilamina (0,83 kg, 12,34 mol) en agua (14,66 l) se le añadieron dioxano (24,43 l), 5-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metoxi-4-metilpentanal (en bruto, 2,9 kg, 11,22 mol) y NaCN (0,605 kg, 12,34 mol) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción a 15°C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se añadió NaCl (1,7 kg) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 4 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5,63 kg (>100%) del material en bruto. A una solución del residuo en bruto en EtOAc (20 l) a 6°C se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,57 kg, 11,78 mol) en 1,5 l de EtOAc mediante un embudo de adición durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante una noche y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc del 0 al 30% en heptano proporcionó el producto deseado.

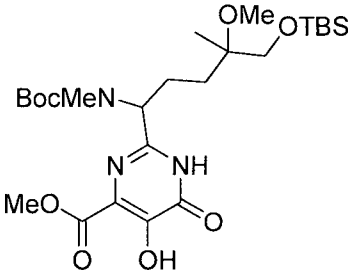
Paso 6: {5-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-[(hidroxiamino)(imino)metil]-4-metoxi-4-metilpentil}metilcarbamato de *terc*-butilo



5

A una solución de (5-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxi]-1-ciano-4-metoxi-4-metilpentil)metilcarbamato de *terc*-butilo (4,37 kg, 10,91 mol) en MeOH (28 l) a 30°C se le añadió hidroxilamina acuosa (al 50% en agua, 1,2 l, 19,63 mol). La mezcla resultante se calentó a 40°C durante una noche, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en 1,5 l de tolueno, se concentró a presión reducida y se secó al vacío. El material en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: 434,3.

15 Paso 7: 2-(1-[(*terc*-Butoxicarbonil)(metil)amino]-5-[[*terc*-butyl(dimetil)silil]oxi]-4-metoxi-4-metilpentil)-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo



20

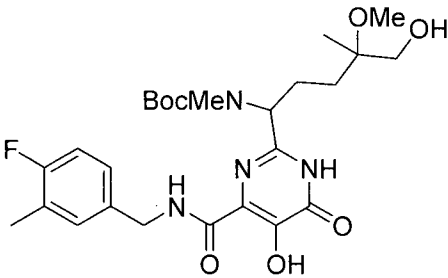
A una solución de {5-[[terc-butyl(dimethyl)silil]oxi]-1-[(hidroxiamino)(imino)metil]-4-metoxi-4-metilpentil}metilcarbamato de *terc*-butilo (4,17 kg, 96,18 mol) en MeOH (26 l) a 0°C se le añadió dicarboxilato de dimetilacetileno (1,3 l, 10,7 mol) durante 40 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 8°C. La mezcla de reacción se calentó a 30°C durante una noche. Además, se añadió dicarboxilato de dimetilacetileno (total

25

0,454 l, 3,7 mol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante una noche, se enfrió, se concentró al vacío y se concentró en xileno para proporcionar el derivado de diéster deseado. LC-MS: 576,2.

Una solución del derivado de diéster (4,15 kg, 7,21 mol) en xileno (24 l) se calentó a 140°C durante 20 horas, después se enfrió y la mezcla de reacción se diluyó con 4 l de heptano y se filtró a través de una capa de Celite 545. La cromatografía ultrarrápida (Biotage Flash Si 150 l, 5,0 kg de sílice) del filtrado eluyendo primero con heptano, después con EtOAc al 100% durante 60 minutos y finalmente con EtOAc con ácido acético al 1% proporcionó el producto del título. LC-MS: 544,1.

Paso 8: [1-(4-[(4-Fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil)-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-5-hidroxi-4-metoxi-4-metilpentil]metilcarbamato de *tert*-butilo



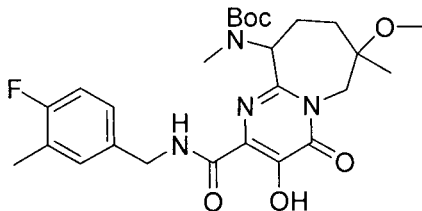
A una solución de 2-(1-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-metoxi-4-metilpentil)-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo (1,73 kg, 5,11 mol) en 2-propanol (10,23 l) se le añadió 4-fluoro-3-metilbencilamina (0,854 kg, 6,14 mol). La mezcla resultante se calentó a 75°C durante una noche, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (8 l) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (5 l). El sólido de color blanco se retiró por filtración. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado al 50% (1 x 5 l) y salmuera (1 x 5 l), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar la amida en bruto. LC-MS: 651,1.

A una solución de la amida en bruto (1,75 kg, 2,69 mol) en THF (0,75 l) a 25°C se le añadieron TBAF (1 M en THF, 7,26 l, 7,26 mol) y tamices moleculares de

3 Å activados en polvo (500 g). La mezcla de reacción se calentó en el evaporador rotatorio a 25°C durante una noche, se concentró al vacío y después se añadieron más cantidad de TBAF (1 M en THF, 1,076 l, 1,076 mol) y tamices moleculares de 3 Å activados en polvo (300 g). La mezcla de reacción se calentó en el evaporador rotatorio a 30°C durante una noche y después se filtró para retirar los tamices moleculares. La torta de filtro se lavó con MeOH (3 l) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 6 l de DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. al 30% (4 x 4 l), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto del título en bruto, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: 537,1.

Paso 9: (2-[[4-Fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7-metoxi-7-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

15



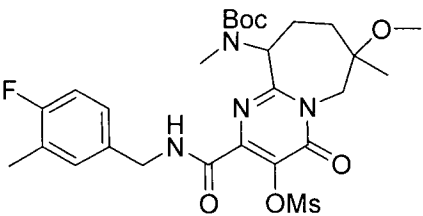
A una solución de [1-(4-[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-5-hidroxi-4-metoxi-4-metilpentil]metilcarbamato de *terc*-butilo (1,44 kg, 2,68 mol) en acetonitrilo anhidro (5,37 l) a 0°C se le añadieron gota a gota TEA (1,87 l, 13,42 mol) y cloruro de metanosulfonilo (0,836 l, 10,73 mol) durante 45 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 14 horas, se diluyó con NaHCO₃ saturado al 30% (10 l) y se extrajo con MTBE (4 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 5% y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el mesilato en bruto. LC-MS: 670,1 (M+1-Boc).

A una solución del mesilato en bruto del paso anterior (1,53 kg, 1,985 mol) en DMF (7,94 l) se le añadió Cs₂CO₃ (2,59 kg, 7,94 mol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 horas, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (4 l) y se acidificó a pH 4 con ácido cítrico al 10%. Las

capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 50% (10 l) y salmuera (5 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto del título en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS: 519,1.

5

Paso 10: Metanosulfonato de 10-[(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil}-7-metoxi-7-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo



10

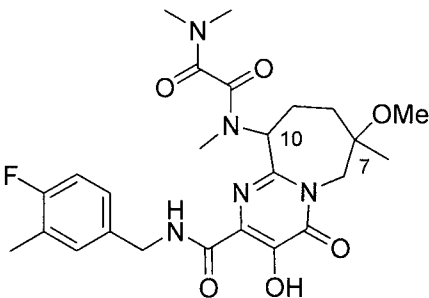
A una solución de (2-[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil)-3-hidroxi-7-metoxi-7-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-10-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (1,029 kg, 1,98 mol) en acetonitrilo seco (8 l) a 15°C se le añadió MsCl (0,27 l, 3,47 mol). La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 1 hora y se diluyó con EtOAc (4 l), hidrogenosulfato potásico (1,08 kg, 7,94 mol, en 8 l H₂O), 4 l de salmuera y 6 l de EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (2 x 5 l), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en DCM (1,5 l) y heptano (1 l) y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage 150 l, 5 kg de sílice) eluyendo con heptano al 50% en DCM, después con DCM al 100% y finalmente con acetona al 12% en DCM, dando el mesilato deseado. LC-MS: 597,2.

15

20

Paso 11: *N*-(2-[(4-Fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil)-3-hidroxi-7-metoxi-7-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-10-il)-*N,N,N'*-trimetiletanodiamida

25



En una suspensión de metanosulfonato de 10-[(*tert*-
butoxicarbonil)(metil)amino]-2-[[4-(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-7-metoxi-7-
5 metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo (0,291 kg, 0,488 mol)
en EtOAc (3,2 l) a 0°C se burbujeó HCl (g) hasta que se produjo la saturación. La
mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, se calentó a 15°C durante 15
minutos, después se enfrió a 0°C y se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de
reacción se purgó con gas N₂ durante 20 minutos y se concentró al vacío. El residuo
10 se concentró dos veces en EtOAc (1,5 l) para retirar el HCl y se cristalizó con 1 l de
EtOAc y 500 ml de MTBE. La filtración proporcionó un sólido de color castaño claro
que se aclaró con 500 ml de 1:1 de EtOAc/MTBE seguido de 1 l de MTBE. El sólido
se secó al vacío a 50°C durante 30 minutos para producir una sal HCl. LC-MS:
497,1.

15 A una solución de la sal HCl (197,9 g, 371 mol) en DCM (2 l) a temperatura
ambiente se le añadieron ácido N,N-dimetiloxámico (87 g, 743 mol), EDC (157 g,
817 mol) y HOAt (50,5 g, 371 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 9°C. A la
solución enfriada se le añadió N-metilmorfolina (0,204 l, 18,56 mol) durante 2
minutos. Se añadió más cantidad de ácido N,N-dimetiloxámico (21,74 g, 186 mol),
20 EDC (36,6 g, 189 mol) y HOAT (25,3 g, 186 mol). La mezcla resultante se diluyó
con H₂O (2 l) y salmuera (1 l). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo
con DCM (1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 50% (2
x 2 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto
se cristalizó en DCM. La cristalización mezcla se diluyó con acetato de iso-propilo.
25 La filtración proporcionó un sólido de color blanco que se secó en una estufa de
vacío a 30°C. LC-MS: 596,2.

A una solución del producto mesilato (148,9 g, 250 mmol) en 2-propanol (1,5
l) se le añadió NaOH 1 M (375 ml, 375 mmol). La mezcla resultante se sonicó sin
calentamiento. Después de 3 horas, se le añadió adicionalmente NaOH 1 M (125

ml, 125 mmol) y la mezcla se sonicó sin calentamiento durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se cristalizó mediante la adición de HCl 1 M (500 ml, 500 mmol) y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOH al 50% /H₂O y EtOH y después se secó al vacío a 50°C durante 18 horas. La mezcla se purificó por SFC quiral (columna AD-H, IPA al 40%, muestra disuelta a 60 mg/ml de 1:1 de cloroformo:IPA, inyección de 1 ml, 50 ml/minuto, tiempo de ciclo: 3,5 minutos):

Compuesto 2A - El segundo pico en eluir: 7-OMe es trans con respecto a la cadena lateral de 10-amida, determinación de la estereoquímica absoluta descrita más adelante, LC-MS: M + 1 = 518,2, HR MS ESI: M + 1 teórico 518,2409, observado 518,2436, ¹H RMN (399 MHz, CDCl₃): δ 12,20 (s, 1 H); 9,45-9,31 (m, 1 H); 7,23 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1 H); 6,95-6,88 (m, 1 H); 5,17 (d, J = 14,1 Hz, 1 H); 4,56 (dd, J = 14,5, 6,6 Hz, 1 H); 4,46 (dd, J = 14,5, 6,3 Hz, 1 H); 3,39-3,29 (m, 4 H); 3,03 (s, 3 H); 3,00 (s, 3 H); 2,98 (s, 3 H); 2,24 (d, J = 1,9 Hz, 3 H); 2,22-2,16 (m, 1 H); 2,00-1,90 (m, 3 H); 1,12 (s, 3 H).

Compuesto 2B - El tercer pico en eluir: 7-OMe es trans con respecto a la cadena lateral de 10-amida, estereoquímica absoluta descrita más adelante, LC-MS: M + 1 = 518,2, HR MS ESI: M + 1 teórico 518,2409, observado 518,2435, ¹H RMN es igual que el segundo pico en eluir.

Compuesto 2C - El cuarto pico en eluir: 7-OMe es cis con respecto a la cadena lateral de 10-amida, estereoquímica absoluta no determinada, LC-MS: M + 1 = 518,2, HR MS ESI: M + 1 teórico 518,2409, observado 518,2436, ¹H RMN es igual que el primer pico en eluir.

Compuesto 2D - El primer pico en eluir: 7-OMe es cis con respecto a la cadena lateral de 10-amida, estereoquímica absoluta no determinada, LC-MS: M + 1 = 518,2, HR MS ESI: M + 1 teórico 518,2409, observado 518,2437, ¹H RMN (399 MHz, CDCl₃): δ 12,10 (s, 1 H); 9,28 (s, 1 H); 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 6,97-6,87 (m, 1 H); 5,35 (s, 1 H); 5,27 (dd, J = 14,9, 2,0 Hz, 1 H); 4,58 (dd, J = 14,5, 6,6 Hz, 1 H); 4,49-4,40 (m, 1 H); 3,36 (d, J = 14,8 Hz, 1 H); 3,20 (s, 3 H); 3,04-2,97 (m, 10 H); 2,24 (s, 3 H); 2,16 (d, J = 15,0 Hz, 2 H); 1,88 (d, J = 13,2 Hz, 1 H); 1,81-1,70 (m, 1 H); 1,46-1,24 (m, 3 H).

Compuesto cristalino 2A

Preparación

El material del Compuesto Amorfo 2A obtenido en la separación

5 cromatográfica descrita anteriormente se disolvió en etanol absoluto en ebullición, la cantidad mínima requerida para la disolución completa, y se filtró a través de un papel de filtro estriado. La solución caliente se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, tiempo durante el cual cristalizaron agujas finas en la solución. Se dejó que mezcla de cristalización enfriada se desarrollara durante 3 horas y el compuesto cristalino se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de etanol absoluto enfriado con hielo y se secó al vacío.

Caracterización

10 Se generó un patrón del compuesto cristalino 2A por difracción de polvos por rayos X (XRPD) en un Sistema de Difracción por Rayos X Philips Analytical X'Pert PRO con consola PW3050/60 usando una exploración continua de 4 a 40 grados 2θ (2 teta). Como fuente se usó radiación de cobre K-Alfa 1 (K_{α1}) y K-Alfa 2 (K_{α2}). El experimento se realizó en condiciones ambientales. Las posiciones de los picos de difracción se referenciaron con respecto a silicio que tiene un valor 2θ de 15 28,443 grados. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 1. Los valores 2θ y los espacios interplanares d correspondientes en el patrón de XRPD incluyen los siguientes:

Tabla 2A

2θ (grados)	Espaciados interplanares d (Å)	2θ (grados)	Espaciados interplanares d (Å)
5,7	15,4	25,5	3,5
8,5	10,5	25,7	3,5
8,9	9,9	26,0	3,4
9,3	9,5	26,3	3,4
11,6	7,6	26,9	3,3
12,6	7,0	27,9	3,2
13,3	6,6	28,4	3,1
14,6	6,1	29,3	3,0
15,9	5,6	30,4	2,9
16,4	5,4	30,6	2,9
17,0	5,2	31,2	2,9
17,5	5,1	32,3	2,8
18,4	4,8	32,7	2,7
18,8	4,7	34,2	2,6

10

19,7	4,5	34,5	2,6
20,4	4,4	34,8	2,6
20,8	4,3	35,5	2,5
21,7	4,1	36,4	2,5
23,3	3,8	36,6	2,5
23,7	3,8	38,6	2,3
24,5	3,6	39,3	2,3

5 El Compuesto cristalino 2A se analizó también con un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments DSC Q 1000 (DSC) a un velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 350°C en un recipiente de aluminio abierto en una atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC mostró una endotermia con una temperatura de aparición de 197°C y un pico de temperatura de 198°C. El cambio de entalpía fue de 84 J/g. Se cree que la endotermia se debe a la fusión.

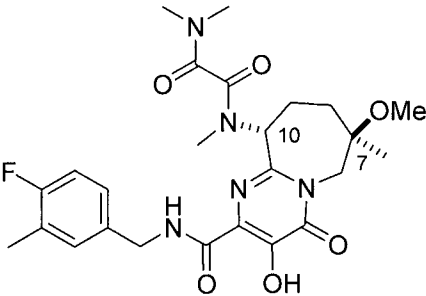
10 Se realizó un análisis electrogravimétrico del compuesto cristalino (TGA) con un aparato TA Instruments TGA Q 500 en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 350°C. La curva de TG mostró una pérdida de peso del 0,21% en peso por encima de 100°C indicando la ausencia de agua de hidratación y de disolvente de solvatación.

15 Se realizó un estudio cristalográfico por rayos X del Compuesto 2A sobre el Compuesto cristalino 2A preparado como se ha descrito anteriormente. El estudio se realizó usando un difractómetro basado en CCD de Oxford Diffraction (fuente de radiación: Enhance-Ultra Cu, modelo de detector: Ruby) controlado por el programa informático Oxford Diffraction CrysAlis Pro. La recogida de datos, usando radiación de Cu, se realizó a 100 K para limitar el movimiento térmico y el desorden dinámico así como para mejorar las mediciones de difracción. El cristal seleccionado era representativo de la muestra en su conjunto. Datos del cristal al K:

$a = 5,49010(12) \text{ \AA}$ $\alpha = 90,00^\circ$ $V = 2467,40(11) \text{ \AA}^3$
 $b = 20,4635(6)$ $\beta = 90,00$ Grupo espacial = $P2_12_12_1$, #19
 $c = 21,9624(6)$ $\gamma = 90,00$ $Z = 4$

25 Se midió un total de 20038 reflexiones a una resolución de 0,84 Å⁻¹ que produjeron 4297 reflexiones únicas. El refinado, usando el programa informático SHELXL, se completó con $R_1 = 5,04\%$ y $wR_2 = 13,6\%$ usando las 4297 reflexiones en su totalidad. Las configuraciones absolutas a C7 y C10 (véase la estructura más adelante) son las dos R según se determinó por la dispersión anómala que surge

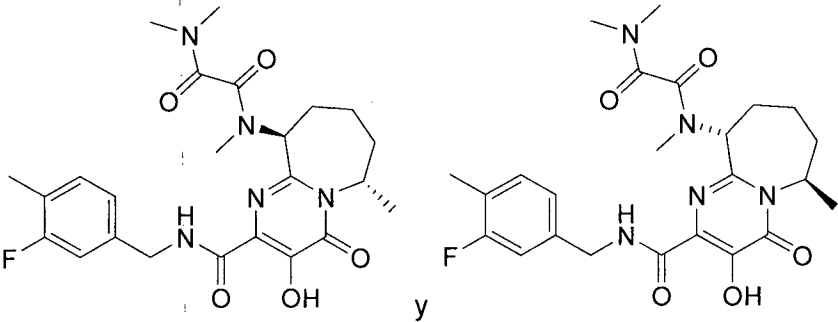
de los seis átomos de oxígeno en la molécula. El análisis del efecto de dispersión anómala se realizó usando el parámetro Flack refinado, -0,1(2), y el parámetro Hooft -0,05(4), confirmando los dos la elección de la configuración absoluta. Por consiguiente, el Compuesto 2A es N-((7R, 10R)-2-[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7-metoxi-7-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-
5 hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida.



10 En vista de la estereoquímica asignada al Compuesto 2A, mediante un proceso de eliminación, el Compuesto 2B es N-((7S, 10S)-2-[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7-metoxi-7-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida.

15 EJEMPLO 3-1

trans-N-(2-[[3-fluoro-4-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida
Racémico (Compuesto 3A)

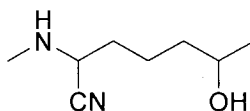


20

Paso 1: 6-Metiltetrahidro-2H-piran-2-ol

A una solución a -78°C de δ -hexanolactona (40 g, 350 mmol) en cloruro de metileno (1000 ml) se le añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio en cloruro de metileno (1 M, 420 ml) durante 1 hora. La suspensión fina de color blanco resultante se dejó calentar gradualmente durante 2 horas, después de lo cual se consiguió una solución clara a -40°C . La mezcla de reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de metanol (105 ml) en baja proporcionalidad durante 30 minutos. Después, se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se añadió tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (350 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se retiró y se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, después el extracto se lavó con salmuera y también se secó de forma similar. La filtración y la concentración dieron una mezcla de lactoles diastereoméricos en forma de un aceite incoloro: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Diastereómero A, δ 5,28 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,42 (m a, 1H), 1,13-1,87 (m, 6H), 1,11 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). Diastereómero B, δ 4,70 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,86 (m a, 1H), 1,13-1,87 (m, 6H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

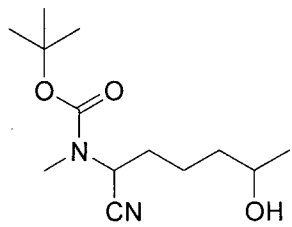
Paso 2: 6-Hidroxi-2-(metilamino)heptanonitrilo



El 6-metiltetrahidro-2H-píran-2-ol (42 g, 350 mmol) se disolvió en dioxano (300 ml) y se trató con metilamina (al 40% en agua, 32 ml, 350 mmol) seguido de metilamina-HCl (19 g, 280 mmol) y después cianuro sódico (17 g, 350 mmol) seguido de agua (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la fase orgánica se decantó y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo. A la suspensión acuosa inicial (que se había dejado atrás) se le añadió agua hasta que la disolución se completó, después de lo cual las dos fases se combinaron y se extrajeron. La fase orgánica obtenida de esta manera se concentró. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo recién preparado y los extractos se concentraron. El residuo combinado se disolvió en éter

y se filtró para retirar los sólidos restantes. La concentración dio el producto en forma de un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,81 (m, 1H), 3,46 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,34-1,65 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

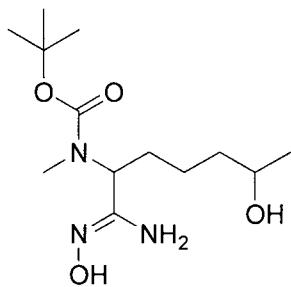
5 Paso 3: (1-Ciano-5-hidroxihexil)metilcarbamato de terc-butilo



Una solución de 6-hidroxi-2-(metilamino)heptanonitrilo (76 g) en acetato de isopropilo (350 ml) se calentó a 30°C y después se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo en acetato de isopropilo (150 ml). Cuando la temperatura interna de la reacción aumentó por encima de 35°C, el calentamiento se interrumpió o la velocidad de adición se ralentizó para mantener la temperatura interna dentro de unos grados de este punto de inicialización. El tiempo total de adición requerido fue de aproximadamente 1 hora. Después, se reanudó el calentamiento y la temperatura se mantuvo a 35°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con cloruro de amonio (7 g), agua (50 ml) y amoniaco acuoso concentrado (13 g) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y la fase orgánica se separó y se lavó con NaOH 1 M frío (0°C), después con cloruro de amonio al 10% y después con NaCl al 20 y después se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración dieron el producto en forma de un aceite opaco muy fino que contenía una cantidad indeterminada de t-butanol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,20 (m, 1H), 3,78 (s a, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,25-1,63 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

[Handwritten signature]

Paso 4: {1-[(Z)-Amino(hidroxiimino)metil]-5-hidroxihexil}metilcarbamato de
terc-butilo



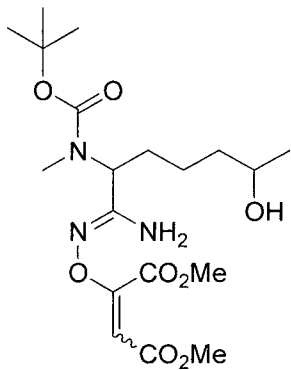
5

El (1-ciano-5-hidroxihexil)metilcarbamato de terc-butilo (129 g) que contenía una cantidad indeterminada de t-butanol se disolvió en metanol (250 ml) y se trató con hidroxilamina acuosa al 50% (33 ml). Después, la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno (200 ml cada vez) y se secó al vacío a 50°C para dar el producto en forma de un aceite claro muy fino que estaba contaminado con t-butanol: ES MS M+1 = 290,0.

10

Paso 5: (2E)-2-[[[(1Z)-1-amino-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-6-hidroxiheptilideno]amino]oxi]but-2-enodioato de dimetilo

15



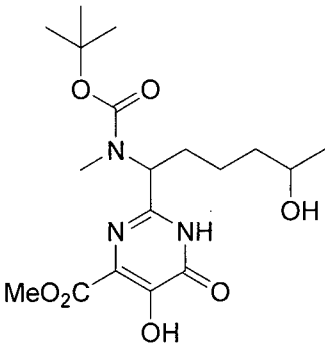
El {1-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]-5-hidroxihexil}metilcarbamato de terc-butilo (161 g, exceso) se disolvió en metanol (250 ml) y se enfrió a -10°C. Se añadió gota a gota DMAD (65 ml) sin dejar que la temperatura de reacción aumentara por encima de -5°C y después la mezcla de reacción se guardó en la nevera a -10°C

20

5 durante 2 días. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. Se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno y se secó al vacío a 30°C hasta alcanzar un peso constante para producir el producto del título: ES MS M+1 = 431,9.

5

Paso 6: 2-{1-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-5-hidroxi-hexil}-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo

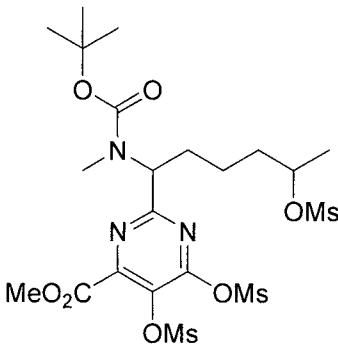


10

El (2E)-2-[[[(1Z)-1-Amino-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-6-hidroxiheptilideno]amino]oxi]but-2-enodioato de dimetilo (239 g, exceso) se disolvió en o-xileno (1000 ml) y la solución resultante se calentó a 120°C durante 48 horas. La solución resultante de color rojo vino oscuro se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró al vacío. El residuo oscuro y fino se disolvió en acetato de etilo (400 ml) y diclorometano (100 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con hidróxido sódico 1 M (400 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación pero fue difícil ver separación alguna debido a la naturaleza de color pardo oscuro de las dos capas. Por lo tanto, se retiraron 400 ml de la fase acuosa. La mezcla restante se lavó una vez con hidróxido sódico 1 M (100 ml) y después se retiraron 300 ml de líquido. Los extractos de 400 ml y 300 ml se combinaron y se extrajo con éter (300 ml). Ahora la separación entre las fases fue visible. La fase acuosa se separó y se enfrió en un baño de hielo y, mientras se agitaba rápidamente, se acidificó el mismo con HCl 6 M (85 ml). Después, la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato sódico. La concentración y el secado al vacío dieron el producto del título en forma de una esponja adherente de color pardo (140 g): ES MS M+1 = 399,8.

100

Paso 7: 2-{1-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-[(metilsulfonil)oxi]hexil}-5,6-bis[(metilsulfonil)oxi]pirimidina-4-carboxilato de metilo

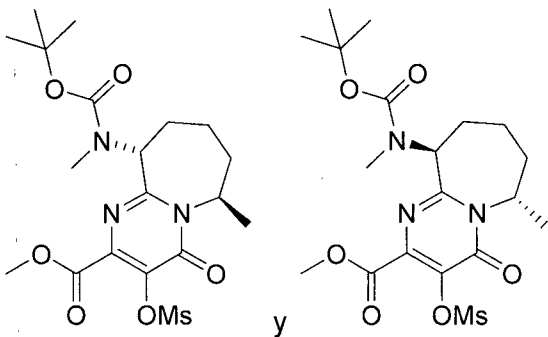


5

El 2-{1-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-hidroxihexil}-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo del Paso 6 se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo (500 ml). La fina esponja gomosa resultante de color rojo vino (39 g) se disolvió de nuevo en acetonitrilo (500 ml) y se enfrió a 15-20°C. Se añadió gota a gota trietilamina (54 ml) seguido de cloruro de mesilo (27 ml) durante 30 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos más, se produjo la conversión completa en una mezcla 2:1 de tri-mesilato y di-mesilato según se determinó por LC-MS. La mezcla de reacción se filtró para retirar el hidrogenocloruro de trietilamina y la torta de filtro se lavó bien con cloruro de metileno. El filtrado se concentró y después se repartió entre cloruro de metileno y salmuera semisaturada. La fase orgánica se retiró y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración dieron una espuma roja oscura que se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo (500 ml) y dio una goma de color rojo vino que era el tri-mesilato.

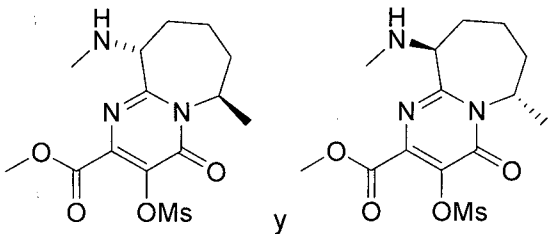
20

Paso 8: *trans-rac*-10-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-6-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilato de metilo



Una mezcla del 2-{1-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-5-
5 [(metilsulfonil)oxi]hexil}-5,6-bis[(metilsulfonil)oxi]pirimidina-4-carboxilato de metilo
(62 g, 98 mmol) y carbonato de cesio (64 g, 196 mmol) en DMF (400 ml) se calentó
a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura
ambiente y después se enfrió adicionalmente a 0°C. Se añadió más cantidad de
carbonato de cesio (60 g) seguido de MsCl (10 ml) y la agitación se continuó
durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos y después los
sólidos se lavaron con cloruro de metileno hasta que el filtrado salía claro. Después,
el filtrado se separó y finalmente se puso a alto vacío a 35°C para retirar la DMF. El
lodo fino residual de color rojo oscuro se diluyó con éter y se filtró. La torta de filtro
se lavó con éter. El sólido de color crema resultante se disolvió en cloruro de
metileno, se lavó una vez con salmuera semisaturada fría y la solución se secó
sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración dieron el diastereómero *trans*
racémico según se determinó por RMN y LC-MS: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,74
(m, 1H), 5,41 (dd, J = 1,6, 13,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,95 (s, 3H),
1,60-2,94 (m, 6H), 1,57 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H). ES MS M+1 = 460,12.

Paso 9: *trans-rac*-6-metil-10-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)oxi]-4-oxo-
4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilato de metilo



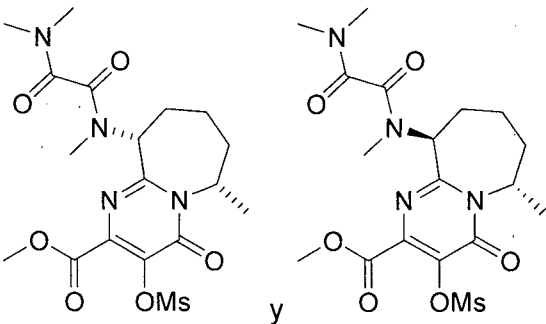
103

A una solución del *trans-rac*-10-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-6-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilato de metilo (3,5 g) en dioxano (25 ml) a 0°C se le añadió HCl 4 M en dioxano (25 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó así durante 4 horas. El disolvente se destiló y el residuo se disolvió en agua y se trató con exceso de carbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno y después con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración dieron la amina en forma de un aceite viscoso de color pardo.

10

Paso 10: 10-[(Dimetilamino)(oxo)acetil](metil)amino]-6-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilato de *trans-rac*-metilo

15



20

A una solución de ácido dimetiloxámico (0,49 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a -15°C se le añadió cloroformiato de etilo (0,4 ml). Se añadió lentamente en porciones N-metilmorfolina (0,52 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -5°C. Según avanzaba la adición, la sal de amina precipitaba en forma de un sólido de color blanco. La agitación se continuó durante 90 minutos, después las sales se retiraron por filtración y la solución fría resultante se usó directamente. El *trans-rac*-6-metil-10-(metilamino)-3-[(metilsulfonil)oxi]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilato de metilo del Paso 9 se disolvió en THF (5 ml) y se añadió al anhídrido mezclado como se ha preparado anteriormente mientras se enfriaba en un baño de agua fría. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente, después de lo cual precipitó un sólido de color crema. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó bien con éter y después se secó al vacío. El sólido de color

25

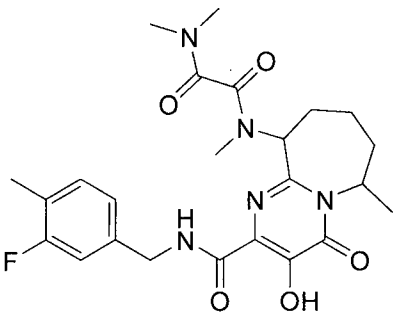
blanco resultante era el compuesto del título deseado: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,69-5,79 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,82-2,14 (m, 6H), 1,61 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

- 5 Paso 11: *trans*-N-(2-[[3-Fluoro-4-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida *racémica*

10 El 10-[[[(dimetilamino)(oxo)acetil](metil)amino]-6-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilato de *trans-rac*-metilo del Paso 10 (50 mg) se disolvió en DMSO (2 ml) y se le añadió 4-metil-3-fluorobencilamina (0,1 ml). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 30 minutos. Según se determinó por LC-MS, se completó la conversión en el producto, que se purificó por cromatografía de fase inversa Gilson: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)
15 δ 9,46 (s a, 1H), 7,05 (m, 3H), 5,96 (m, 1H), 5,56 (s a, 1H), 4,47 (cd, J = 6,8, 14,5 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,61-2,24 (m, 6H), 1,47 (d, J = 7,5 Hz, 3H). ES MS M+1 = 487,8.

EJEMPLO 3-2

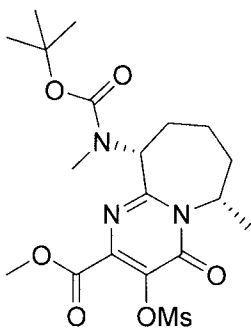
- 20 Enantiómero *cis* aislado de N-(2-[[3-fluoro-4-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 3B)



25

- Paso 1: *cis*-10-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-6-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilato de metilo

106



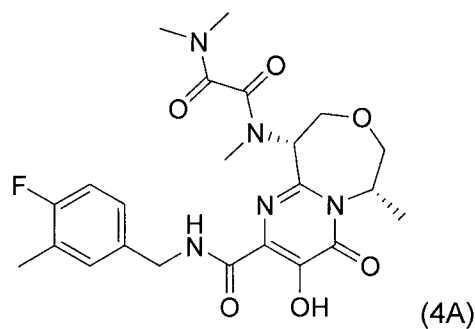
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3-1, Paso 8, con la excepción de que en este caso la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas en lugar de durante una noche. Como resultado del reducido tiempo de reacción, el producto se aisló en forma de una mezcla racémica *cis-trans* de diastereómeros. Esta mezcla se separó en sus 4 componentes diaestereoméricamente puros por cromatografía quiral de fluidos supercríticos: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) diastereómero *cis* de una configuración absoluta conocida. δ 5,45 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,58-2,07 (m, 6H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H). ES MS M+1 = 460,10.

Paso 2: *cis*-N-(2-[[[(3-fluoro-4-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida

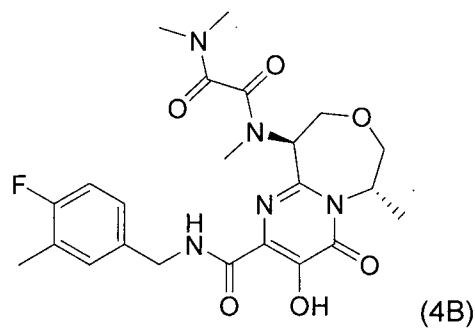
El *cis*-10-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-6-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepina-2-carboxilato de metilo del Paso 1 se convirtió en el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 3-1, Pasos 8-11. Estereoquímica absoluta – (6R,10S) o (6S,10R) – no determinada. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (s a, 1H), 7,05 (m, 3H), 5,67 (s a, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,54 (cd, J = 6,6, 14,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,92-2,23 (m, 6H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ES MS M+1 = 488,11.

EJEMPLO 4-1

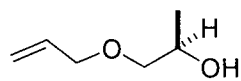
N-((6S,10S)-2-[[[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 4A)



5 N-((6S,10R)-2-[[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil}-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida. (Compuesto 4B)



Paso 1: 2(R)-1-(Aliloxi)propan-2-ol



A una solución agitada de alcohol alílico (55,0 g, 947 mmol) en 300 ml de N,N-dimetilformamida anhidra enfriada en un baño de hielo se le añadió en 4 porciones una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite (37,9 g, 947 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 30 minutos la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente (R)-1,2-epoxipropano (50 g, 861 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x) y salmuera (1 x) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración a

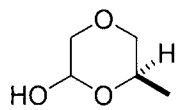
15

20

10A

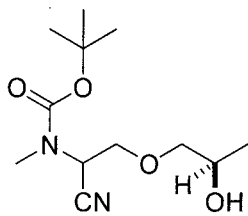
vacío reducido dio el producto en bruto en forma de un aceite que se usó en el siguiente paso sin purificación: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,92 (ddt, J = 17,2, 10,4, 5,6 Hz, 1 H); 5,26 (dc, J = 17,2, 1,6 Hz, 1 H); 5,20 (dc, J = 10,3, 1,3 Hz, 1 H); 4,03 (dt, J = 5,6, 1,4 Hz, 2 H); 3,95 (m, 1 H); 3,4-3,5 (m, 1 H); 3,24 (dd, J = 9,4, 8,2 Hz, 1 H); 2,4 (s a, 1 H); 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

Paso 2: 6(R)-6-Metil-1,4-dioxan-2-ol:



Se dispersó una corriente de ozono en una solución fría (T inicial = -78°C) agitada de 2(R)-1-(aliloxi)propan-2-ol (84 g, 723 mmol) en diclorometano (400 ml) hasta que permaneció un color azul (se requirieron 4 horas). La solución se purgó con nitrógeno hasta que se obtuvo una solución incolora transparente. Se añadieron sulfuro de dimetilo (134 ml, 1,8 mol) y trietilamina (302 ml, 2,17 mol). La mezcla agitada se dejó calentar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Un ensayo para peróxido con papel de yoduro de almidón húmedo fue negativo. La mezcla se concentró a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el producto del título en bruto que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: (1-Ciano-2-[(2)-2-hidroxiopropil]oxi}etil)metilcarbamato de terc-butilo:

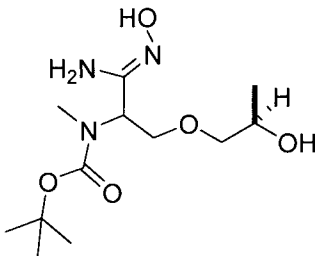


A una solución agitada de 6(R)-6-metil-1,4-dioxan-2-ol (100 g, 847 mmol) en dioxano y agua (3:1, 400 ml) se le añadieron clorhidrato de metilamina (114 g, 1,69 mol) y cianuro sódico (83 g, 1,69 mol). La solución se agitó durante 72 horas. El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x) y las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y a la solución se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (369 g, 1,69 mol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x). Después del secado sobre sulfato sódico, la solución del producto en bruto se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía a media presión sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en hexano del 30 al 50% dio el producto del título.

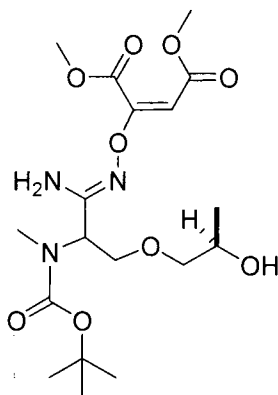
¹H RMN (399 MHz, CDCl₃): δ 5,5-5,1 (m a, 1 H); 3,9 (m, 1 H); 3,8 (m, 2 H); 3,53 (td, J = 9,5, 3,0 Hz, 1 H); 3,34 (ddd, J = 14,1, 9,5, 7,4 Hz, 1 H); 2,96 (s, 1,5 H); 2,96 (s, 1,5 H); 1,48 (s, 9 H); 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

Paso 4: [(2)-2-Amino-1-([[(2R)-2-hidroxipropil]oxi]metil)-2-(hidroxiimino)etil]-metilcarbamato de terc-butilo:



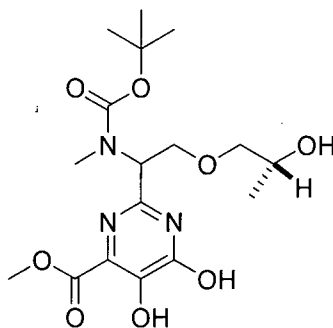
A una solución de (1-ciano-2-([[(2)-2-hidroxipropil]oxi]etil)metil-carbamato de terc-butilo (20 g, 77 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (5,63 g, 85 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 18 horas. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía a media presión sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo del 10 al 90% en hexano para dar el producto del título en forma de un aceite de color amarillo. ES MS = 292,2 (M+1).

Paso 5: (2)-2-([[(1)-1-Amino-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-3-([[(2R)-2-hidroxipropil]oxi]propilideno)amino]oxi]but-2-enodioato de dimetilo



A una solución agitada de [(2)-2-amino-1-(((2*R*)-2-hidroxipropil]oxi)metil)-2-(hidroxiimino)etil]-metilcarbamato de terc-butilo (123,5 g, 424 mmol) en metanol a 0°C se le añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (52,4 ml, 424 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía a media presión sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo del 10 al 85% en hexano proporcionando el producto del título. ES MS = 435.4 (M+1).

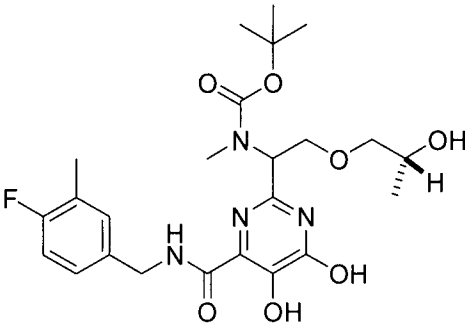
Paso 6: 2-(1-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-2-[[(2R)-2-hidroxiopropil]oxi]etil)-5,6-dihidroxipirimidina-4-carboxilato de metilo



Una solución de (2)-2-[[[(1)-1-amino-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-3-
 {[(2R)-2-hidroxipropil]oxi}propilideno)amino]oxi]but-2-enodioato de dimetilo (140 g,
 323 mol) en o-xileno (1000 ml) se calentó a 120°C durante 18 horas. Después, la
 20 temperatura de la solución se aumentó hasta 140°C durante 6 horas para convertir
 el resto del sustrato. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se

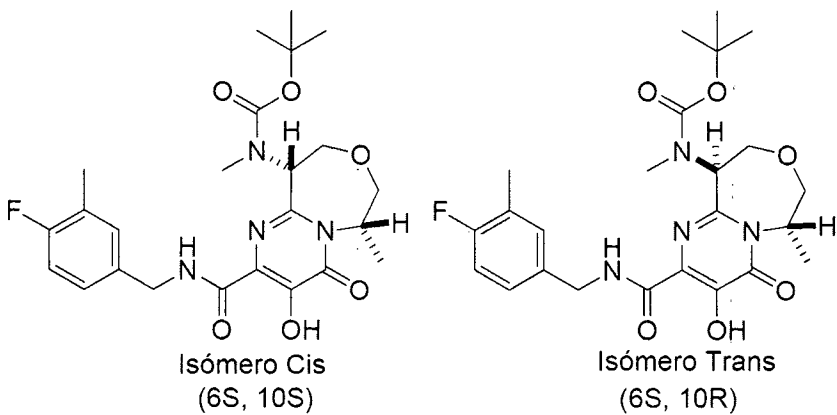
concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía líquida a media presión sobre gel de sílice con acetato de etilo al 40% en hexano para retirar los componentes de baja polaridad y después el producto se eluyó con etanol al 10% en diclorometano, proporcionando el producto del título. ES MS = 402,4 (M+1).

Paso 7: (1-(4-[(4-Fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil)-5,6-dihidroxipirimidin-2-il)-2-[(2)-2-hidroxipropil]oxi}etil)metilcarbamato de terc-butilo



A una solución agitada de 2-(1-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-2-[(2R)-2-hidroxipropil]oxi}etil)-5,6-dihidroxipirimidina-4-carboxilato de metilo (40 g, 100 mmol) 2-propanol (400 ml) se le añadió 4-fluoro-3-metilbencilamina (20,8 g, 149 mmol) en dos ejecuciones paralelas. Las mezclas se calentaron a 60°C durante 16 horas. Con algún sustrato éster restante como se determinó por LC-MS, las temperaturas de los baños de calentamiento se aumentaron a 80°C durante 3 horas. Las soluciones se enfriaron y se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (2 x), bicarbonato sódico saturado (1 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso: ES MS = 509,5 (M+1).

Paso 8: ((6,10)-2-[(4-Fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil)-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-il)metilcarbamato de (6S,10S) y (6S,10R)-terc-butilo

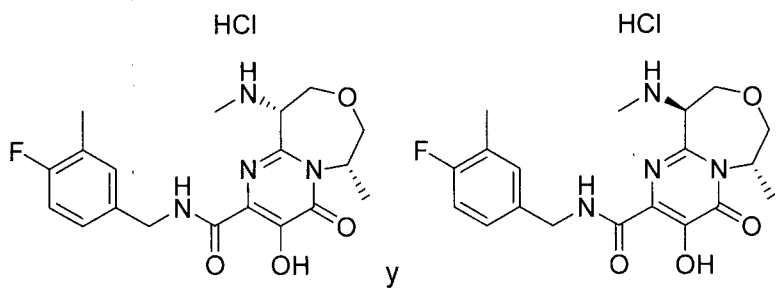


Se disolvió (1-(4-[[[(4-fluorobencil)amino]carbonil]-5,6-dihidroxipirimidin-2-il)-2-[[[(2)-2-hidroxibutil]oxi]etil]metilcarbamato de tert-butilo (40 g, 79 mmol) en dos realizaciones paralelas en acetonitrilo seco (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. A la solución agitada se le añadió trietilamina (99 ml, 472 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (36,8 ml, 472 mmol) en 73 ml de cloruro de metileno anhidro. Las mezclas se agitaron durante 30 minutos y después se trataron con agua desionizada. Las mezclas se combinaron y se extrajeron con cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en 2 realizaciones sobre un cartucho Biotage SNAP de 340 g con un gradiente de acetato de etilo del 10% al 90% en hexano para producir el trimesilato en bruto: ES MS: m/z = 743,5 (M+1).

Una solución agitada del trimesilato (25 g, 33,7 mmol) en dimetilacetamida (500 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos, se trató con carbonato de cesio (43,9 g, 135 mmol) y se agitó vigorosamente en un baño de aceite a 100°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3 x) y salmuera (1 x), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en éter (200 ml), se agitó durante 30 minutos y el material oscuro insoluble se retiró por filtración. Este material se suspendió nuevamente en éter (600 ml), se agitó durante 48 horas y se filtró. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El análisis por ¹H RMN indicó una mezcla 1:2 de diastereómeros *cis:trans*. ES MS = 491,2 (M+1).

5

Paso 9: Clorhidrato de (6S,10S) y (6S,10R)-N-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-hidroxi-6-metil-10-(metilamino)-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepina-2-carboxamida



10

La mezcla de diastereómeros *cis* y *trans* del paso anterior, ((6,10)-2-[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-il)metilcarbamato de (6S,10S) y (6S,10R)-terc-butilo (13,5 g, 27,5 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (206 ml). Después de 30 minutos, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío. El análisis por ¹H RMN de este sólido dio como resultado una mezcla 3:2 de diastereómeros *trans*:*cis* del producto del título. Se descubrió que el filtrado contenía principalmente el isómero *trans*. ES MS: *m/z* = 391,2 (M+1).

15

Paso 10: N-((6S,10S)-2-[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 4A) y N-((6S,10R)-2-[[4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 4B)

20

25

Una solución de la mezcla de diastereómeros del paso anterior, clorhidrato de (6S,10S) y (6S,10R)-N-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-hidroxi-6-metil-10-(metilamino)-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepina-2-carboxamida (3,5 g, 9,0 mmol), clorhidrato de etil-(dimetilaminopropil)carbodiimida (5,16 g, 26,9 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3,66 g, 26,9 mmol), ácido N,N-dimetiloxalámico (1,58 g, 13,5 mmol) y trietilamina (2,56 ml, 44,8 mmol) se agitó en diclorometano seco (10

110

ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con agua (6 x) y con salmuera (1 x). Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con cloroformo (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó primero por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Xterra (Waters) Prep MS C18 OBD 50X250 mm usando un gradiente de 45 minutos de CH₃CN/H₂O del 10 al 75% (TFA al 0,1%) con un caudal de 85 ml/minuto. La concentración a presión reducida dio una mezcla 3:2 de diastereómeros *trans:cis* en forma de un sólido amorfo de color blanco. Este material se separó para dar los diastereómeros del título *cis*- (6S,10S) y *trans*-(6S,10R) usando cromatografía de fluidos supercríticos sobre una columna OJ-H (Chiralcel) con etanol al 15% en dióxido de carbono como fase móvil. El primer pico en eluir fue el diastereómero *trans* y el segundo pico en eluir fue el diastereómero *cis*:

Compuesto 4A - diastereómero *cis* (compuesto del título, (6S, 10S)): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,59 (t, J = 6,4 Hz, 1 H); 7,21 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1 H); 7,20-7,13 (m, 1 H); 6,91 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 4,99-4,90 (m, 1 H); 4,51 (d, J = 6,5 Hz, 2 H); 4,46 (t, J = 10,6 Hz, 1 H); 4,31 (d, J = 14,1 Hz, 1 H); 4,15 (dd, J = 11,8, 2,5 Hz, 1 H); 4,05 (dd, J = 14,1, 5,3 Hz, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 3,02 (s, 3 H); 2,87-2,84 (m, 3 H); 2,28-2,21 (m, 3 H); 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3 H). HR MS: ESI = 490,2086 (M+1); calculado 490,2096 (M+1).

Compuesto 4B - diastereómero *trans* (6S, 10R): ¹H RMN (aparece como una mezcla 2:1 de isómeros rotacionales) (400 MHz, CDCl₃): δ 12,6-12,2 (m a, 1H); 9,7-9,5 (m, 1 H); 7,2 (m, 2 H); 6,9 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,8-5,7 (m, 2 H); 4,5-4,1 (m, 5 H); 3,8-3,6 (m, 2 H); 3,1 (s, 3 H); 3,1(s, 3 H); 3,0-2,8 (m, 3 H); 2,2 (d, J = 1,8 Hz, 3 H); 1,6-1,5 (m, 2 H)
HR MS: ESI = 490,2086 (M+1); calculado 490,2096 (M+1).

Procedimiento alternativo

Paso 1: La mezcla de diastereómeros del Paso 8 se separó utilizando cromatografía líquida de fase inversa sobre en una columna Xterra (Waters) Prep MS C18 OBD 50X250 mm eluyendo con un gradiente de 45 minutos de CH₃CN/H₂O del 10 al 75% (TFA al 0,1%) a un caudal de 85 ml/minuto. La liofilización de las fracciones que contenían el primer y segundo productos de

elución dio los diastereómeros *cis* y *trans*, respectivamente, en forma de sólidos amorfos de color castaño:

Diastereómero *cis* (6*S*, 10*S*): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 12,2-11,8 (s a, 1 H), 7,77 (s a, 1 H); 7,12 (m, 2 H); 6,97 (t, $J = 8,9$ Hz, 1 H); 5,3-5,0 (m a, 1H); 4,90 (t, $J = 6,5$ Hz, 1 H); 4,51 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H); 4,36 (t, $J = 9,5$ Hz, 1 H); 4,12 (m, 2 H); 4,01 (dd, $J = 13,9, 5,5$ Hz, 1H); 2,80 (s a, 3 H); 2,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 3 H); 1,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); 1,27 (s, 9 H): ES MS: $m/z = 491,1$ ($M+1$).

Diastereómero *trans* (6*S*, 10*R*): ^1H RMN (aparece como una mezcla 2:1 de isómeros rotacionales) (400 MHz, CDCl_3): δ 12,2-11,8 (s a, 1 H), 7,83 (s a, 2/3 H); 7,59 (s a, 1/3 H); 7,14 (m, 2 H); 6,98 (m, 1 H); 5,65 (m, 4/3H); 5,38 (m, 2/3H); 4,47 (m, aproximadamente 2 H); 4,29-4,10 (m, aproximadamente 2 H); 3,59(d, $J = 13,4$ Hz, aproximadamente 2H); 2,79 (s) 2,76 (s) (3H); 2,26 (s, 3 H); 1,56 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H); 1,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 1,29 (s, 3H); 1,25 (s, 6H): ES MS = 491,2 ($M+1$).

Paso 2: El isómero *cis* del paso anterior, ((6,10)-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil)-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-il)metilcarbamato de (6*S*,10*S*)-terc-butilo (1,7 g, 3,5 mmol) se disolvió en acetato de etilo (69 ml), se enfrió en un baño de hielo con agitación y la solución se saturó con gas HCl anhidro durante 5 minutos. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió, se concentró dos veces más en acetato de etilo y después se secó al vacío para dar la sal del clorhidrato de (6*S*,10*S*)-N-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-hidroxi-6-metil-10-(metilamino)-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepina-2-carboxamida en forma de un sólido.

^1H RMN (399 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ 12,45 (s, 1 H); 9,95 (t, $J = 6,5$ Hz, 1 H); 9,54 (d a, $J = 24,7$ Hz, 2 H); 7,21 (m, 2 H); 7,10 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H); 5,03 (s, 1H); 4,75 (td, $J = 6,8, 2,7$ Hz, 1 H); 4,47 (d, $J = 6,4$ Hz m, 2 H); 4,1 (m, 2 H); 3,88 (m, 2 H); 2,65 (s, 3 H); 2,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 3 H); 1,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H): ES MS: $m/z = 391,1$ ($M+1$).

Paso 3: Una solución de (6*S*,10*S*)-N-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-hidroxi-6-metil-10-(metilamino)-4-oxo-6, clorhidrato de 7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepina-2-carboxamida (1,38 g, 3,2 mmol), clorhidrato de etil-(dimetilaminopropil)carbodiimida (1,24 g, 6,5 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

111

(0,44 g, 3,2 mmol), ácido N,N-dimetiloxalámico (0,57 g, 4,9 mmol) y N-metilmorfolina (1,42 ml, 12,9 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (32 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo e hidrogenosulfato potásico acuoso al 5%. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Xterra (Waters) Prep MS C18 OBD 50x250 mm eluyendo con un gradiente de 45 minutos de CH₃CN/H₂O del 10 al 75% (TFA al 0,1%) a un caudal de 85 ml/minuto. Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron durante una noche para dar el Compuesto 4A (diastereómero *cis*-(6S,10S)).

Cristalización del Compuesto 4A

El Compuesto 4A amorfo preparado usando el procedimiento de separación cromatográfica descrito anteriormente se disolvió de nuevo en cloruro de metileno y se repartió con agua ajustada a un pH 3 con NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en MeOH templado, se filtró a través de un filtro de jeringa de nylon en un vial de vidrio. El vial de solución se dejó en reposo en un vaso de precipitados abierto que contenía EtOAc. Se formaron grandes cristales en el fondo del vial de MeOH durante una noche. El sólido se lavó con MeOH enfriado con hielo, y después con Et₂O para dar el Compuesto 4A en forma de un sólido cristalino.

Caracterización. Se generó un patrón de XRPD del Compuesto 4A cristalino en un Sistema de Difracción por rayos X Philips Analytical X'Pert PRO con una consola PW3050/60 usando una exploración continua de 4 a 40 grados 2θ. Se usó radiación de cobre K_{α1} y K_{α2} como la fuente. El experimento se realizó en condiciones ambiente. Las posiciones de los picos de difracción se reverenciaron mediante silicio que tiene un valor 2θ de 28,443 grados. En la Figura 2 se muestra el patrón de XRPD, los valores 2θ y los espaciados interplanares d correspondientes en el patrón de XRPD incluyen lo siguiente:

Tabla 4A

2θ (grados)	Espaciados interplanares d (Å)	2θ (grados)	Espaciados interplanares d (Å)
6,1	14,5	22,3	4,0
10,0	8,9	22,9	3,9
10,3	8,6	23,5	3,8
10,4	8,5	24,0	3,7
12,2	7,2	25,6	3,5
12,9	6,9	25,9	3,4
13,7	6,5	26,5	3,4
14,5	6,1	27,1	3,3
15,1	5,8	27,5	3,2
15,5	5,7	28,5	3,1
17,5	5,1	29,3	3,0
17,7	5,0	30,2	2,9
18,3	4,8	31,1	2,9
18,6	4,8	31,5	2,8
19,2	4,6	32,4	2,8
19,4	4,6	33,1	2,7
20,0	4,4	33,7	2,7
20,6	4,3	34,1	2,6
20,9	4,2	35,8	2,5
21,7	4,1	37,4	2,4
22,0	4,0		

5 El Compuesto 4A cristalino se analizó también con un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments DSC Q 1000 a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 350°C en un recipiente de aluminio abierto en una atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC mostró una endotermia con una temperatura inicial de 139°C y un pico de temperatura de 144°C. El cambio de entalpía fue de 67 J/g. Se cree que la endotermia se debe a la fusión.

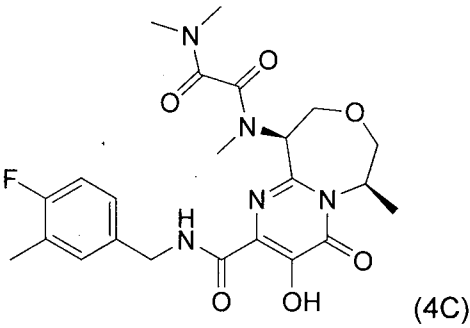
10 El TGA del compuesto cristalino se realizó con un aparato TA Instruments TGA Q 500 en atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 350°C. La curva de TG mostró una pérdida de peso del

0,03% en peso hasta 100°C, lo que indicaba la ausencia de agua de hidratación y de disolvente de solvatación.

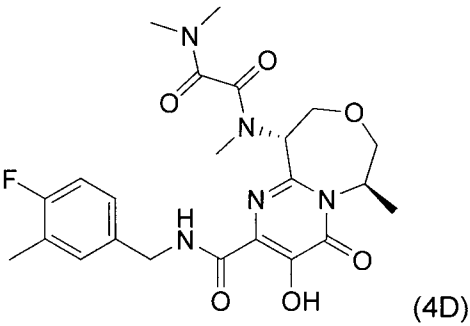
EJEMPLO 4-2

5 N-((6R,10R)-2-[[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida
(Compuesto 4C)

10



N-((6R,10S)-2-[[(4-fluoro-3-metilbencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida
15 (Compuesto 4D)



20

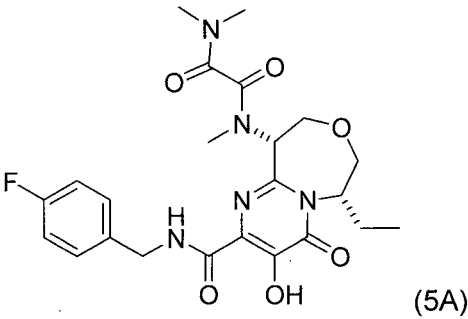
Los compuestos del título se prepararon usando los procedimientos que se han indicado en el Ejemplo 4-1 con la excepción de que se usó (S)-1,2-epoxipropano en lugar de (R)-1,2-epoxipropano en el Paso 1.

Diastereómero *cis* (6R, 10R): ¹H RMN (399 MHz, CDCl₃): δ 12,6-12,1 (s a, 1H) 9,60 (t, J = 5,9 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 7,5, Hz, 1 H); 7,20-7,16 (m, 1 H); 6,91 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 4,94 (m, 1 H); 4,51 (d, J = 6,4 Hz, 2 H); 4,45 (t, J = 10,7 Hz, 1 H); 4,31 (d, J = 14,1 Hz, 1 H); 4,15 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1 H); 4,04 (dd, J = 14,1, 5,3 Hz, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 3,02 (s, 3 H); 2,85 (s, 3 H); 2,24 (d, J = 1,5 Hz, 3 H); 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).
HR MS: ESI = 490,2088 (M+1); calculado 490,2096 (M+1).

Diastereómero *trans* (6R, 10S): ¹H RMN (aparece como una mezcla 2:1 de isómeros rotacionales) (399 MHz, CDCl₃): δ 9,7 (s a, 1/3 H); 9,54 (s a, 2/3 H); 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,19-7,15 (m, 1 H); 6,91 (t, J = 8,9 Hz, 1 H); 5,80 (d a, J = 6,4 Hz 2/3 H) 5,69 (s a, 4/3 H); 4,58-4,36 (m, aproximadamente 3 H); 4,27 (d, J = 11,7 Hz, aproximadamente 1 H); 4,15 (m, aproximadamente 1H); 3,78-3,60 (m, 2 H); 3,07 (s, 3 H); 3,02 (s, 3 H); 3,97-2,82 (m, 3 H); 2,24 (d, J = 1,8 Hz, 3 H); 1,56 (m, 2 H)
HR MS: ESI = 490,2098(M+1); calculado 490,2096 (M+1).

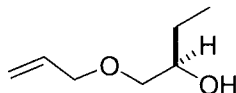
EJEMPLO 5-1

N-((6S,10S)-6-etil-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-il)-*N,N',N'*-trimetiletanodiamida (Compuesto 5A)



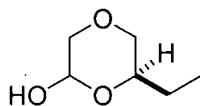
13

Paso 1: 2(R)-1-(Aliloxi)butan-2-ol



5 A un matraz de fondo redondo secado al horno se le añadieron hidruro
sódico (30,5 g, 763 mmol) y DMF (433 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo
y se le añadió gota a gota alcohol alílico (51,9 ml, 763 mmol), manteniendo la
temperatura por debajo de 6°C. Después de que se completara la adición, la
mezcla de reacción se agitó mientras se mantenía en el baño de hielo durante 15
10 minutos y después a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, la mezcla
se enfrió nuevamente en un baño de hielo y se añadió lentamente (R)-1,2-
epoxibutano (50 g, 760 mmol) durante 30 minutos en forma de una solución en
DMF (30 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se
agitó durante 72 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con
agua (500 ml) y éter (200 ml). Las capas se separaron y el producto se extrajo dos
15 veces más de la capa acuosa con éter dietílico (200 ml). Los extractos orgánicos
combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La concentración dio un
aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó en el siguiente paso sin
purificación: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,92 (ddt, J = 17,2, 10,4, 5,6 Hz, 1 H);
5,28 (dc, J = 17,2, 1,6 Hz, 1 H); 5,20 (dc, J = 10,4, 1,3 Hz, 1 H); 4,03 (dt, J = 5,6, 1,3
20 Hz, 2 H); 3,76-3,68 (m, 1 H); 3,48 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 1 H); 3,29 (dd, J = 9,5, 8,0
Hz, 1 H); 2,34 (d, J = 3,3 Hz, 1 H); 1,56-1,41 (m, 2 H); 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H).

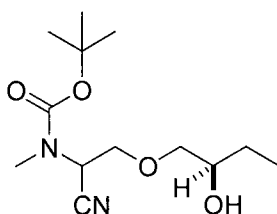
Paso 2: 6(R)-6-Etil-1,4-dioxan-2-ol:



25 Se dispersó una corriente de ozono en una solución agitada fría (T inicial = -
78°C) de 2(R)-1-(aliloxi)butan-2-ol (50 g, 384 mmol) en metanol (200 ml) hasta que
persistió un color azul (se requirieron 2 horas). La solución se purgó durante 10
minutos con nitrógeno hasta que se obtuvo una solución incolora transparente. Se
añadieron sulfuro de dimetilo (45,5 ml, 615 mmol) y trietilamina (30 ml). La mezcla
30 agitada se dejó calentar a temperatura ambiente durante 60 minutos. (Un ensayo

para peróxido con papel de yoduro de almidón húmedo fue negativo). La mezcla se concentró a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el producto del título en bruto que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

5 Paso 3: (1-Ciano-2-{(2)-2-hidroxibutil}oxi}etil)metilcarbamato de terc-butilo:

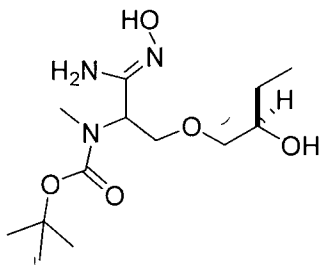


A una solución agitada de 6(R)-6-etil-1,4-dioxan-2-ol (50 g, 378 mmol) en metanol y agua (1:1, 300 ml) se le añadieron clorhidrato de metilamina (51 g, 757 mmol) y cianuro sódico (28 g, 568 mmol). La solución se agitó durante 24 horas. La solución se basificó (pH = 9) con solución de carbonato sódico saturado (50 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml) y se le añadió una solución agitada de dicarbonato de di-
15 terc-butilo (83 g, 378 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se acidificó con ácido clorhídrico (50 ml, 1 M). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (50 ml) y con una solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró a
20 presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (cartucho de 750 g) con un gradiente de acetato de etilo del 5 al 50% en hexano dio el producto deseado (Fr = 0,5, EtOAc al 40%/hexano).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,44-5,37 (m, 1 H); 3,77 (dd, J = 10,6, 10,5 Hz, 1 H); 3,76 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 2 H); 3,61-3,53 (m, 1 H); 3,39 (ddd, J = 14,1, 9,5, 7,4 Hz, 1 H); 2,96 (s, 3 H); 1,51-1,47 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H); 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). ES MS = 273,3 (M+1).

Paso 4: [(2)-2-Amino-1-({(2R)-2-hidroxibutil}oxi}metil)-2-(hidroxiimino)etil]-metilcarbamato de terc-butilo:

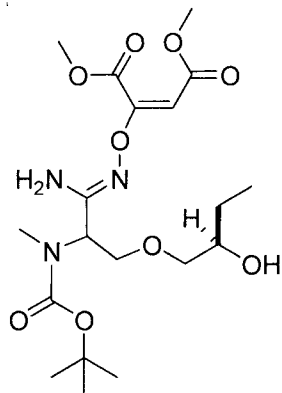
118



5 A una solución de (1-ciano-2-((2R)-2-hidroxi**butil**)oxi)etil)metil-carbamato de
terc-butilo (5,1 g, 18,7 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió una solución acuosa
al 50% de hidroxilamina (1,62 ml, 26,4 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante
18 horas. La solución se concentró a presión reducida y se destiló
azeotrópicamente con metanol (2 x 50 ml) para retirar las cantidades traza de
hidroxilamina y agua. El producto en bruto se usó sin purificación en el siguiente
paso: ES MS = 306,2 (M+1).

10

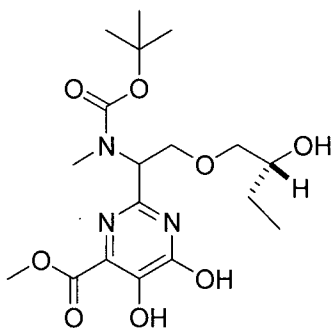
Paso 5: (2)-2-(((1)-1-Amino-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-((2R)-2-
hidroxibutil)oxi}propilideno)amino)oxi}but-2-enodioato de dimetilo



15 A una solución agitada de [(2)-2-amino-1-(((2R)-2-hidroxi**butil**)oxi)metil]-2-
(hidroxiimino)etil]-metilcarbamat**o** de terc-butilo (5,7 g, 18,7 mmol) en metanol (100
ml) en una atmósfera de nitrógeno a -20°C se le añadió acetilenodicarboxilato de
dimetilo (2,5 ml, 20,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 2
horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 18
horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se destiló
azeotrópicamente con tolueno (50 ml) y se usó sin purificación en el siguiente paso:
20 ES MS = 448,2 (M+1).

Paso 6: 2-(1-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]-2-(((2R)-2-hidroxi**butil**)oxi)etil)-

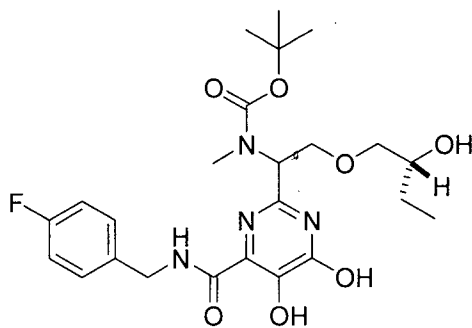
5,6-dihidroxi pirimidina-4-carboxilato de metilo



5 A una solución agitada de (2)-2-{{{(1)-1-amino-2-[(terc-
butoxicarbonil)(metil)amino]-3-[[[(2R)-2-hidroxi butil]oxi}propilideno)amino]oxi}but-2-
enodioato de dimetilo (8,4 g, 18,7 mol) en o-xileno (700 ml) en una atmósfera de
nitrógeno se le añadió diisopropiletil amina (4,9 ml, 28 mmol). La mezcla se calentó
a 120°C durante 24 horas. La solución se enfrió y se diluyó con EtOAc (500 ml),
10 agua (100 ml) y ácido clorhídrico (30 ml, 1 M). La capa acuosa se separó y se
extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se
diluyeron con 50 ml de acetonitrilo para disolver la materia particulada, se secaron
sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión
reducida. El producto en bruto se disolvió en éter y el producto precipitó mediante la
15 adición de hexano. La filtración y el secado a presión reducida dieron un sólido de
color rojo (7,4 g, 95%); ES MS = 416,2 (M+1).

Paso 7: (1-(4-[[[(4-Fluorobencil)amino]carbonil]-5,6-dihidroxi pirimidin-2-il)-2-
[[[(2)-2-hidroxi butil]oxi]etil)metilcarbamato de terc-butilo

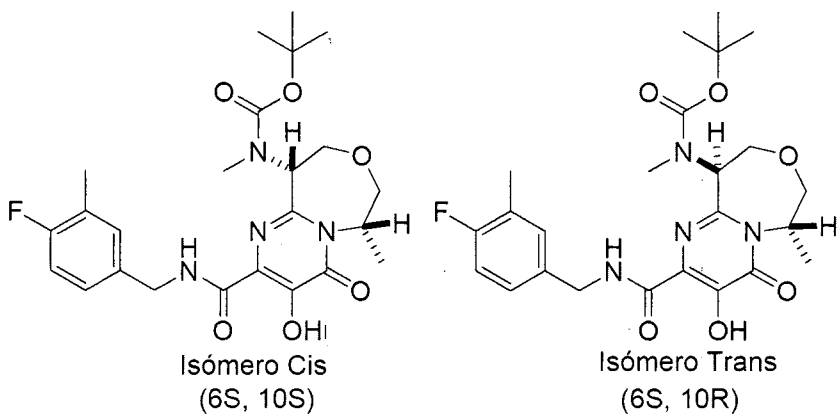
20



15

A una solución agitada de 2-(1-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-2-[(2R)-2-hidroxi-butil]oxi}etil)-5,6-dihidroxipirimidina-4-carboxilato de metilo (7,4 g, 18 mmol) 2-propanol (160 ml) se le añadió 4-fluorobencilamina (8,1 ml, 71 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 24 horas. La solución se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se recogió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso (2 x 50 ml, 0,5 M) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó sin purificación en el siguiente paso: ES MS = 509,1 (M+1).

Paso 8: ((6,10)-6-Etil-2-[(4-fluorobencil)amino]carbonil}-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-il)metilcarbamato de (6S,10S) y (6S,10R)-terc-butilo

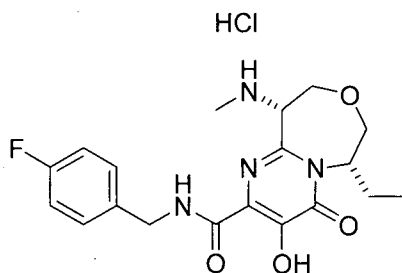


El (1-(4-[(4-fluorobencil)amino]carbonil)-5,6-dihidroxipirimidin-2-il)-2-[(2)-2-hidroxi-butil]oxi}etil)metilcarbamato de terc-butilo (7,7 g, 15 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (150 ml) y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. A la solución agitada se le añadió trietilamina (8,4 ml, 60 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3,9 ml, 50 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso (50 ml, 0,5 M), bicarbonato sódico acuoso (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se agitó en tolueno (500 ml), que disolvió la mayor parte de este material. El sólido no disuelto se filtró aclarando con tolueno (2 x 100 ml). La solución de tolueno se concentró para dar el

trimesilato en bruto: ES MS: $m/z = 743,1$ ($M+1$).

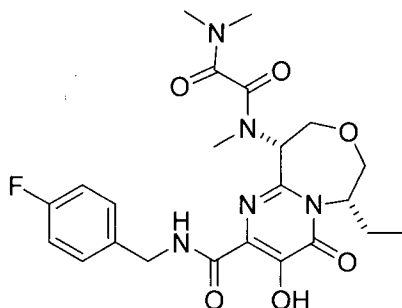
Una solución agitada del trimesilato (9,4 g, 12,6 mmol) en dimetilacetamida (190 ml) se purgó con gas nitrógeno. Esta solución se dividió entre 10 recipientes de reacción para microondas, cada uno de los cuales contenía carbonato potásico (615 mg, 4,5 mmol). Cada recipiente de reacción se agitó y se calentó a 140°C durante 7 minutos en un horno microondas. Las mezclas de reacción de los 10 recipientes de reacción se combinaron y se diluyeron con acetato de etilo (400 ml) y agua. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso (2 x 100 ml, 0,5 M) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en éter (700 ml) y se agitó durante 18 horas. El precipitado de color negro se retiró por filtración. El disolvente filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18, Xterra) con un gradiente de fase móvil de agua:acetonitrilo que contenía TFA al 0,1% (acetonitrilo del 30 al 75% durante 40 minutos, 85 ml/minuto). La liofilización de las fracciones que contenían el primer y segundo productos de elución dio los diastereómeros *cis* y *trans*, respectivamente, en forma de sólidos amorfos de color blanco: Diastereómero *cis* (6S, 10S) ^1H RMN (399 MHz, CDCl_3): δ 11,80 (s a, 1 H), 7,80 (s, 1 H); 7,31 (dd, $J = 8,4, 5,3$ Hz, 2 H); 7,04 (t, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 5,25 (s a, 1H); 4,62-4,54 (m, 3 H); 4,33 (m, 1 H); 4,16 (dd, $J = 14,1, 5,9$ Hz, 1 H); 4,08 (dd, $J = 12,2, 3,1$ Hz, 1 H); 4,02 (d, $J = 14,8$ Hz, 1 H); 2,82-2,75 (m, 3 H); 2,17-1,80 (m, 2 H); 1,27 (m, 9 H); 1,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H): ES MS: $m/z = 491,2$ ($M+1$). Diastereómero *trans* (6S, 10R) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 11,90 (s a, 1 H), 7,90-7,60 (m, 1 H); 7,33 (m, 2 H); 7,04 (m, 2 H); 5,50-5,30 (m, 2H); 4,55 (m, 2 H); 4,25 (m, 2 H); 3,55 (d, $J = 13,3$ Hz, 2 H); 2,75 (m, 3 H); 2,10-1,85 (m, 2 H); 1,28 (m, 9 H); 0,98 (m, 3 H). ES MS = 491,2 ($M+1$)

Paso 9: Clorhidrato de (6S,10S)-6-etil-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-10-(metilamino)-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepina-2-carboxamida



El ((6,10)-6-etil-2-[[[(4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-il)metilcarbamato de (6S,10S)-terc-butilo (1,8 g, 3,67 mmol) se disolvió en HCl-dioxano (50 ml, 4 M). Después de 3 horas, la solución se concentró a presión reducida y después se destiló azeotrópicamente con metanol y tolueno. El producto en bruto se secó a alto vacío y se usó sin purificación en el siguiente paso: ES MS: $m/z = 391,2$ (M+1).

10 Paso 10: *N*-((6*S*,10*S*)-6-Etil-2-[(4-fluorobencil)amino]carbonil)-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-*b*][1,4]oxazepin-10-il)-*N,N',N'*-trimetiletanodiamida.



A una solución agitada de clorhidrato de (6S,10S)-6-etil-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-10-(metilamino)-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepina-2-carboxamida (200 mg, 0,46 mmol) y EDC (99 mg, 0,51 mmol) en diclorometano seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron HOAT (70 mg, 0,51 mmol), ácido N,N-dimetiloxalámico (82 mg, 0,71 mmol) y N-metilmorfolina (155 µl, 1,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se interrumpió con HCl 1 M (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se

filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (C18, Xterra) usando un gradiente de fase móvil de agua:acetonitrilo que contenía TFA al 0,1% (acetonitrilo del 20 al 70% durante 30 minutos, 50 ml/minuto). La concentración dio el producto deseado en forma de un sólido amorfo de color blanco: ¹H RMN (399 MHz, CDCl₃): δ 11,90 (s a, 1 H); 9,62 (t, J = 6,2 Hz, 1 H); 7,37 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 2 H); 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 5,83 (m, 1 H); 4,63 (m, 1 H); 4,54 (d, J = 6,4 Hz, 2 H); 4,43 (t, J = 10,4 Hz, 1 H); 4,21 (d, J = 3,3 Hz, 2 H); 4,13 (dd, J = 11,8, 2,8 Hz, 1 H); 3,07 (s, 3 H); 3,02 (s, 3 H); 2,84 (s, 3 H); 2,07 (m, 1 H); 1,83 (m, 1 H); 1,14 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). HR MS: ESI = 490,2119 (M+1); calculado 490,2096 (M+1).

Cristalización de la Forma I del Compuesto 5A

El Compuesto 5A amorfo, que puede obtenerse como se ha descrito anteriormente, disuelto en diclorometano se cambió de disolvente a isopropanol para proporcionar una mezcla que contenía aproximadamente 150-200 mg del Compuesto 5A por ml de isopropanol. Después, la mezcla se calentó a 60°C para formar una solución parda homogénea. Se permitió después que la solución caliente se enfriara a temperatura ambiente durante el tiempo en el que la solución forma una suspensión. La suspensión se filtró, los cristales resultantes se lavaron en primer lugar con una mezcla de isopropanol y n-heptano (1:1), después con n-heptano, y se secaron al vacío para proporcionar cristales de la Forma I del Compuesto 5A.

Caracterización. Se generó un patrón de XRPD de la Forma I cristalina del Compuesto 5A en un Sistema de Difracción por rayos X Philips Analytical X'Pert PRO con consola PW3050/60 usando una exploración continua de 2 a 40 grados 2θ. Se usó radiación de cobre K_{α1} y K_{α2} como la fuente. El experimento se realizó en condiciones ambiente. Las posiciones de los picos de difracción se referenciaron con silicio que tiene un valor 2θ de 28,443 grados. En la Figura 3 se muestra el patrón de XRPD, los valores 2θ y los espaciados interplanares d correspondientes en el patrón de XRPD incluyen los siguientes:

Tabla 5A-1

2θ (grados)	Espaciados interplanares d (Å)
----------------	-----------------------------------

8,4	10,5
8,6	10,3
10,4	8,5
14,8	6,0
16,0	5,5
16,8	5,3
18,0	4,9
19,5	4,5
20,5	4,3
20,8	4,3
23,0	3,9
24,5	3,6
25,2	3,5
26,1	3,4
27,2	3,3

La Forma I cristalina del Compuesto 5A se analizó con un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments DSC 2920 a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 350°C en un recipiente de aluminio cerrado en una atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC mostró una endotermia con una temperatura inicial de 142°C y un pico de temperatura de 149°C. El cambio de entalpía fue de 52 J/g. Se cree que la endotermia se debe a la fusión.

El TGA del compuesto cristalino se realizó con un instrumento Perkin Elmer TGA 7 en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 300°C. La curva de TG mostró una pérdida de peso del 0,3% en peso hasta 80°C y una segunda pérdida de 0,4% en peso hasta 174°C debido a la pérdida de isopropanol en el fundido.

Los resultados de DSC y TGA indicaban que la Forma I cristalina es anhidra.

Cristalización de la Forma II del Compuesto 5A

El Compuesto 5A amorfo obtenido como se ha descrito anteriormente se disolvió de nuevo en cloruro de metileno y se repartió con agua ajusta a un pH de 3 con NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en isopropanol caliente a una concentración de 70 mg/ml. La solución caliente se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, tiempo durante el cual cristalizaron agujas finas en la solución. La mezcla de cristalización enfriada se dejó madurar durante una noche y el compuesto cristalino se aisló por filtración, se lavó con isopropanol, y se secó al vacío.

Caracterización. Se generó un patrón de XRPD de la Forma II cristalina del Compuesto 5A en un Sistema de Difracción por rayos X Philips Analytical X'Pert PRO con consola PW3050/60 usando una exploración continua de 2 a 40 grados 2θ. Se usó radiación de cobre K_{α1} y K_{α2} como la fuente. El experimento se realizó en condiciones ambiente. Las posiciones de los picos de difracción se referenciaron con silicio que tiene un valor 2θ de 28,443 grados. En la Figura 4 se muestra el patrón de XRPD, los valores 2θ y los espaciados interplanares d correspondientes en el patrón de XRPD incluyen los siguientes:

Tabla 5A-2

2θ (grados)	Espaciados interplanares d (Å)
8,4	10,5
8,6	10,3
10,3	8,6
14,8	6,0
16,0	5,6
16,7	5,3
18,0	4,9
19,4	4,6
20,4	4,3
20,8	4,3
23,0	3,9
24,4	3,6
25,1	3,5
25,9	3,4
26,2	3,4
27,1	3,3

11/18

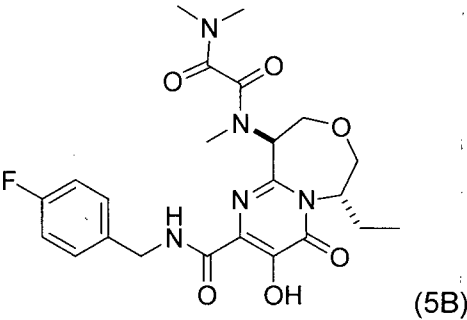
La Forma II cristalina se analizó con un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments DSC 2920 a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 250°C en un recipiente de aluminio cerrado en una atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC mostró una endotermia con una temperatura inicial de 149°C y un pico de temperatura de 155°C. El cambio de entalpía fue de 73 J/g. Se cree que la endotermia se debe a la fusión.

El TGA del compuesto cristalino se realizó con un instrumento Perkin Elmer TGA 7 en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 300°C. La curva de TG mostró una pérdida de peso del 0,1% en peso hasta 126°C y una segunda pérdida de peso de 0,1% en peso hasta 171°C debido a la pérdida de isopropanol en el fundido.

Los resultados de DSC y TGA indicaban que la Forma II cristalina es anhidra.

EJEMPLO 5-2

N-((6*S*,10*R*)-6-etil-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4*H*-pirimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-il)-*N,N,N'*-trimetiletanodiamida (Compuesto 5B)



Siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5-1, Pasos 9 y 10, el uso del isómero ((6,10)-6-etil-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4-pirimido[1,2-][1,4]oxazepin-10-il)metilcarbamato de (6*S*,10*R*)-terc-butilo del Ejemplo 5-1, Paso 8 dio *N*-((6*S*,10*R*)-6-etil-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4*H*-pirimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-il)-*N,N,N'*-trimetiletanodiamida: ¹H RMN (399 MHz, CDCl₃): δ 11,90 (s a, 1 H); 9,82-9,55 (m, 1 H); 7,38 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 2 H); 6,98 (t, J = 8,7

Hz, 2 H); 5,82-5,43 (m, 2 H); 4,62-4,20 (m, 4 H); 3,78-3,52 (m, 2 H); 3,06 (s, 3 H); 3,01 (s, 3 H); 2,87 (m, 3 H); 2,13-1,80 (m, 2 H); 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H). HR MS: ESI = 490,2119 (M+1); calculado 490,2096 (M+1).

5

EJEMPLO 5-2A

Procedimiento alternativo para preparar los Compuestos 5A y 5B

El producto en bruto obtenido en el Paso 8 del Ejemplo 5-1 no se separó en los diastereómeros individuales cis y trans, sino que se llevó a través de los Pasos 9 y 10 como se ha descrito en el Ejemplo 5-1 como una mezcla de diastereómeros. En el Paso 9, la mezcla se trató con HCl 4 N en dioxano como se ha descrito previamente. Después de la finalización de la reacción tal como se determinó por LC-MS, se le añadió éter, lo que causó la precipitación de un sólido de color pardo. Este sólido se recogió por filtración y se agitó en 2:1 de MeOH-agua. El sólido de color castaño no disuelto se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar una mezcla 3:2 de los diastereómeros trans:cis. Después, este sólido se acopló con ácido N,N-dimetiloxámico usando el procedimiento del Paso 10. La mezcla del producto se separó en una columna ChiralPak AD usando etanol con TFA al 0,1% como fase móvil. El primer pico en eluir fue el diastereómero trans (Compuesto 5B) y el segundo pico en eluir fue el diastereómero cis (Compuesto 5A).

10

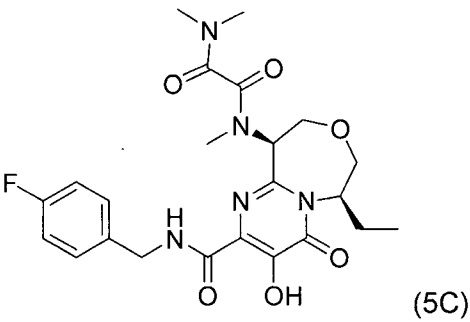
15

20

EJEMPLO 5-3

N-((6R,10R)-6-etil-2-[[4-(4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 5C)

25



El isómero (6R,10R) se sintetizó partiendo de (S)-1,2-epoxibutano utilizando

19

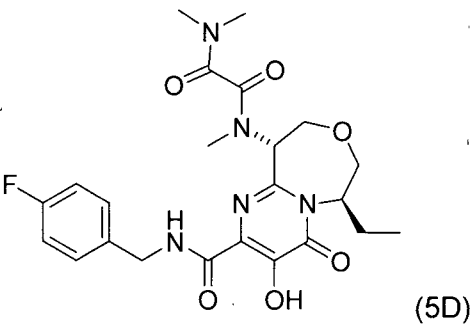
los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 5-1. El intermedio *cis* (6*R*, 10*R*) correspondiente del Paso 8 del Ejemplo 5-1 se elaboró adicionalmente como en los Pasos 9 y 10 y dio el producto deseado. HR MS: ESI = 490,2107 (M+1); calculado 490,2096 (M+1).

5

EJEMPLO 5-4

N-((6*R*,10*S*)-6-etil-2-[[4-(4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4*H*-pirimido[1,2-*d*][1,4]oxazepin-10-il)-*N,N',N'*-trimetiletanodiamida (Compuesto 5D)

10



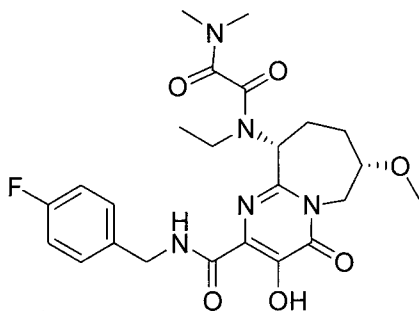
El isómero (6*R*,10*S*) se sintetizó partiendo de (S)-1,2-epoxibutano utilizando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 5-1. El correspondiente intermedio *trans* (6*R*, 10*S*) del Paso 8 del Ejemplo 5-1 se elaboró adicionalmente como en los Pasos 9 y 10 y dio el producto deseado. HR MS: ESI = 490,2112 (M+1); calculado 490,2096 (M+1).

15

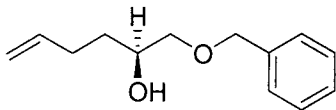
EJEMPLO 6-1

N-etil-*N*-((7*S*,10*R*)-2-[[4-(4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-10-il)-*N,N'*-dimetiletanodiamida (Compuesto 6A)

20



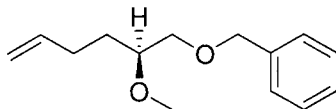
Paso 1: (2S)-1-(benciloxi)hex-5-en-2-ol



5

A una solución de (2S)-2-[(benciloxi)metil]oxirano (50 g, 305 mmol) en THF (1500 ml) a 0°C se le añadió bromuro de cobre (4,37 g, 30,5 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y se le añadió bromuro de alilmagnesio (1 M en THF, 335 ml, 335 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y después se interrumpió a 0°C con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se filtró para retirar la materia insoluble. El filtrado se extrajo con DCM (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc del 10 al 40%/hexanos proporcionó (2S)-1-(benciloxi)hex-5-en-2-ol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₂): δ 7,37-7,26 (m, 5 H); 5,88-5,74 (m, 1 H); 5,08-4,93 (m, 2 H); 4,54 (s, 2 H); 3,83 (s, 2 H); 3,53-3,44 (m, 1 H); 3,33 (dd, J = 9,1, 8,2 Hz, 1 H); 2,49 (s, 1 H); 2,30-2,00 (m, 2 H); 1,64-1,39 (m, 2 H).

Paso 2: (((2S)-2-metoxihex-5-en-1-il]oxi)metil)benceno

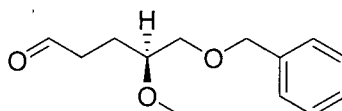


A una solución agitada de (2S)-1-(benciloxi)hex-5-en-2-ol (71 g, 344 mmol)

12/20

en DMF (500 ml) a 0°C se le añadió en porciones hidruro sódico (16,52 g, 413 mmol) durante 30 minutos. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió yoduro de metilo (43 ml, 688 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₂): δ 7,34 (s, 5 H); 5,85-5,74 (m, 1 H); 5,06-4,89 (m, 2 H); 4,55 (s, 2 H); 3,49 (d, J = 4,7 Hz, 2 H); 3,41 (s, 3 H); 3,37 (m, 1 H); 2,16-2,04 (m, 2 H).

Paso 3: (4S)-5-(benciloxi)-4-metoxipentanal

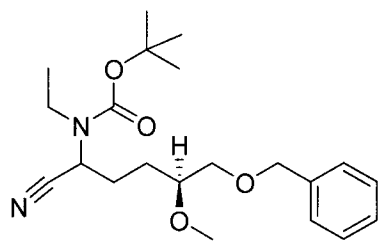


15

Se dispersó una corriente de ozono en una solución agitada fría (T inicial = -78°C) de ({[(2S)-2-metoxihex-5-en-1-il]oxi}metil)benceno (40 g, 182 mmol) en diclorometano (1800 ml) hasta que persistió un color azul. La solución se purgó con nitrógeno hasta que se obtuvo una solución incolora transparente. Se añadieron sulfuro de dimetilo (67,2 ml, 908 mmol) y trietilamina (76 ml, 545 mmol). La mezcla agitada se dejó calentar a temperatura ambiente durante 60 minutos. (Un ensayo para peróxido con papel de yodo de almidón fue negativo). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título en bruto que se usó en el siguiente paso sin purificación.

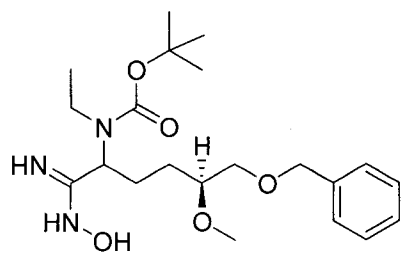
25

Paso 4: [(4S)-5-(benciloxi)-1-ciano-4-metoxipentil]etilcarbamato de terc-butilo



5 A una solución de (4S)-5-(benciloxi)-4-metoxipentanal (109 g, 490 mmol) en dioxano (500 ml) a temperatura ambiente se le añadieron EtNH₂·HCl (60 g, 736 mmol), NaCN (36 g, 736 mmol) y H₂O (500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días, después se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. A una solución del residuo en bruto en EtOAc (500 ml) se le añadió (Boc)₂O (107 g, 492 mmol). La mezcla resultante se agitó a 10 40°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc del 10 al 40% en hexanos proporcionó [(4S)-5-(benciloxi)-1-ciano-4-metoxipentil]etilcarbamato de terc-butilo. LC-MS: 377,4 15 (M+1).

Paso 5: {(4S)-5-(benciloxi)-1-[(hidroxiamino)(imino)metil]-4-metoxipentil}etilcarbamato de terc-butilo

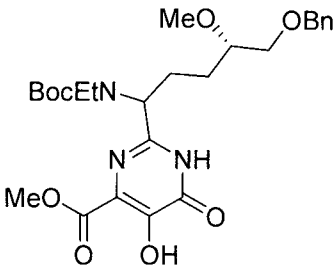


20 A una solución de [(4S)-5-(benciloxi)-1-ciano-4-metoxipentil]etilcarbamato de terc-butilo (74 g, 197 mmol) en EtOH (1000 ml) se le añadieron TEA (54,8 ml, 393 mmol) y NH₂OH (al 50% en agua, 14,45 ml, 236 mmol). La solución resultante se 25 agitó a 40°C durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se

al

disolvió en MeOH y el disolvente se retiró a presión reducida (3 x) para retirar el agua. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS: 410,5 (M+1).

5 Paso 6: 2-[(4S)-5-(Benciloxi)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino]-4-metoxipentil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo



10

A una solución de [(4S)-5-(benciloxi)-1-[(hidroxiamino)(imino)metil]-4-metoxipentil]etilcarbamato de *tert*-butilo (72,6 g, 177 mmol) en MeOH (1773 ml) a 0°C se le añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (26,3 ml, 213 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró al vacío (3 x) para retirar el MeOH. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS: 553,5 (M+1).

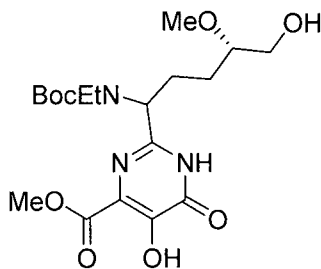
15

Una solución del material en bruto del paso anterior (104 g, 189 mmol) en *o*-xileno (500 ml) se calentó a reflujo durante 11 horas, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: 520,5 (M+1).

20

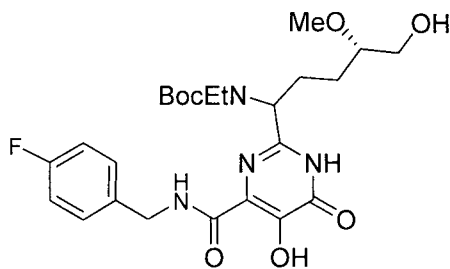
Paso 7: 2-[(4S)-1-[(*tert*-Butoxicarbonil)(etil)amino]-5-hidroxi-4-metoxipentil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo

25



5 A una solución de 2-((4S)-5-(benzyl(tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metoxipentil}-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo (13 g, 25,02 mmol) en EtOAc (30 ml) y MeOH (30 ml) se le añadieron ácido acético (20 ml) y paladio sobre carbono (Degussa, 10% en masa, 13 g, 122 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un aparato hidrogenador Parr en una atmósfera de gas hidrógeno (0,34 MPa) durante 4 días y después se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS: 429,89 (M+1).

15 Paso 8: Etil[(4S)-1-(4-((4-fluorobencil)amino)carbonil)-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-5-hidroxi-4-metoxipentil]carbamato de *tert*-butilo



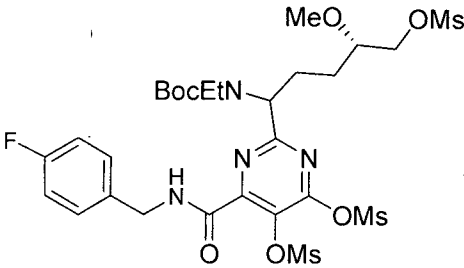
20 A una solución de 2-((4S)-1-((tert-butoxycarbonyl)etil)amino)-5-hidroxi-4-metoxipentil}-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-4-carboxilato de metilo (48 g, 112 mmol) en MeOH (1118 ml) se le añadieron 4-fluoro-bencilamina (28 g, 224 mmol) y trietilamina (31,2 ml, 224 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente y se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con ácido cítrico al 10% (~100 ml) y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se

102

concentraron al vacío. El residuo en bruto se disolvió en acetonitrilo y se concentró a presión reducida (3 x) para retirar el MeOH. El residuo se secó a alto vacío durante 2 días y se usó en la siguiente reacción sin purificación. LC-MS: 523,5 (M+1).

5

Paso 9: Dimetanosulfonato de 2-((4S)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino]-4-metoxi-5-[(metilsulfonil)oxi]pentil)-6-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]pirimidina-4,5-diilo



10

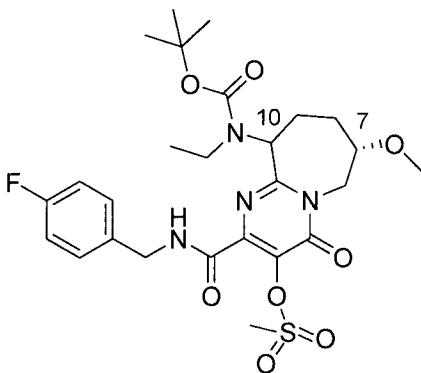
A una solución agitada de etil[(4S)-1-(4-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-5-hidroxi-4-metoxipentil]carbamato de *tert*-butilo (30 g, 57,4 mmol) en AcCN (500 ml) a 0°C se le añadió TEA (48 ml, 344 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de MsCl (22,37 ml, 287 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se diluyó con H₂O (~100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: 757,5 (M+1).

15

20

Paso 10: Metanosulfonato de (7S)-10-[(*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino]-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo

25



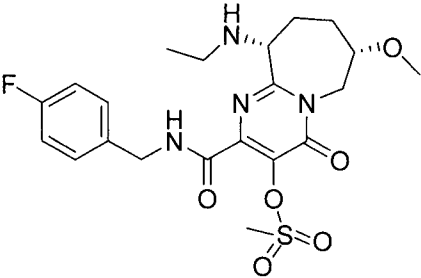
A una solución del trimesilato del paso anterior (21,8 g, 28,8 mmol) en DMF (288 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (28,2 g, 86 mmol). La mezcla de reacción agitada se calentó a 100°C durante 1 hora, después se enfrió a 0°C, se añadió MsCl (6,73 ml, 86 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con EtOAc del 30 al 70% en hexanos.

El primer pico en eluir: fue el isómero 7,10-trans: metanosulfonato de (7*S*,10*S*)-10-[(*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino]-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo (1,5 g), ¹H RMN (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 8,34 (t, J = 6,1 Hz, 1 H); 7,35 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 2 H); 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 2 H); 5,17 (d, J = 10,0 Hz, 1 H); 4,96 (d, J = 14,0 Hz, 1 H); 4,50-4,35 (m, 2 H); 3,72-3,61 (m, 1 H); 3,49 (s, 3 H); 3,60-3,10 (m, 1 H); 3,22 (s, 3 H); 3,19-3,07 (m, 2 H); 2,09 (d, J = 11,3 Hz, 2 H); 2,02-1,93 (m, 1 H); 1,91-1,82 (m, 1 H); 1,27 (s, 9 H); 1,13-1,04 (m, 3 H).

El segundo pico en eluir fue el isómero 7,10-cis: metanosulfonato de (7*S*,10*R*)-10-[(*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino]-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo (935 mg). ¹H RMN (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 8,44 (t, J = 6,1 Hz, 1 H); 7,35-7,29 (m, 2 H); 7,13-7,04 (m, 2 H); 5,23 (dd, J = 15,0, 5,7 Hz, 1 H); 4,46-4,39 (m, 1 H); 4,35 (dd, J = 15,1, 5,9 Hz, 1 H); 3,79 (d, J = 14,9 Hz, 1 H); 3,70-3,63 (m, 1 H); 3,43 (s, 3 H); 3,33-3,28 (m, 1 H); 3,18 (s, 3 H); 3,13-3,08 (m, 1 H); 1,98-1,85 (m, 3 H); 1,23 (s, 9 H); 1,10-1,04 (m, 3 H).

103

Paso 11: Metanosulfonato de (7*S*,10*R*)-10-(etilamino)-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo



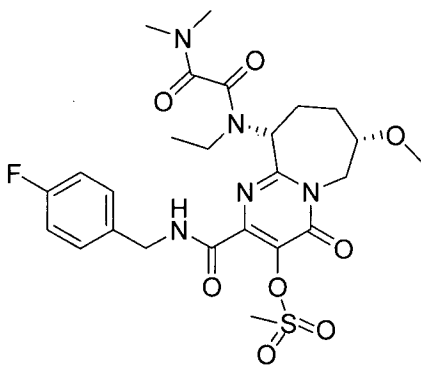
5

En una solución agitada del segundo componente de elución del paso anterior, metanosulfonato de (7*S*,10*R*)-10-[(*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino]-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo (9 g, 15,45 mmol) en EtOAc (154 ml) a 0°C se burbujeó HCl (g) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH del 0 al 7% en DCM proporcionó metanosulfonato de (7*S*,10*R*)-10-(etilamino)-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo. LC-MS: 483,4 (M+1). ¹H RMN (599 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (s, 1 H); 7,32 (dd, J = 13,0, 6,9 Hz, 2 H); 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2 H); 5,26 (dd, J = 14,3, 6,9 Hz, 1 H); 4,62 (dd, J = 14,9, 6,3 Hz, 1 H); 4,52 (dd, J = 14,9, 5,6 Hz, 1 H); 4,00 (d, J = 14,3 Hz, 1 H); 3,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 3,54 (s, 3H); 3,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 3,35 (s, 3 H); 2,59 (c, J = 7,1 Hz, 2 H); 2,11-2,03 (m, 1 H); 1,95-1,83 (m, 3H); 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

20

Paso 12: Metanosulfonato de (7*S*,10*R*)-10-[[[(dimetilamino)(oxo)acetil](etil)amino]-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo

25



5 A una solución del metanosulfonato de (7*S*,10*R*)-10-(etilamino)-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-
a]azepin-3-ilo (4,8 g, 9,99 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente se le añadieron TEA (8,35 ml, 59,9 mmol), ácido *N,N*-dimetilo-
xámico (2,34 g, 19,98 mmol), EDC (5,74 g, 30 mmol) y HOAt (4,62 g, 30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄,
10 se filtraron y se concentraron al vacío. A una solución del material en bruto (8 g, 15,89 mmol) en ACN (159 ml) a 0°C se le añadieron gota a gota TEA (6,64 ml, 47,7 mmol) y MsCl (3,64 g, 31,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por
15 cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH del 0 al 7% en DCM para proporcionar metanosulfonato de (7*S*,10*R*)-10-
[[dimetilamino)(oxo)acetil](etil)amino]-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo, LC-MS: 582,5 (M+1).

20 Paso 13: *N*-etil-*N*-((7*S*,10*R*)-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-10-il)-*N'*,*N'*-dimetiletanodiamida (Compuesto 6A)

A una solución agitada de metanosulfonato de (7*S*,10*R*)-10-
[[dimetilamino)(oxo)acetil](etil)amino]-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil]-7-metoxi-
25 4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-3-ilo (1 g, 1,72 mmol) en 2-propanol (17 ml) se le añadió NaOH 2 M (2,58 ml, 5,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se interrumpió con HCl (1 M, 5,16 ml, 5,16 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 x). Se realizaron tres reacciones

paralelas adicionales. Las capas orgánicas combinadas de las cuatro reacciones se
secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó
por HPLC de fase inversa (columna C18 Sunfire) usando un gradiente de fase móvil
de agua/acetonitrilo que contenía TFA al 0,5% o por precipitación en agua para
5 proporcionar *N*-etil-*N*-((7*S*,10*R*)-2-[[4-fluorobencil)amino]carbonil}-3-hidroxi-7-
metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-10-il)-*N*,*N*-
dimetiletanodiamida. LC-MS: 504,5 (M+1). ¹H RMN (599 MHz, DMSO, 50°C): δ
11,89 (s, 1 H); 9,45 (s, 1 H); 7,37-7,30 (m, 2 H); 7,14-7,08 (m, 2 H); 5,22 (dd, J =
15,0, 5,4 Hz, 1 H); 4,93 (s a, 1 H); 4,50-4,42 (m, 2 H); 3,71-3,66 (m, 2 H); 2,92 (s, 3
10 H); 2,88 (s, 3 H); 2,05-1,99 (m, 1 H); 1,97-1,86 (m, 2 H); 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).
LC-MS: HRMS: calculado: 504,2253, encontrado: 504,2273.

- Recristalización del Compuesto 6A
- El material oleoso residual obtenido concentrando las fases orgánicas de la manera descrita en el Paso 13 justo anterior (es decir, antes de la purificación por HPLC de fase inversa) se disolvió en la cantidad mínima de metanol anhidro templado. La solución resultante se puso en el congelador y se mantuvo a -10°C durante varios días, y después se permitió que se calentara lentamente a temperatura ambiente. Las agujas cristalinas fijas obtenidas de esta manera se aislaron por filtración, se lavaron con metanol anhidro, y se secaron al vacío.
- Caracterización. Se generó un patrón de XRPD del Compuesto 6A cristalino en un Sistema de Difracción por rayos X Philips Analytical X’Pert PRO con consola PW3050/60 usando una exploración continua de 4 a 40 grados 2θ. Se usó radicación de cobre K_{α1} y K_{α2} como la fuente. El experimento se realizó en condiciones ambiente. Las posiciones de los picos de difracción se referenciaron con silicio que tiene un valor 2θ de 28,443 grados. En la Figura 5 se muestra el patrón de XRPD, los valores 2θ y los espaciados interplanares d correspondientes en el patrón de XRPD incluyen los siguientes:

Tabla 6A

2θ (grados)	Espaciados interplanares d (Å)	2θ (grados)	Espaciados interplanares d (Å)
5,6	15,7	23,2	3,8
7,0	12,6	24,1	3,7
9,9	8,9	24,8	3,6
10,6	8,3	25,1	3,5
12,8	6,9	25,5	3,5
14,2	6,2	26,1	3,4
15,0	5,9	26,2	3,4
16,0	5,5	26,6	3,3
16,2	5,5	27,9	3,2
16,6	5,3	28,5	3,1
17,4	5,1	29,2	3,1
18,0	4,9	29,3	3,0
18,4	4,8	30,1	3,0

125

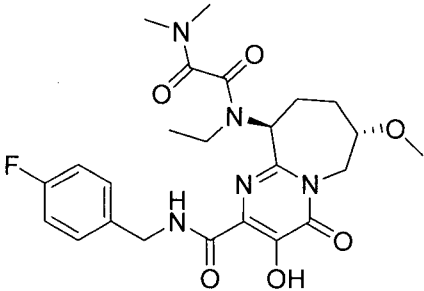
18,8	4,7	30,6	2,9
19,8	4,5	31,0	2,9
20,0	4,4	31,5	2,8
20,4	4,3	32,0	2,8
20,6	4,3	32,3	2,8
21,2	4,2	32,6	2,7
21,7	4,1	33,1	2,7
22,1	4,0	33,9	2,6
22,7	3,9	34,5	2,6
23,1	3,8	35,5	2,5

5 El Compuesto 6A cristalino se analizó también con un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments DSC Q 1000 a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 350°C en un recipiente de aluminio abierto en una atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC mostró una endotermia con una temperatura inicial de 170°C y un pico de temperatura de 173°C. El cambio de entalpía fue de 84 J/g. Se cree que la endotermia se debe a la fusión.

10 El TGA del compuesto cristalino se realizó con un aparato TA Instruments TGA Q 500 en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto de 25°C a 350°C. La curva de TG mostró una pérdida de peso del 0,05% en peso hasta 100°C lo que indicaba la ausencia de agua de hidratación y de disolvente de solvatación.

EJEMPLO 6-2

15 *N*-etil-*N*-((7*S*,10*S*)-2-[[*N*-(4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-*a*]azepin-10-il)-*N*',*N*'-dimetiletanodiamida (Compuesto 6B)



El compuesto del título se preparó a partir del primer pico en eluir del Paso 10 del Ejemplo 6-1 usando los procedimientos dados en los Pasos 11-13 del Ejemplo 6-1. ¹H RMN (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 12,45-11,65 (m, 1 H); 9,47 (s, 1 H); 7,39-7,31 (m, 2 H); 7,18-7,09 (m, 2 H); 5,05 (s a, 1 H); 4,94 (d, J = 13,9 Hz, 1 H); 4,51-4,42 (m, 2 H); 3,58 (dd, J = 16,6, 11,1 Hz, 1 H); 3,44-3,26 (s, 3 H); 3,34-3,26 (m, 3 H); 3,19 (t, J = 9,7 Hz, 1 H); 2,95 (s, 3 H); 2,91 (s, 3 H); 2,30 (d, J = 13,7 Hz, 1 H); 2,23-2,18 (m, 1 H); 2,11 (d, J = 13,3 Hz, 1 H); 1,85-1,77 (m, 1 H); 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS: HRMS: calculado: 504,2253, encontrado: 504,2271.

10

EJEMPLO 7

Ensayo de la Integrasa del VIH: Transferencia de Cadena Catalizada por la Integrasa Recombinante

15

Se condujeron ensayos para determinar la actividad de transferencia de cadena de la integrasa de acuerdo con el documento WO 02/30930 de la integrasa recombinante. Compuestos representativos de la presente invención muestran inhibición de actividad de transferencia de cadena en este ensayo. Por ejemplo, los compuestos preparados en los Ejemplos 1 a 5 se ensayaron en el ensayo de la integrasa y se observó que tenían los valores de CI50 de la Tabla B. (Los compuestos 6A y 6B no se ensayaron en este ensayo.)

20

Tabla B

Compuesto	CI50 (nM)
isómero 1A – 10R	42
isómero 1B – 10S	38
isómero <i>trans</i> 2A	37
isómero <i>trans</i> 2B	41
isómero <i>cis</i> 2C	73
isómero <i>cis</i> 2D	46
isómero <i>trans</i> racémico 3A	40
isómero <i>cis</i> 3B – (6R,10S) o (6S,10R)	44
isómero <i>cis</i> 4A – 6S,10S	38
isómero <i>trans</i> 4B – 6S,10R	39
isómero <i>cis</i> 4C – 6R,10R	48

126

isómero <i>trans</i> 4D – 6R,10S	36
isómero <i>cis</i> 5A - 6S,10S	46
isómero <i>trans</i> 5B – 6S,10R	40
isómero <i>cis</i> 5C – 6R,10R	41
isómero <i>trans</i> 5D – 6R,10S	42
isómero <i>cis</i> 6A – 7S,10R	--
isómero <i>trans</i> 6B – 7S,10S	--

En Wolfe, A. L. et al., *J. Virol.* 1996, 70: 1424-1432, Hazuda et al., *J. Virol.* 1997, 71: 7005-7011; Hazuda et al., *Drug Design and Discovery* 1997, 15: 17-24; y Hazuda et al., *Science* 2000, 287: 646-650 se encuentra descripción adicional para conducir el ensayo usando complejos pre-ensamblados.

EJEMPLO 8

Ensayo para la inhibición de la replicación del VIH

Se condujeron ensayos para determinar la inhibición de una infección aguda del VIH en células linfoides T de acuerdo con Vacca, J. P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 1994, 91: 4096. Compuestos representativos de la presente invención muestran inhibición de la replicación del VIH en este ensayo (denominado también en este documento el "ensayo de proliferación"). Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1 a 6 se probaron en este ensayo y se observó que tenían los valores de CI95 de la Tabla C.

Tabla C

Compuesto	CI95 (nM) en presencia de FBS al 10%
isómero 1A – 10R	12
isómero 1B – 10S	10
isómero <i>trans</i> 2A	14
isómero <i>trans</i> 2B	9
isómero <i>cis</i> 2C	9
isómero <i>cis</i> 2D	14
isómero <i>trans</i> racémico 3A	18
isómero <i>cis</i> 3B	41

isómero <i>cis</i> 4A – 6S,10S	10
isómero <i>trans</i> 4B – 6S,10R	7
isómero <i>cis</i> 4C – 6R,10R	10
isómero <i>trans</i> 4D – 6R,10S	6
isómero <i>cis</i> 5A - 6S,10S	12
isómero <i>trans</i> 5B – 6S,10R	10
isómero <i>cis</i> 5C – 6R,10R	14
isómero <i>trans</i> 5D – 6R,10S	20
isómero <i>cis</i> 6A – 7S,10R	12
isómero <i>trans</i> 6B – 7S,10S	14

EJEMPLO 9

Ensayo de la inhibición de la replicación del virus VIH mutante de la integrasa

5 Se condujo un ensayo para medir la inhibición de una infección aguda del VIH en células HeLa P4-2 en un ensayo de infectividad de ciclo único usando métodos descritos en Joyce et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277: 45811, Hazuda et al., *Science* 2000, 287: 646 y Kimpton et al, *J. Virol.* 1992, 66: 2232. Se generaron plásmidos provirales que codifican virus que contienen mutaciones específicas en el gen de la integrasa (N155H, Q148R, Y143R, E92Q o G140S/Q148H) mediante mutagénesis dirigida y se produjeron virus transfectando células 293T con los plásmidos provirales apropiados. Compuestos representativos de la presente invención muestran inhibición de replicación del VIH en los ensayos de mutante. Por ejemplo, se observó que los compuestos de los Ejemplos 1 a 6 tenían los valores de CI50 en estos ensayos mostrados en la Tabla D.

10

Tabla D

No. de Ejemplo	IIIB de tipo silvestre	Número de veces de cambio en CI50 frente a IIIB ¹ de tipo silvestre					
		CI50 (nM)	N155H	Q148R	Y143R	E92Q	G140S/Q148H
isómero 1A – 10R	41		1	2	1		9
isómero 1B – 10S	13		14	12	1		34
isómero <i>trans</i> 2A	17		2	1	2	1	10
isómero <i>trans</i> 2B	8		24	24	3		190
isómero <i>cis</i> 2C	8		19	22	3		68
isómero <i>cis</i> 2D	23		2	1	2		4
isómero <i>trans racémico</i> 3A	31		1	1			4
isómero <i>cis</i> 3B	48		1	1	1		2
isómero <i>cis</i> 4A – 6S, 10S	19		2	2	2	1	12
isómero <i>trans</i> 4B – 6S, 10R	32		2	3	2		20
isómero <i>cis</i> 4C – 6R, 10R	26		3	3	1		11
isómero <i>trans</i> 4D – 6R, 10S	20		8	9	2		72
isómero <i>cis</i> 5A – 6S, 10S	28		1	1	1	2	4
isómero <i>trans</i> 5B – 6S, 10R	42		3	1	2	1	11
isómero <i>cis</i> 5C – 6R, 10R	21		7	7	2		116
isómero <i>trans</i> 5D – 6R, 10S	26		13	14	1		18
isómero <i>cis</i> 6A – 7S, 10R	16		2	1	3	3	2

22

isómero <i>trans</i> 6B – 7S,10S	13	13	>100	>100	>100	>100
Compuesto V2	37	10	13	1		>32
Compuesto W3	26	29	67	3		>73
Compuesto X4	52	13	22	15	3	397
Compuesto Y5	16	15	26	1	4	406
Compuesto Z6	34	32	>34	1	26	>34

1. Un número "k" en las columnas 3-7 en la tabla donde k >1 significa que el compuesto es k-veces menos potente frente al mutante en comparación con su potencia frente al tipo silvestre, es decir, k = Cl50(mutante)/Cl50(tipo silvestre).

2. El compuesto V es (+) N-(2-[[[(4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4h-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 180 en el documento WO 2006/103399).

3. El compuesto W es (-)-N-(2-[[[(4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-6,7,9,10-tetrahidro-4h-pirimido[1,2-d][1,4]oxazepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Compuesto 181 en el documento WO 2006/103399).

4. El compuesto X es raltegravir (Ejemplo 19 en el documento US 7169780).

5. El compuesto Y es (-)-N-(2-[[[(4-fluorobencil)amino]carbonil]-3-hidroxi-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahidropirimido[1,2-a]azepin-10-il)-N,N',N'-trimetiletanodiamida (Ejemplo 12 en el documento US 7414045).

6. El compuesto Z es N-[[[(4-fluorofenil)metil]-3-hidroxi-9,9-dimetil-4-oxo-4,6,7,9-tetrahidro-6H-pirimido[2,1-c][1,4]oxazina-2-carboxamida (compuesto ilustrado en el documento WO 2007/064502 A1).



EJEMPLO 10

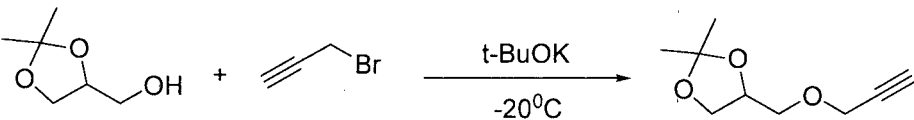
Citotoxicidad

Se determinó la citotoxicidad mediante examen microscópico de las células en cada pocillo en el ensayo de proliferación, en el que un analista cualificado observó cada cultivo para determinar cualquiera de los siguientes cambios morfológicos en comparación con los cultivos de control: desequilibrio de pH, anormalidad celular, citostático, citopático o cristalización (es decir, el compuesto no es soluble o forma cristales en el pocillo). El valor de toxicidad asignado a un compuesto dado es la concentración más baja del compuesto a la que se observa uno de los cambios anteriores. Los compuestos representativos de la presente invención que se ensayaron en el ensayo de proliferación (véase el Ejemplo 8) se examinaron para determinar citotoxicidad hasta una concentración de 0,5 micromolar y no se mostró citotoxicidad. En particular, los compuestos expuestos en los Ejemplos 1 a 6 no mostraron citotoxicidad a concentraciones hasta 0,5 micromolar.

EJEMPLO 11

Preparación del Compuesto 4A

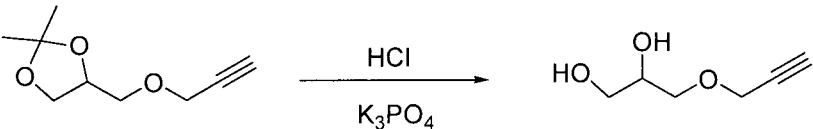
Paso 1: Reacción de Propargilación



En un recipiente de 100 ml equipado con termopar, flujo de nitrógeno, baño de refrigeración y agitador situado en la parte superior se cargaron t-BuOK sólido (7,40 kg, 65,9 mol) y THF (44 l). La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución se enfrió a aproximadamente -20°C usando un baño de acetona/hielo seco. Se añadió lentamente solcetal (9,58 kg, 72,5 mol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -10°C. Después de que la mezcla de reacción se dejara madurar durante 45 minutos a aproximadamente -20°C, se añadió lentamente bromuro de propargilo (7,31 l, solución al 80% en tolueno) durante 190 minutos mientras se mantenía la

temperatura interna por debajo de -10°C. Después de la adición del bromuro de propargilo, la mezcla de reacción se dejó madurar a aproximadamente -25°C durante 1 hora. Después, la acetona se drenó en el baño y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se completó después de que se dejara madurar durante una noche a temperatura ambiente según se determinó mediante análisis por TLC y GC. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (24,5 l) y NaHCO₃ acuoso saturado (24,5 l). La solución se transfirió a un reactor de 170 l y se extrajo con acetato de etilo (2 x 24,5 l). La capa orgánica combinada se lavó con más cantidad de agua (2 x 24,5 l) y salmuera (1 x 24,5 l; nota: la separación de fases fue lenta con los lavados de agua así que se usó más cantidad de salmuera (8,0 l) con cada lavado para acelerar la separación de las fases). La solución se concentró al vacío para proporcionar el producto propargilado deseado en forma de un aceite en bruto. El material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

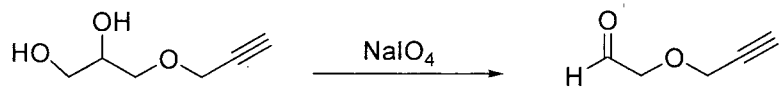
Paso 2: Desprotección de solcetal



En un recipiente de 100 ml equipado con termopar, flujo de nitrógeno y agitador situado en la parte superior se cargaron el compuesto propargilado en bruto del Paso 1 (10,7 kg), MTBE (10,7 l), agua (32,1 l) y HCl 5,0 N (1,26 l). La reacción se completó después de un periodo de maduración de 6 horas a temperatura ambiente según se determinó mediante análisis por GC y TLC (EtOAc al 30%/hexano). Después de que se completara la reacción, se añadió más cantidad de MTBE (16,1 l) para un total de 26,8 l. Después de un periodo de maduración de 1 hora a temperatura ambiente, la solución se transfirió a un extractor de 100 l y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con más cantidad de agua (1 x 32,1 l). El pH de la capa acuosa combinada se ajustó de pH = 1,2 a pH = 6,9 usando K₃PO₄ sólido (1,0 kg). El rendimiento del ensayo por GC del diol deseado fue de 6,96 kg (85%).

129

Paso 3: Formación de Aldehído

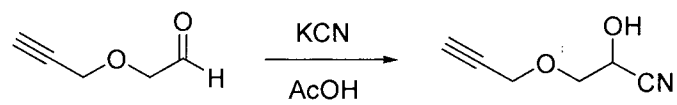


5

En un recipiente de 100 ml equipado con un termopar, entrada de nitrógeno, baño de refrigeración y agitador situado en la parte superior se cargaron una solución acuosa (pH ~ 7) del diol (3,42 kg, 26,3 mol) preparado en el Paso 2. La solución se enfrió a aproximadamente 10°C y a la solución fría se le añadió en cuatro porciones NaIO₄ (8,43 kg, 39,4 mol). Después de la adición de NaIO₄, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se completó después de 2 horas a temperatura ambiente según se determinó mediante análisis por TLC (EtOAc al 30%/hexano) y GC (< 1% en A del diol de partida). Antes de la filtración, la suspensión se enfrió a aproximadamente 5°C y se dejó madurar durante 1 hora. La suspensión se filtró y la torta se aclaró con agua (1 x 3,4 l). La solución resultante del aldehído se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 4: Formación de Cianohidrina

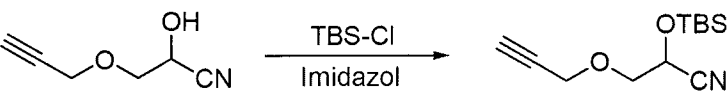
20



En un recipiente de 100 l equipado con termopar, entrada de nitrógeno, baño de refrigeración, dos embudos de adición y agitador situado en la parte superior, se cargó una solución acuosa (pH ~ 4) del aldehído (2,25 kg, 22,94 mol) del Paso 3 y la solución se enfrió a aproximadamente 6°C. A la solución fría se le añadieron simultáneamente ácido acético (2,76 l, 48,2 mol) y 8,0 l de una solución acuosa de KCN (2,99 kg, 45,9 mol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15°C. Después de la adición de ácido acético y una solución acuosa de KCN, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó madurar. La reacción se completó después de un periodo de maduración de 1 hora a

temperatura ambiente según se determinó mediante análisis por TLC (EtOAc al 50%/hexano) y GC (1% en A del aldehído de partida). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 10°C y se inactivó lentamente con NaHCO₃ saturado (11,5 l). Después de la adición, la extracción se calentó a temperatura ambiente y se dejó madurar durante 1 hora. La solución se transfirió a un extractor de 100 l y se extrajo con acetato de etilo (2 x 12 l). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera al 25% (6 x 12 l). La solución resultante de cianohidrina se usó directamente en el siguiente paso.

10 Paso 5: Reacción de Sililación



En un recipiente de 100 l equipado con un termopar, baño de vapor y agitador situado en la parte superior, la solución de acetato de etilo de la cianohidrina del Paso 4 (cantidad teórica de cianohidrina de 2,87 kg asumiendo un rendimiento del 100% en el paso anterior) se concentró al vacío y se lavó abundantemente con más cantidad de acetato de etilo (54 l) hasta alcanzar un volumen final de 30 l. Después de la concentración, el baño de vapor se reemplazó por un baño de refrigeración y se acopló una entrada de nitrógeno. La solución se enfrió a aproximadamente 5°C y a la solución fría se le añadió en una porción TBS-Cl (3,63 kg, 24,08 mol). Después, se añadió en dos porciones imidazol (observándose una exotermia de aproximadamente 8°C). La extracción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se completó después de que se dejara madurar durante una noche a temperatura ambiente según se determinó mediante análisis por GC y TLC (EtOAc al 30%/hexano). La reacción se interrumpió lentamente con agua (6,0 l) y se transfirió a un extractor de 100 l. Se añadió más cantidad de agua (9,0 l) hasta un total de 15,0 l seguido de acetato de etilo (6,0 l). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado (1 x 15 l) y agua (2 x 15 l). El sililoxi nitrilo deseado resultante se obtuvo con un rendimiento de ensayo 4,74 kg (85,8%) según se determinó mediante análisis por GC.

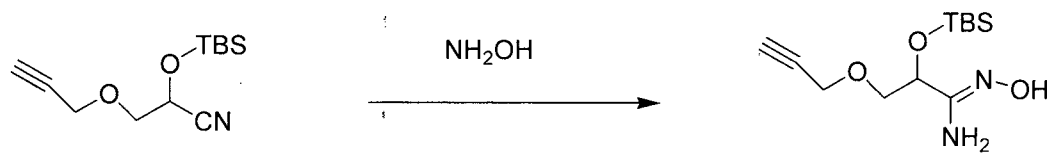
Se realizó una segunda extracción usando 2,95 kg de la cianohidrina para proporcionar el sililoxi nitrilo deseado con un rendimiento de ensayo de 4,79 kg

130

(86,3%).

Paso 6: Preparación de Amidoxima

5



10

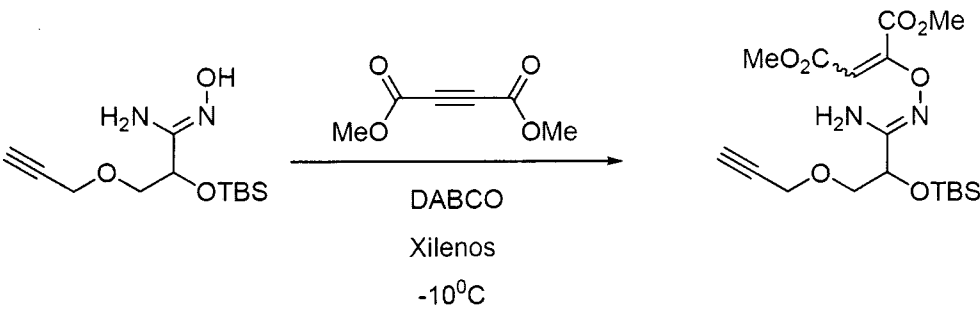
15

20

25

Un matraz de 100 l se equipó con un agitador situado en la parte superior, un termopar, una línea de entrada con un filtro en línea y un concentrador de extracciones. Se cargó en su interior hidroxinitrilo sililado, en forma de una solución en acetato de etilo del paso anterior (37,1 mol; volumen total de 59,7 litros). Durante la concentración, se añadió metanol (60 l) y la extracción se concentró hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 9 l (contenido de acetato de etilo de ~1,5% por RMN). Se añadió metanol (17,8 l). El concentrador de extracciones se retiró y se reemplazó por un condensador y una entrada de nitrógeno. Se añadió una solución de hidroxilamina (al 50% en agua, 2,96 l, 48,3 mol, 1,3 equiv.) durante 1 hora a una temperatura interna inicial de 18°C. Después de que se completara la adición, la temperatura de la reacción aumentó hasta 39°C. La agitación se continuó durante 30 minutos seguido de calentamiento durante 90 minutos a 50°C. La mezcla de reacción se transfirió a un extractor de 170 l que contenía MTBE (71 l) y agua (44 l). Después de la repartición, la capa orgánica se lavó dos veces con agua (44 l cada vez). 1ª pérdida acuosa = 0,29% (pH = 8), 2ª pérdida acuosa = 0,07% (pH = 7), 3ª pérdida acuosa = 0,08% (pH = 6). El rendimiento de ensayo del producto de amidoxima en la capa orgánica fue de 10,05 kg (99%), según se determinó mediante análisis por HPLC. La solución se usó directamente en la siguiente reacción.

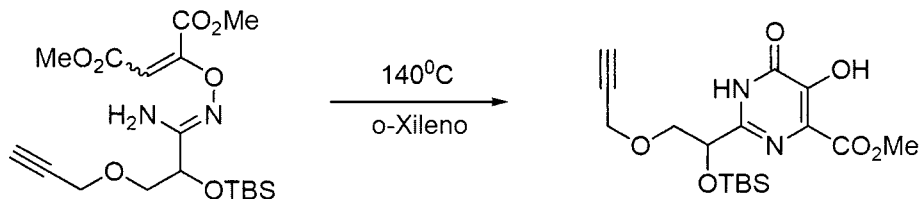
Paso 7: Formación de Adueto de DMAD



En un recipiente de 100 l equipado con un termopar, baño de vapor y agitador situado en la parte superior se cargó la solución de amidoxima en MTBE (ensayo de 9,86 kg, 36,2 mol), se concentró al vacío y se lavó abundantemente con más cantidad de MTBE (54,0 l) para proporcionar el producto de amidoxima puro en forma de un líquido. Después de la concentración, el baño de vapor se reemplazó por baño de refrigeración y se acopló una entrada de nitrógeno. A la amidoxima pura se le añadieron xileno (29,6 l) y DABCO (41 g, 0,362 mol, 0,01 equiv.) y la solución se enfrió a aproximadamente -20°C usando un baño de acetona/hielo seco. A la solución fría se le añadió lentamente DMAD (5,14 kg) en forma de una solución en xileno (19,7 l) mientras se mantenía la temperatura de la extracción por debajo de -10°C. Después de un periodo de maduración de 1 hora a aproximadamente -10°C, quedaba 3,6% en A de la amidoxima de partida así que se añadió más cantidad de DMAD (0,05 equiv. = 257 g) pura (para un total de 5,40 kg de DMAD, 38,0 mol, 1,05 equiv.). La reacción se completó después de 1 hora más de maduración a aproximadamente -10°C según se determinó mediante análisis por HPLC. La extracción se calentó a aproximadamente -5°C y se inactivó lentamente con H₃PO₄ al 1% (30 l). Después de un periodo de maduración de 1 hora, la extracción se transfirió a un extractor de 100 l, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 40 l). El aducto de DMAD deseado resultante se obtuvo con un rendimiento de ensayo de 15,0 kg (100%) con una relación 1:5,2 en favor del isómero deseado. La HPLC no indicó ninguna pérdida de producto detectable en los lavados de agua.

131

Paso 8: Reacción de Ciclación



5 Se cargó o-Xileno (30 l) en un recipiente de 100 l equipado con un termopar, flujo de nitrógeno, camisa calefactora, embudo de adición, aparato de destilación y agitador situado en la parte superior. El o-xileno se calentó a 135°C. A la solución de o-xileno caliente se le añadió el aducto de DMAD en forma de una solución en xileno (solución de 30 kg = 7,5 kg de aducto, 18,09 mol) a través del embudo de adición mientras se mantenía la temperatura interna por encima de 125°C. La

10 reacción se completó después de 2 horas de maduración a aproximadamente 137°C según se determinó mediante análisis por HPLC. El calor se retiró y la extracción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. A aproximadamente 80°C, se añadió carbón vegetal Darco KB-G (2,1 kg, al 30% en peso) y la refrigeración se continuó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se filtró a través de Solka Floc y la torta se aclaró con o-xileno (1 x 15 l). La solución se transfirió a un reactor de 170 l y a la solución se le añadieron agua (37,5 l), heptano (37,5 l) y trietilamina (7,6 l, 54,3 mol, 3,0 equiv.). Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo de nuevo con agua (1 x 22,5 l). Después, la capa acuosa combinada se lavó con MTBE (1 x 22,5 l). La capa acuosa (pH = 10,2) se diluyó con MTBE (37,5 l) y se acidificó con ácido fosfórico al 85% (2,0 l) a pH = 3,9. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (1 x 22,5 l). No hubo ninguna pérdida significativa en la capa acuosa (<1%). La solución orgánica se concentró al vacío y se lavó abundantemente con más cantidad de

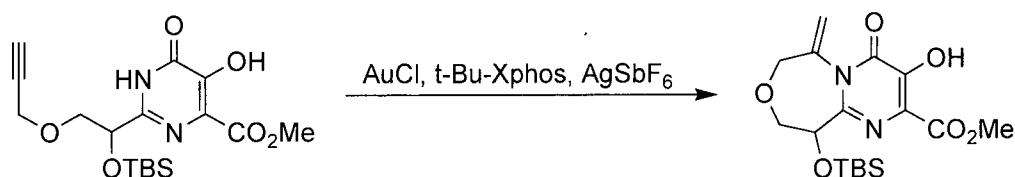
20 MTBE (72,0 l) hasta alcanzar un volumen final de aproximadamente 22,0 l. La solución se calentó a aproximadamente 53°C para disolver todos los sólidos y a la solución caliente se le añadió lentamente heptano (60,0 l). Después de la adición de heptano, la suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Antes de la filtración, la suspensión se enfrió a aproximadamente 5°C con hielo/agua y se dejó madurar durante 1 hora. La suspensión se filtró y la torta se

25

30

lavó de la suspensión con una mezcla 1:3 de MTBE:heptano (1 x 16,0 l) y heptano (1 x 16,0 l). La torta se secó en el recipiente de filtro en un barrido de nitrógeno y alto vacío a temperatura ambiente durante el fin de semana. La pirimidinona deseada resultante se obtuvo en 3,80 kg (54,9%) con 95,6% en peso y 97,3 de LCAP. La HPLC indicó una pérdida de producto de aproximadamente el 4,2% en las aguas madre y los lavados. Se realizó una segunda extracción usando 7,5 kg (solución de 30 kg) del aducto de DMAD para proporcionar la pirimidinona deseada en 4,06 kg (58,7%) con 94,7% en peso y 97,9 de LCAP.

10 Paso 9: Hidroaminación



Preparación del catalizador: En un recipiente de FR de 3 bocas y de 5 l con un agitador situado en la parte superior se cargaron AuCl (63,9 g, 0,275 mol) y DCM (2,75 l). A la suspensión agitada se le añadió en una porción t-Butil-Xphos (es decir, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo) (117 g, 0,275 mol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora para formar una solución de catalizador.

Preparación de solución de sal de Ag: En una botella de vidrio de 8 l con un agitador magnético se cargaron AgSbF₆ (118 g, 0,343 mol) y DCE (4,3 l). La mezcla se agitó durante 30 minutos.

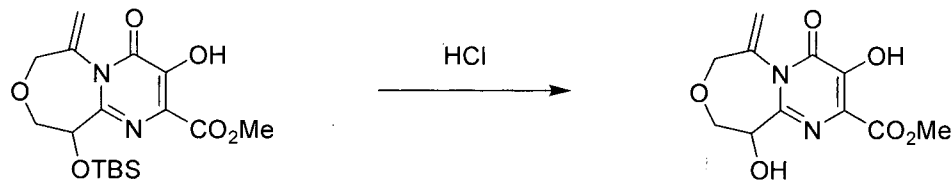
Reacción: En un matraz de 100 l equipado con un termopar, un agitador situado en la parte superior, un baño de vapor, un condensador con agua fría y barrido de nitrógeno se cargaron DCM (63 l) y pirimidinona (3,66 kg, ensayo de 3,5 kg, 9,15 mol). A la solución se le añadieron la solución de catalizador (2,75 l, 0,275 mol) y posteriormente la solución de AgSbF₆ (4,3 l, 0,343 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se dejó madurar a 40°C durante 5 horas. La reacción se controló por HPLC para confirmar que el material de partida se había consumido completamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, el matraz se acopló a un concentrador de extracciones. La mezcla se concentró al vacío (~11°C, 22 en Hg). Después de la destilación de ~55 l de la

132

mezcla disolvente, se cambió el disolvente de la mezcla a MeOH (se usaron un total de 24 l de MeOH, el volumen final fue de ~14 l). La solución de MeOH del producto (relación 40:1 de anillos de 7 a 8 miembros) se usó en el siguiente paso de reacción tal cual.

5

Paso 10: Desprotección de TBS



10

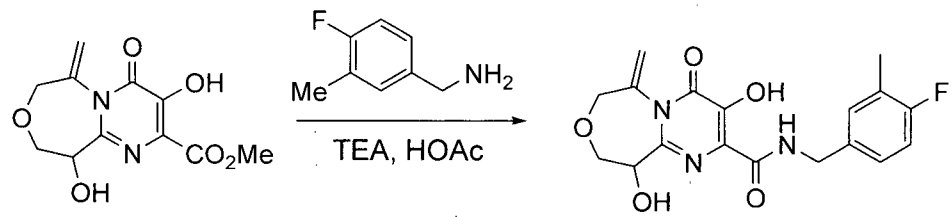
La solución del material de partida (~3,5 kg, ~9,15 mol) en MeOH (~14 l) de la reacción anterior se puso en un matraz de FR de 50 l con un agitador situado en la parte superior, un termopar, un baño de vapor y un condensador con agua fría. A la mezcla se le añadió HCl concentrado (83 ml, 1,01 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45°C y se dejó madurar a 45°C durante 6 horas. En el transcurso de la reacción, el producto precipitó para formar una suspensión. Después de 6 horas, el calentamiento se interrumpió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controló por HPLC para confirmar que el material de partida se había consumido (conversión del 99%). Después, a la mezcla se le añadió gota a gota IPA (6 l). La mezcla se dejó madurar a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se filtró, se aclaró con MeOH-IPA (3:1, 4 l) y después se secó con una corriente de N₂ para producir el producto (2,29 kg puro, ensayo de 2,20 kg, 8,20 mol, rendimiento aislado del 90% en 2 pasos) en forma de un sólido de color blanquecino.

15

20

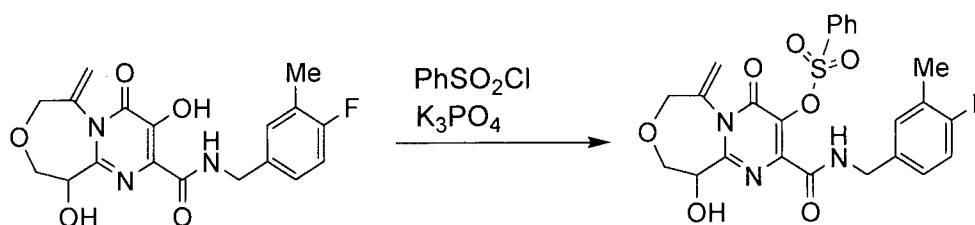
25

Paso 11: Formación de Amida



En un recipiente cilíndrico con camisa calefactora de FR y de 30 l con un agitador situado en la parte superior, un termopar y un condensador con agua fría se cargaron el éster del material de partida (ensayo de 2,12 kg, 7,89 mol), MeOH (11 l), 3-metil-4-fluorobencilamina (1,428 kg, 10,26 mol) y después TEA (1,198 kg, 11,84 mol). La mezcla se calentó a 55~57°C durante una noche (~21 horas). La reacción se controló por HPLC para confirmar que el material de partida se había consumido (conversión del 98%). Después, la mezcla se filtró en caliente (~55°C) a través de un filtro en línea (tamaño de poros de 1 µm) para retirar los precipitados en un matraz de FR de 50 l con un agitador situado en la parte superior, un termopar y un baño de vapor. La mezcla se calentó de nuevo a 45°C desde 38°C. Después, se añadió gota a gota ácido acético (0,904 l). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se añadió gota a gota agua (9 l) durante 1,5 horas para cristalizar el producto. La mezcla se enfrió adicionalmente a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se aclaró con MeOH-H₂O (3:2, 7 l) y después se secó con una corriente de N₂ para producir la amida (2,88 kg pura, ensayo de 2,79 kg, 7,43 mol, rendimiento aislado del 94%) en forma de un sólido de color blanquecino.

20 Paso 12: Protección de Bencenosulfonilo



Un matraz de cuatro bocas y de 50 l se equipó con un agitador situado en la parte superior, termopar, embudo de adición y entrada de nitrógeno seguido de una carga con el sustrato alcohólico (2,698 kg, 6,96 mol). Se añadió DMF (8,1 l). La suspensión resultante se agitó a una temperatura interna de 21°C según se añadía fosfato potásico sólido (4,43 kg, 20,9 mol, 3 equiv.) durante 5 minutos, usando una atmósfera de nitrógeno para mantener el fosfato en forma de un sólido anhidro. La temperatura interna aumentó hasta 27°C durante la adición. La mezcla de reacción

B3

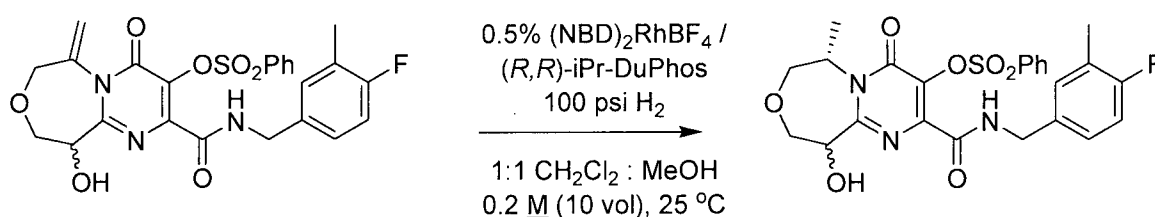
se enfrió a -10°C usando un baño de hielo seco/acetona. Después de alcanzar -10°C, se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (897 ml) durante 1 hora, manteniendo una temperatura interna de -7°C durante toda la adición. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 20 minutos. El análisis por HPLC mostró un LCAP de 92 para el producto, 5 para el material de partida y 1 para el subproducto bis sulfonilado. Se realizó una carga adicional de cloruro de benceno sulfonilo (44 ml, total de 7,30 mol, 1,05 equiv.) y la agitación se continuó durante 40 minutos. El análisis por HPLC determinó que la reacción se había completado. La reacción se transfirió a un extractor de 100 l que contenía 48 l de H₃PO₄ 1 N y 10 l de diclorometano. Se usó más cantidad de diclorometano (14,3 l) para completar la transferencia desde el recipiente de reacción. Después de la repartición, el pH de la fase acuosa era de 7. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 48 l). Un matraz de 50 l se equipó con un termopar, una entrada con un filtro en línea de 0,45 micrómetros; un agitador situado en la parte superior y un concentrador de extracciones. La solución de diclorometano se introdujo en el matraz a través de la línea de filtro y se realizó una concentración de las extracciones hasta que quedaron aproximadamente 7 l. Se añadió metanol (10,8 l) y la concentración de las extracciones se continuó hasta que quedaron aproximadamente 10 l de metanol. Según se agitaba la solución, se realizó el sembrado. La agitación se continuó durante 90 minutos, mientras se producía una suave exotermia (temperatura máxima = 27°C) y se desarrollaba la cristalización. Se usó un baño de agua enfriada con hielo para refrigerar la extracción a 5°C. La extracción se agitó durante una noche (14 horas) con calentamiento a 12°C. El análisis por HPLC para la pérdida de las aguas madre mostró un 3,3%. La extracción se enfrió a 5°C con un baño de agua enfriada con hielo y la extracción se filtró. La torta se lavó con 3,5 l de metanol frío (5°C). Las aguas madre y el lavado de la torta se analizaron para determinar la pérdida (2,1% en las aguas madre y 0,64% en el lavado de la torta). La torta se secó en una atmósfera de nitrógeno mediante la aplicación de vacío durante 72 horas. Se recuperaron 3,60 kg (94%) en forma de un sólido de color blanquecino. El análisis por RMN indicó que se había formado un solvato de metanol (estaban presentes aproximadamente 0,9 equivalentes de metanol).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 1,05 (1H; s a); 2,27 (s, 3H); 3,49 (s, 2,9 solvato de metanol); 3,63-3,66 (m, 1H); 3,98-4,06 (m, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,24-4,27 (d, 1H); 4,55 (m, 2H); 4,87-4,92 (m, 1H); 5,57 (s, 1H); 5,93 (s, 1H); 6,94-6,99 (t, 1H J = 8,8

Hz); 7,11-7,15 (m, 1H); 7,18-7,20 (d, 1H J = 7,2); 7,42 (m, 1H); 7,55-7,59 (t, 2H J = 7,9 Hz); 7,68-7,72 (t, 1H J = 7,4 Hz); 8,07-8,09 (d, 2H J = 7,9 Hz).

Paso 13: Hidrogenación Asimétrica

5



En una caja de manipulación con guantes purgada con nitrógeno con $O_2 < 5$ ppm, se añadieron tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (6,24 g, 16,68 mmol), (+)-1,2-bis((2*R*, 5*R*)-2,5-diisopropilfosfolano)-benceno ((*R,R*)-iPr-DuPhos) (7,33 g, 17,52 mmol) y diclorometano (85 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla de catalizador se agitó durante una hora y se transfirió mediante una cánula a un recipiente de acero inoxidable de 150 ml seguido de 15 ml de aclarado de diclorometano. Se añadieron 100 ml de metanol a un segundo recipiente de acero inoxidable de 150 ml, y el aparato de carga del catalizador se cerró herméticamente y se retiró de la caja de manipulación con guantes.

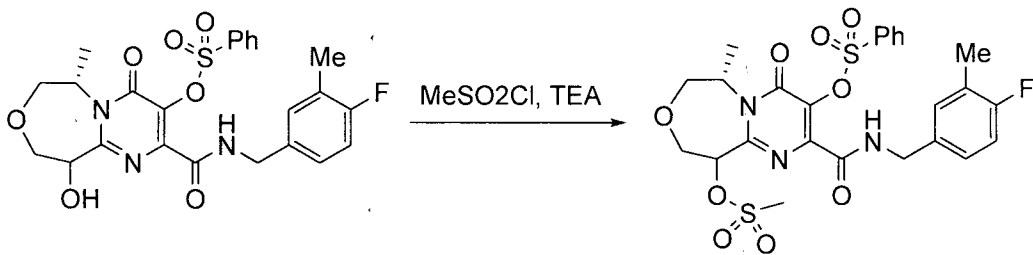
Una solución del material de partida (1,72 kg, 3,34 mol) se preparó en 8,5 l de diclorometano y después se extrajo con vacío en un autoclave agitado de 10 galones. Se cargaron 8,5 l de metanol en el autoclave de manera similar y el acople de carga de catalizador se adjuntó mediante un tubo flexible. El autoclave se volvió inerte con tres purgas de nitrógeno/vacío y el autoclave se puso a vacío parcial. La solución de catalizador se extrajo del autoclave seguido de aclarado con metanol. El autoclave se sometió a tres purgas con hidrógeno, ajustadas a una temperatura de 25°C, y se presurizó con gas hidrógeno a 100 psig. La mezcla de reacción se agitó a 600 rpm durante 18 h. El análisis por HPLC confirmó una conversión >99% en el producto deseado con un 96% de ee y una r.d. de ~1:1. La suspensión resultante del producto se usó directamente en el siguiente paso.

1H RMN de la mezcla 1:1 de diastereómeros ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,02-8,09 (m, 4H), 7,79 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,53-7,62 (m, 4H), 7,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,06-7,19 (m, 4H), 6,94 (td, J = 9,2, 4,3 Hz, 2H), 5,32-5,40 (m, 1H), 5,01-5,09 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,44-4,52 (m, 3H),

4,37 (dd, J = 14,7, 5,8 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 12,5, 3,8 Hz, 2H), 4,13 (dd, J = 14,0, 3,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 13,8, 3,6 Hz, 1H), 3,65-3,73 (m, 2H), 3,59 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 12,1, 8,9 Hz, 1H), 3,15 (s a, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

5

Paso 14: Mesilación



Las dos extracciones del paso de hidrogenación anterior se combinaron
junto con ~50 l de diclorometano (ensayo total 3,13 kg, 6,05 mol). La solución
transparente resultante se concentró en un matraz de fondo redondo de 100 l
usando 115 l de 2-metiltetrahidrofurano para reducir el nivel de MeOH a 4% en
moles con respecto al material de partida por H RMN. El volumen final de la
solución concentrada fue de ~20 l. La solución se enfrió en un baño de hielo a
+3°C. Se formó una suspensión fina. Se añadió TEA (1,26 l, 9,07 mol) durante ~5
minutos (exotermia de +2 a +4°C). Se añadió MsCl (0,566 l, 7,26 mol) durante 1
hora a +10°C. Después de 1 hora, la reacción se completó y la mezcla se inactivó
con 2 l de agua (exotermia de +5 a +7°C). Se añadió H₃PO₄ acuosa 1 M (9,4 l). La
mezcla se transfirió a un extractor de 100 l aclarando con 15,5 l de Me-THF. Se
añadieron 22 l más de agua y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con
31 l de agua. La capa orgánica contenía 3,57 kg de ensayo (99%) del producto y se
usó directamente en el siguiente paso.

1H RMN de la mezcla 1:1 de diastereómeros (CDCl₃, 400 MHz): 8,49 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 4H), 7,76 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 4H), 7,04-7,17 (m, 4H), 6,89-6,96 (m, 2H), 5,75 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,37-5,47 (m, 1H), 5,08-5,18 (m, 1H), 4,32-4,49 (m, 5H), 4,21 (dd, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 14,1, 3,4 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,9, 3,7 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

30

Paso 15: Desplazamiento de Mesilato



- 5 La solución de mesilato del paso anterior (r.d. de ~1:1, 3,45 kg, 5,79 mol) se concentró en un matraz de FR de 75 l con 35 l de 2-metiltetrahydrofurano hasta alcanzar un volumen de 6,9 l. Se añadió MeOH (24 l) (relación molar 13:1 de MeOH/MeTHF por H RMN). La suspensión resultante se enfrió a -15°C . Se añadió una solución al 33% de MeNH_2 en EtOH (7,2 l, 57,9 mol) por debajo de -15°C
- 10 durante 1 hora. La suspensión se agitó de -10 a -8°C durante 7 horas y después a $+14^\circ\text{C}$ durante 15 horas. La solución transparente resultante se concentró con 17,2 l de MeOH hasta alcanzar un volumen de ~10 l, se enfrió en un baño de hielo-agua y se trató con 3,5 l de agua y 6,9 l de MTBE. Se añadió H_3PO_4 acuoso 1 M (23,2 l) por debajo de $+22^\circ\text{C}$. La mezcla se transfirió a un recipiente cilíndrico de 100 l y se combinó con 24 l de MTBE y 4 l de agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 31 l de MTBE. La fase acuosa se combinó con 31 l de diclorometano y se neutralizó con 4,3 l de KOH acuoso 5 M a pH 5-6 (ensayo de 2,04 kg o rendimiento del 90% de la base libre en la capa de diclorometano, r.d. 98:2). La fase de diclorometano se concentró en un matraz de 75 l con 20 l de
- 20 MeOH hasta alcanzar un volumen de ~13,5 l. La suspensión fina resultante se filtró para retirar 125 g de producto racémico y la torta se lavó con 2,3 l de MeOH. El filtrado se transfirió de nuevo al matraz de 75 l usando 2,3 l de MeOH. Se añadió una solución de 0,638 kg de ácido (-)-canfórico (3,19 mol) en 3,4 l de MeOH de 18 a 21°C durante 1 hora y la mezcla se pipeteó. Se añadieron 1,1 l más de MeOH y la agitación se continuó a $+20^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 2 x 7,0 l de 1:1 MeOH/agua y se secó en una atmósfera de nitrógeno para proporcionar 2,16 kg del producto (rendimiento del 76%) en forma de un polvo blanquecino, una sal 2:1 de acuerdo con la H RMN, r.d. 99,6:0,4 por HPLC, $>99,8\%$
- 25

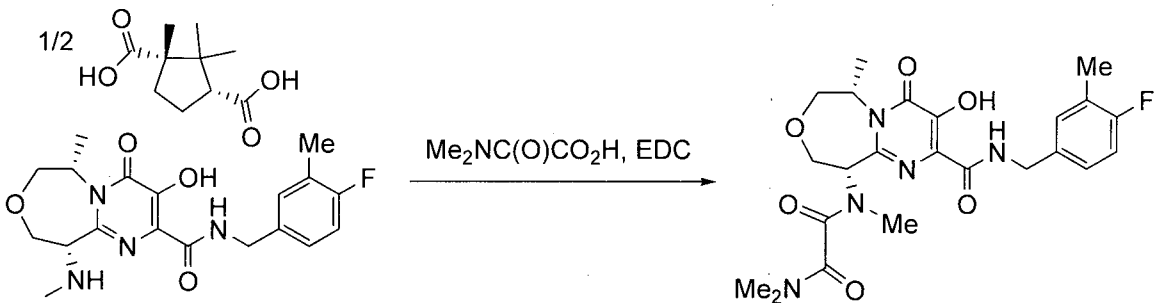
135

de ee por HPLC quiral después de la derivatización como el API.

1H RMN (CDCl3, 400 MHz): 7,88 (t a, J = 5,2 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,02 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,22-5,31 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 14,8, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 14,8, 5,9 Hz, 1H), 4,13-4,22 (m, 2H), 3,84 (dd, J = 3,4, 1,2 Hz, 1H), 3,63-3,73 (m, 2H), 2,87 (t, J = 9,2 Hz, 0,5H), 2,52-2,63 (m, 0,5H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 0,5H), 1,82-1,92 (m, 0,5H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52-1,60 (m, 0,5H), 1,34 (s, 1,5H), 1,38 (s, 1,5H), 0,94 (s, 1,5H).

Paso 16: Acoplamiento Final

10



En un recipiente cilíndrico de 50 l visualmente limpio, se pusieron sal penúltimo (1,95 kg, 3,98 mol), DCM (20 l) y tampón fosfato potásico 0,75 M a pH 6,8 (20 l). La mezcla se agitó durante 30 minutos para romper la sal y después se dejó que se sedimentara. La capa orgánica se separó y se transfirió de nuevo al recipiente, donde se puso el mismo tampón (20 l). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se dejó que se sedimentara. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se transfirió a un matraz de FR de 50 l de 4 bocas visualmente limpio con un agitador situado en la parte superior y un termopar. Se añadió ácido N,N-dimetiloxámico (0,745 kg, 6,36 mol) y se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió en porciones EDC (1,143 kg, 5,96 mol) (la temperatura interna se mantuvo por debajo de $\sim 30^\circ\text{C}$) durante 10 minutos, seguido de la adición de otra porción de EDC (0,20 kg, 1,29 mol). Después de 25 minutos, la mezcla de reacción se controló por HPLC para confirmar que el material de partida se había consumido (conversión $>99\%$). La mezcla se transfirió a un recipiente cilíndrico de 50 l visualmente limpio, donde se puso GMP-agua (20 l). Después, el matraz se aclaró con DCM (1 l) y GMP-agua (1 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se dejó que se sedimentara. La capa orgánica se separó, se transfirió de nuevo al recipiente, se lavó de nuevo con agua (20 l)

5 durante 30 minutos y se recogió en polijarras. Al día siguiente, la capa orgánica se aspiró en un matraz de FR de 50 l visualmente limpio equipado con un agitador situado en la parte superior, un concentrador de extracciones, un termopar y un baño de vapor mediante un filtro en línea para la concentración. La mezcla se sometió a concentración/intercambio del disolvente al vacío a EtOH (volumen final de EtOH, 10 l, total ~12 l). A la mezcla se le añadieron cristales seminales a ~45°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó madurar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró, después se lavó con EtOH (5 l) y se secó con una corriente de N₂ durante una noche para producir el producto deseado (1,796 kg puro, 99% en peso, rendimiento aislado del 91%) en forma de un sólido de color blanquecino.

10 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): 12,35 (s a, 1 H), 9,60 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1 H), 7,20-7,16 (m, 1 H), 6,91 (dd, J = 9,5, 8,6 Hz 1 H), 5,81 (s a, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 4,51 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,46 (t, J = 11,1 Hz), 4,31 (d, J =14,1 Hz, 1 H), 4,15 (dd, J = 11,8, 2,5 Hz, 1 H), 4,04 (dd, 14,1, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 2,24 (d, J = 1,9 Hz, 3 H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3 H).

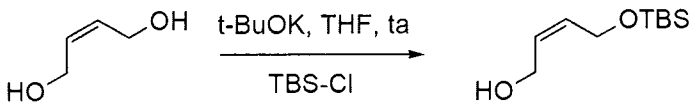
20 El producto se molió en húmedo usando un molino IKA hasta alcanzar un tamaño medio de partículas de aproximadamente 18 micrómetros y un intervalo de tamaño de partículas de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 micrómetros, según se determinó usando un analizador de tamaño de partículas Microtrac con tecnología de difracción láser. El producto molido puede emplearse en estudios biológicos tales como la determinación de las farmacocinéticas de los compuestos en animales o seres humanos.

25

EJEMPLO 12

Preparación del Compuesto 5A

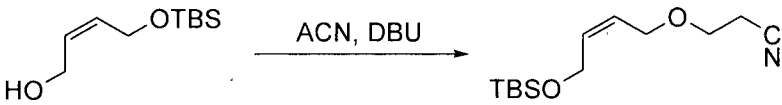
30 Paso 1: Formación de éter de TBS



136

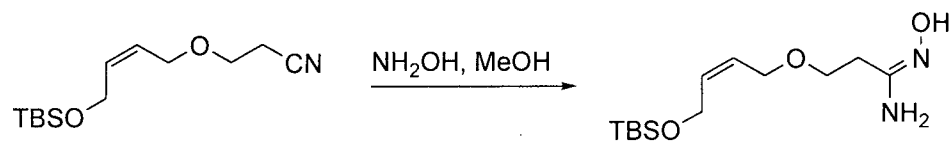
Un matraz de FR de 3 bocas y de 75 l se cargó con THF (27,5 l) y t-BuOK (al 95% en peso, 6,10 kg, 51,6 mol) a temperatura ambiente para dar una suspensión de color blanco espesa pero fácil de agitar. Se añadió *cis*-2-buten-1,4-diol (4,55 kg, 51,6 mol) en forma de un líquido puro durante 0,5 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La suspensión suelta resultante se dejó madurar a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió TBS-Cl (7,00 kg, 46,5 mol) disuelto en THF (3,5 l) durante 0,5 horas, manteniendo la temperatura por debajo de +30°C. La mezcla de reacción se dejó madurar a temperatura ambiente durante 1-2 horas y se inactivó de forma inversa en un extractor que contenía agua (25 l) y MTBE (25 l). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con NH₄Cl al 5% (18 l) y salmuera al 5% (2 x 18 l). La capa de MTBE se concentró a sequedad (aceite) y se lavó abundantemente con heptano (20 l) para producir el éter de TBS en forma de un aceite en bruto [>10 kg, que contenía aproximadamente 12% en A (=porcentaje en área por GC) bis-OTBS] que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso 2: Adición de Acrilonitrilo



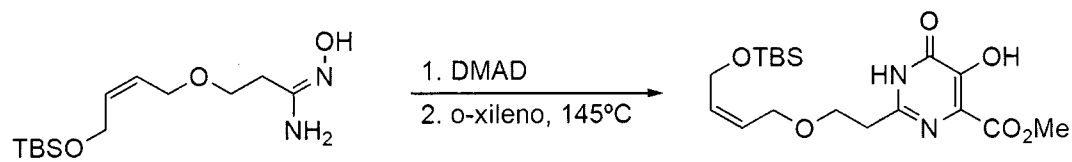
Un matraz de FR de 3 bocas y de 50 l se cargó con mono-TBS alcohol (9,187 kg, 45,4 mol), acrilonitrilo (68,1 moles, 4,46 l) y DBU (0,684 l, 4,54 mol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a +60°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE (25 l), se transfirió a un extractor de 100 l y se lavó con KH₂PO₄ acuoso al 5% (20 l). Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 18 l) y se concentraron. El disolvente de la solución se cambió a MeOH para producir el nitrilo acoplado (10,5 kg por ensayo) en forma de una solución en MeOH (volumen total de 30 l), que se usó tal cual en el siguiente paso.

Paso 3: Formación de Amidoxima



5 Un matraz de FR de 3 bocas y de 75 ml se cargó con una solución del nitrilo acoplado del Paso 2 (10,42 kg, 40,8 moles en 30 l de MeOH). Se añadió en una porción hidroxilamina (acuosa al 50%, 2,75 l, 44,9 mol) a temperatura ambiente y la solución resultante calentó a +60°C durante 6 horas (conversión de aproximadamente el 99,8% en A). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un extractor que contenía MTBE (35 l) y agua (35 l). Las capas se separaron (pH ~9) y la fase orgánica se lavó con salmuera al 5% (2 x 18 l). La porción acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (15 l). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un aceite y el disolvente se cambió a metanol (solución de aproximadamente 3 l/kg) para producir una solución de la amidoxima que se usó tal cual en el siguiente paso.

Pasos 4 y 5: Formación de Pirimidinona



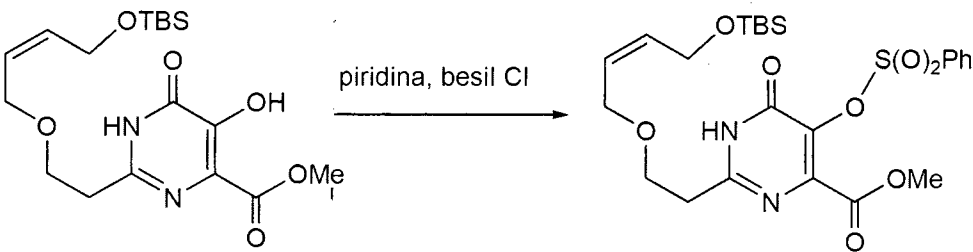
20 Un matraz de FR de 3 bocas y de 75 ml se cargó con la solución de amidoxima del Paso 3 (10,95 kg, 38 moles en 27 l de MeOH). La mezcla de reacción se enfrió a -20°C y se añadió DMAD (4,67 l, 38 mol) durante 45 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de +5°C. La mezcla de reacción se concentró y el disolvente se cambió a o-xileno para hacer una solución al 50% en peso. Un matraz de FR de 3 bocas y de 100 l se cargó con o-xileno (55 l) y se calentó a 143-145°C (reflujo suave). A la solución de o-xileno caliente se le añadió aducto de DMAD en xileno (7,4 kg de ensayo, solución aprox. al 50% en peso de o-xileno) durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó madurar durante 3 horas más al final de la adición, se dejó enfriar ligeramente a aproximadamente +130°C y

137

5 el o-xileno (15 l) se destiló a presión reducida parcial (temp. interna de aprox. 120-130°C). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente para dar una suspensión de pirimidinona cristalizada. La suspensión se dejó madurar durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió heptano (aprox. 45 l) durante 2 horas y después se dejó madurar durante 2 horas. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 1/1 de tolueno/heptano (15 l) y después con heptano (10 l). La torta se secó al vacío y una corriente de nitrógeno durante 3 días a temperatura ambiente para dar la TBS-pirimidinona (3,75 kg, >97% en A, 85% en peso, rendimiento del 47%).

10

Paso 6: Besilación

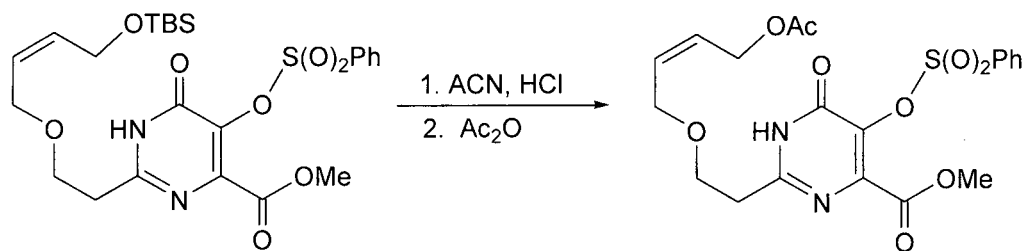


15 La TBS pirimidinona preparada como se ha descrito en los Pasos 4 y 5 (7,2 kg, ~85% en peso) se cargó en un matraz de FR de 100 l. Se añadió piridina (10,5 kg) a temperatura ambiente, seguido de la adición de cloruro de bencenosulfonilo (3,70 kg) durante 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 25-30°C. La solución se agitó a 25-30°C durante 2 horas. La extracción se enfrió a 20°C y se

20 añadió metanol (21 l) seguido de agua (17,5 l). La suspensión se agitó a 28-30°C durante 30 minutos. Se añadió agua (17,5 l) a 20-25°C. La suspensión se dejó madurar 30 minutos. La suspensión se filtró y la torta se lavó con MeOH/agua (3:5 v/v, 30 l). La torta se secó en una corriente de nitrógeno en el recipiente de filtro durante una noche para dar el TBS besilato (10,3 kg, 71% en peso, rendimiento del

25 88%).

Paso 7: Des-TBS y formación de acetato-besilato



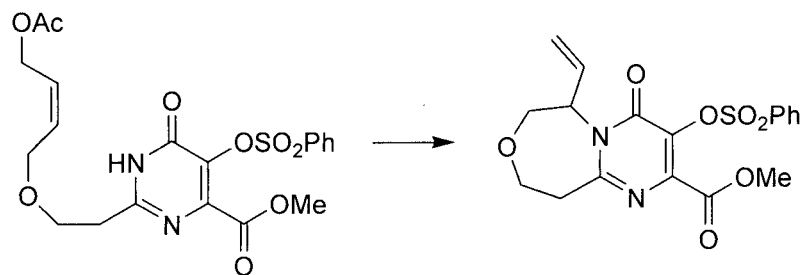
5 El TBS besilato del Paso 6 (9,9 kg, 71% en peso) se cargó en un matraz de FR de 50 l y se añadió acetonitrilo (18 l). Se añadió HCl conc. (95 ml) y la solución se agitó a 15-18°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con heptano (2 x 9 l). La capa de acetonitrilo se cargó en un matraz de FR de 72 l y se añadió piridina (190 ml). La solución se concentró hasta aproximadamente 15 l y se lavó abundantemente con

10 acetonitrilo (18 l). Se añadió anhídrido acético (4,5 kg) y la solución se calentó a 75°C durante 3 horas. Se añadió IPA (30 l) y la extracción se concentró a presión reducida (50°C) para retirar aproximadamente 20 l de disolvente. Se añadió IPA para obtener un volumen final de 55 l a 50°C. La solución se trató con DARCO-G60 (carbóno activado, 900 g), se agitó a 50°C durante 1 hora y se filtró en caliente a

15 través de una capa pequeña de solka-floc en un matraz de FR de 100 l. La torta se lavó con IPA (10 l) a 50°C. Los filtrados combinados se agitaron, se enfriaron a 30°C y se sembraron con el producto (1 g). La suspensión se dejó enfriar a 20°C durante 1 hora y después se enfrió a 2°C y se dejó madurar durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con IPA (10 l) y heptano (10 l). La torta se secó para

20 dar el acetato-besilato (5,2 kg, >98% en peso, rendimiento del 86%)

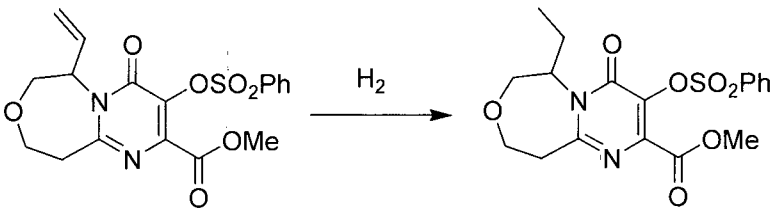
Paso 8: Alilación Intramolecular



130

Una solución del acetato besilato del Paso 7 (2,50 kg) y bromuro de tetrabutilamonio (173 g) en DCM (20 l) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió DCM desgasificado (6,8 l) a una mezcla de Pd₂dba₃ (37 g) y ligando (R,R)-Naphthyl Trost (1R,2R)-(+)-1,2-Diaminociclohexano-N,N'bis(2-difenilfosfino-1-naftoilo, N° de Registro de CAS 174810-09-4) (134 g). Después de agitar durante 10 minutos, la solución de catalizador se transfirió al recipiente de reacción agitado. La mezcla de reacción se dejó madurar durante aproximadamente 8 horas con toma de muestras periódica para determinar el final de la reacción. Se añadió Pd(OAc)₂ sólido (60 g) para interrumpir la reacción. La solución resultante de producto alilado se llevó a continuación al siguiente paso. Se obtuvieron dos extracciones en la misma escala.

Paso 9: Hidrogenación

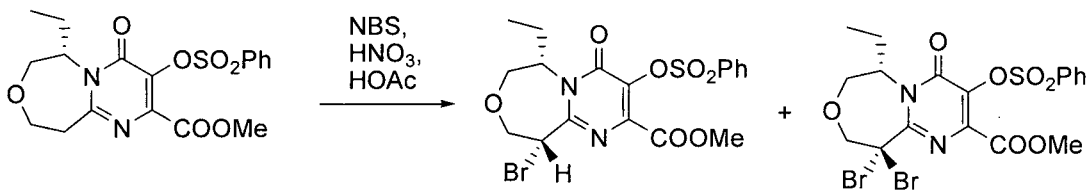


Se añadió Pd al 5% (S)/C (828 g) a la solución en DCM de producto alilado del Paso 8 (2,03 kg, asumiendo un rendimiento del 100%). La suspensión se cargó en un autoclave agitado de 10 galones. El recipiente de reacción se presurizó con hidrógeno a 310,26 kPa (45 psi) y se calentó a 30°C hasta que la captación de hidrógeno mostró que la conversión se había completado. Esto se repitió en una segunda extracción.

Las dos extracciones de hidrogenación se combinaron, se añadió MTBE (2,5 l) y después la mezcla se agitó con MgSO₄ (0,8 kg) y K₂HPO₄ (0,8 kg) durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de sílice (6 kg). La capa de sílice se lavó con 9:1 de DCM/MTBE (25 l). Los filtrados combinados se concentraron y el disolvente se cambió a acetato de isopropilo (aprox. 13 l). La mezcla se enfrió a 22°C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró en una capa de sílice (0,25 kg) y la torta de filtro del racemato se lavó con iPrOAc (4 l) para dar, después del secado, la etil oxepanopirimidinona racémica (0,17 kg, 10-20% ee). Los filtrados se concentraron y el disolvente se cambió a IPA (13 l). La mezcla se trató con Darco G60 (0,3 kg) a 80°C durante 1 hora. La mezcla se filtró en caliente a través de una

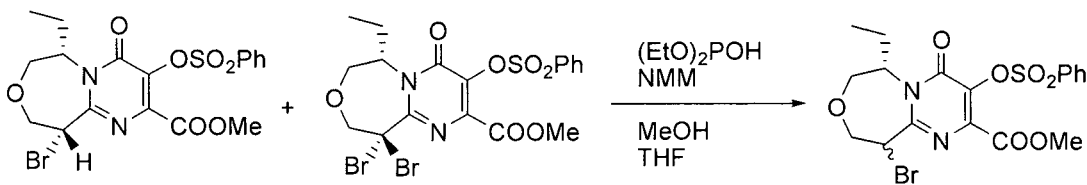
capa de Solkafloc y se lavó con IPA caliente (4 l) y acetona (1,3 l). Los filtrados combinados se sometieron a un cambio de disolvente a IPA a 60-80°C y se enfriaron a 23°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 10°C durante 2 horas y se filtró. La torta se lavó con IPA (3 l) a 10°C. La torta se secó en una corriente de nitrógeno para dar la etil oxepanopirimidinona (3,186 kg, pureza del 95% en peso).

Paso 10: Bromación



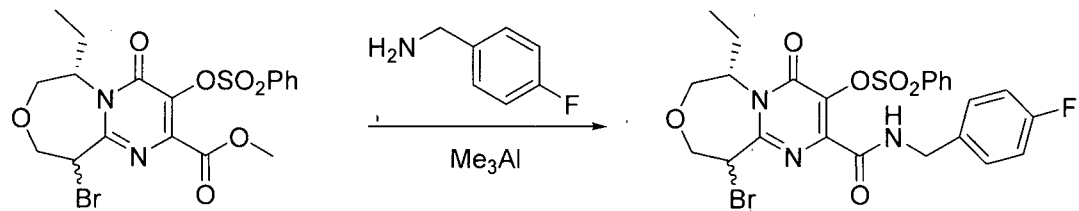
La etil oxepanopirimidinona del Paso 10 (4,08 kg, 10 mol) se suspendió en ácido acético (30 l) en un matraz de FR de 4 bocas y de 100 l. Se añadió NBS (5,3 kg, 30 mol) seguido de ácido nítrico concentrado (3 l). La mezcla se calentó a 75°C durante 30 minutos y la mezcla de color naranja homogénea resultante se mantuvo a 72-80°C durante 3 horas. Se desprendió una pequeña cantidad de vapor de bromo durante la reacción. La mezcla se concentró al vacío (50 Torr a 50°C) para retirar 5 l de destilado de color naranja, dejando una solución residual de color amarillo pálido. La mezcla se enfrió a 20°C y se añadieron DCM (15 l) y agua (20 l). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 l) y K₂HPO₄ acuoso 1,67 M (30 l). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre MgSO₄ (100 g), se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a un cambio de disolvente a aprox. 10 l de THF con una mezcla 4:3 de productos di-bromo/mono-bromo, que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 11: Formación de Mono-bromuro



A la mezcla aprox. 4:3 de di-bromo/mono-bromo oxepanopirimidinonas (4,8 kg) del paso anterior se le añadieron MeOH (20 l), NMM (708 g, 7 mol) y fosfito de dietilo (967 g, 7 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 25-40°C. Se añadió gota a gota agua (20 l) durante 2 horas mientras la mezcla se enfriaba gradualmente a 10°C. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con 1:1 de MeOH/agua (10 l) y se secó para proporcionar la mezcla diastereomérica de syn/anti-monobromuros. Monobromuro syn: ¹H RMN (CD₃CN 400 MHz) 7,94 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H, J = 2,7, 1,6), 4,88 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H, J = 14,3, 3,4), 4,14 (dd, 1H, J = 14,3, 2,9), 4,07 (dd, 1H, J = 14,3, 1,6), 3,73 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 0,87 (t, 2H, J = 14,9); Monobromuro anti ¹H RMN (CD₃CN 400 MHz) 7,94 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 5,47 (dd, 1H, J = 10,0, 2,8), 5,03 (m, 1H), 4,36 (dd, 1H, J = 12,4, 2,8), 4,07 (dd, 1H, J = 14,0, 4,3), 3,82 (dd, 1H, J = 12,4, 10,0), 3,74 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 0,85 (t, 2H, J = 14,9).

Paso 12: Amidación

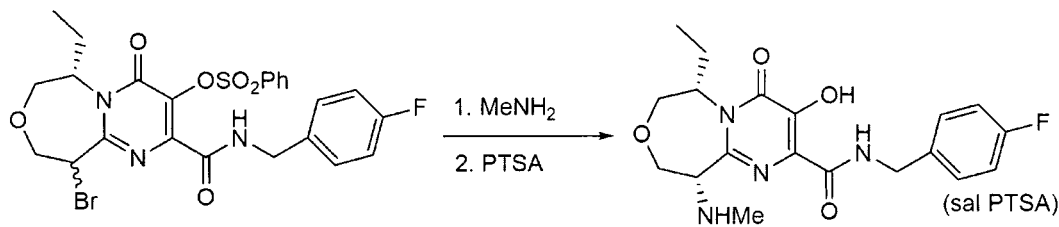


Se cargó DCM (10,5 l) en un matraz de fondo redondo de 50 l. Se añadió 4-fluorobencilamina (578 g, 4,62 Mol) y la solución de color ligeramente amarillo se desgasificó con N₂ durante aproximadamente 60 minutos. A la solución de bencilamina se le añadió lentamente Me₃Al (2 M en hexanos, 2,3 l, 4,62 Mol) durante 60 minutos. La solución se dejó madurar a temperatura ambiente durante 75 minutos. A la solución de complejo de amina-Al se le añadió el producto de bromuro del Paso 11 (1,5 kg, 3,08 mol) disuelto en DCM (6 l) durante 20 minutos. La ligera exotermia se controló con un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó madurar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de que se completara la reacción, la mezcla se bombeó en un recipiente cilíndrico de 50 l que

5 contenía HCl 1 N (15 l) a 10°C. La exotermia relativamente grande y el desprendimiento rápido de gas se controlaron mediante la adición lenta de la mezcla al HCl acuoso. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1 N (2 x 15 l), NaHCO₃ saturado (15 l) y salmuera saturada (15 l) a temperatura ambiente. La capa orgánica que contenía el producto de amida (1,69 kg por ensayo de HPLC, 95%) se concentró y el disolvente se cambió a metanol. El volumen final de la solución de MeOH era de aproximadamente 25 l y la solución de la amida se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS: (M+H)+ = 582,0.
10 Se obtuvieron dos extracciones a la misma escala.

Paso 13: Desplazamiento de Metilamina



15 Un recipiente cilíndrico de 100 l equipado con camisa de refrigeración, agitador situado en la parte superior y sonda de temperatura, se cargó con la solución del material de partida en metanol (2,80 kg por HPLC). El volumen de la extracción fue de 28 l. La extracción se enfrió a 5°C. Se añadió una solución de metilamina (al 33% en peso, 8 M, 3,15 l) en etanol durante 15 minutos. Se observó una ligera exotermia y la temperatura de la extracción llegó a 11°C. Después de madurar durante 30 minutos, la extracción se calentó a 20°C durante 1 h. Por separado, se preparó una solución 1 M de PTSA mezclando *p*-TSA monohidrato (3,67 kg) y 16 l de agua. Esta solución se cargó en la extracción 4 horas después de la adición de metilamina. La temperatura de la extracción llegó a 28°C debido a la exotermia. La extracción se pipeteó. Después de agitar durante 3,5 horas, se formó una suspensión espesa. A la extracción se le añadió agua (45 l) durante 45 minutos. La extracción se dejó madurar a 20°C durante una noche (9 horas). El producto sólido se recogió por filtración y la tota húmeda se lavó con 2/1 de agua/MeOH (3 x 5 l) y agua (10 l). La torta húmeda se secó en el recipiente de filtro con un flujo de nitrógeno durante una noche y después en una estufa de vacío a

20

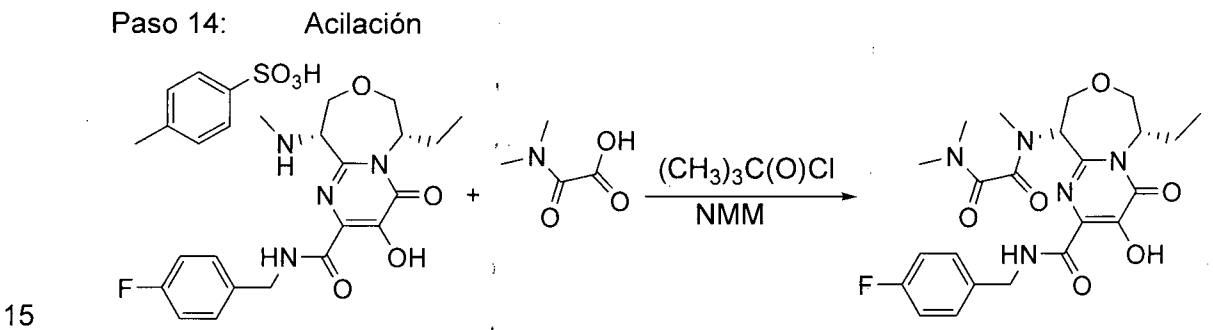
25

30

160

35-40°C con flujo de nitrógeno durante 3 días. El producto en bruto se suspendió en acetato de etilo (27 l), se agitó durante 2 horas y se filtró. La torta húmeda se lavó con acetato de etilo (13 l) y después se secó en el recipiente de filtro con flujo de nitrógeno y succión por vacío durante una noche para dar la sal *p*-TSA de amina (2,15 kg, 79%). El exceso diastereomérico fue de 97:3 en la reacción de desplazamiento y fue de 98,5/1,5 después del aislamiento en forma del tosilato. LC-MS M+1 391

Datos de RMN: ¹H RMN (500,1 MHz, CD₃OD) δ (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 4,97 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 12,9, 7,8 Hz, 1H), 3,84 (dd, *J* = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).



Un matraz de 50 l se cargó con ácido dimetiloalámico (0,64 kg), DCM (16 l), y NMM (1,12 kg). La mezcla se enfrió a 15°C. Se añadió cloruro de pivaloilo (0,62 kg) y se dejó madurar durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió en una porción la sal PTSA de amina del Paso 13 (2,01 kg) y se dejó madurar durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (12 l) y HCl 5 M (0,21 l). La capa orgánica inferior se separó y se lavó con agua (2 x 12 l). La solución se concentró a bajo volumen y se añadió IPA (8 l). La solución se calentó a 55-60°C, se sembró (24 g Compuesto 5A, Forma cristalina II) y el cambio de disolvente se continuó a 55-60°C mediante la adición de IPA para mantener el volumen a aproximadamente 10 l. La suspensión se dejó madurar a 55-60°C durante 4,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con IPA/heptano (2 x 8 l) y heptano (2 x 4,5 l) y se secó al vacío a temperatura ambiente para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (1,6 kg, pureza >98% en peso, rendimiento del 91%). LCMS: (M+H)⁺ 490,1; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 12,32 (s

a, 1 H); 9,63 (t, J = 6,1 Hz, 1 H); 7,40 (m, 2 H); 6,98 (m, 2 H); 5,85 (s a, 1 H); 4,64 (m, 1 H); 4,56 (d, J = 6,5 Hz, 2 H); 4,45 (t, J = 10,4 Hz, 1 H); 4,22 (d, J = 3,1 Hz, 2 H); 4,15 (dd, J = 11,8, 2,8 Hz, 1 H); 3,09 (s, 3 H); 3,04 (s, 3 H); 2,87 (s, 3 H); 2,08 (m, 1 H); 1,85 (m, 1 H); 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

5 El producto del título se molió en seco usando un molino de agujas hasta alcanzar un tamaño medio de partículas de aproximadamente 23 micrómetros y un intervalo medio de partículas de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 160 micrómetros, determinado usando un analizador de tamaño de partículas Microtrac con tecnología de difracción láser. El producto molido puede emplearse en estudios

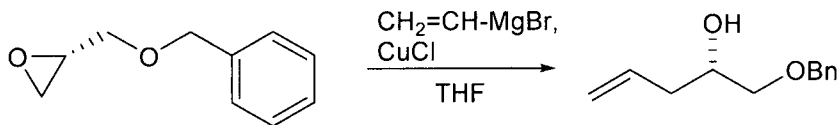
10 biológicos tales como determinación de las farmacocinéticas de compuestos en animales o seres humanos.

EJEMPLO 13

Preparación del Compuesto 6A

15

Paso 1: Preparación del alcohol vinílico



20 En un recipiente hastalloy de 400 l se cargó cloruro de vinil magnesio 1 M en THF (372 kg). El cloruro de vinil magnesio se transfirió a través de un filtro a un recipiente revestido de vidrio. El reactivo se enfrió a -10°C y después se añadió cloruro de cobre (I) (4,82 kg) en una atmósfera de nitrógeno.

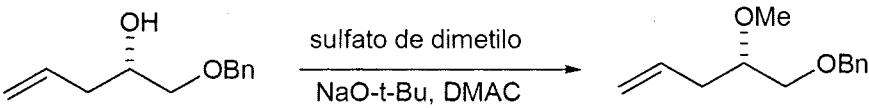
25 En el recipiente revestido de vidrio se cargó (S)-(+)-bencil glicidal éter (40 kg), seguido de THF (177,8 kg) y la solución se enfrió a 0°C. Esta solución se añadió al cloruro de vinil magnesio durante un periodo de 3 horas mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 0°C. La mezcla se dejó madurar durante diez minutos, momento en el que la HPLC indicó que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de

30 metanol (19,5 kg) durante un periodo de 2 horas mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C y a la vez se controlaban las emisiones de etileno. Después de la inactivación del metanol, se añadió HCl 2 N (412 kg) durante un

periodo de 45 minutos, y después la extracción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, las capas acuosa y orgánica se separaron, la capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (148 kg) y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con HCl 1 N (98 kg), agua (50 kg), Na₂S₂O₃ (al 10% en 100 kg de agua) y agua (200 kg). Después, la extracción se concentró hasta alcanzar un volumen de 80 l y después se añadió DMAC (83 kg), seguido de heptano (800 l), y la solución se destiló a aproximadamente 170 l para producir una solución del alcohol (150 l en total; ensayo de 44,86 kg; rendimiento del 96%).

10

Paso 2: Metilación



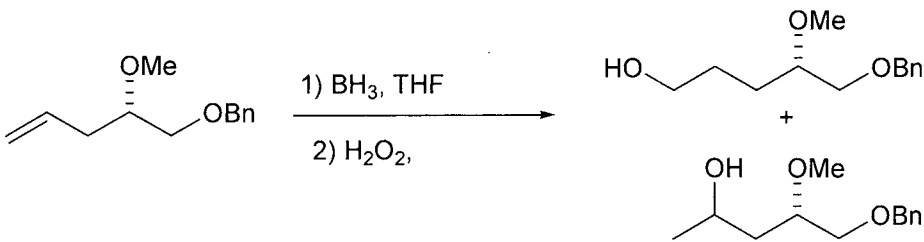
15 La solución en DMAC del alcohol del Paso 1 más un aclarado de DMAC (50 kg) se cargaron en un recipiente revestido de vidrio y la solución se enfrió a 0°C. Se cargó en seis porciones terc-butóxido sódico (32,3 kg) y la mezcla se dejó madurar durante 15 minutos y después se enfrió de nuevo a 0°C. Después, se añadió sulfato de dimetilo (40,9 kg) durante 40 minutos mientras se mantenía una temperatura interna de menos de 25°C. Después, la mezcla de reacción se dejó madurar durante 30 minutos a 20°C. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 2 N (145 kg de agua y 34,2 kg de HCl conc.) durante 30 minutos, seguido de MTBE (133,2 kg). La capa ácida acuosa inferior se retiró y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución al 5% en peso de LiCl (200 l seguido de 150 l), seguido de agua (150 kg). La capa orgánica se concentró hasta alcanzar un volumen de 50-60 l mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 35°C. Después, se cargó heptano (200 l) y se concentró hasta alcanzar un volumen de 50-60 l mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 35°C. La solución concentrada se diluyó con heptano (140 l) y se filtró a un tambor de acero limpio revestido con plástico (227 l en total; 47,02 kg de ensayo; rendimiento de ensayo del 96% y KF 79 ppm).

20

25

30

Paso 3: Hidroboración para dar el alcohol primario

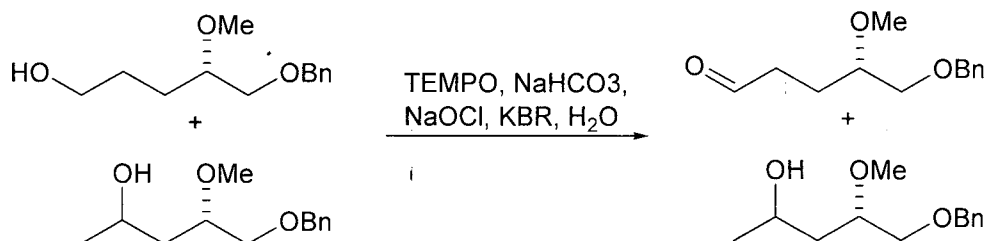


5 El éter metílico del Paso 2 (23,5 kg, en heptano al 29,5% en peso) se cargó en un recipiente de acero revestido de vidrio en una atmósfera de gas inerte. La solución se enfrió a 0°C y después se cargó borano 1 M en THF (51,2 kg) durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. Después, la mezcla se dejó madurar durante 15 minutos, después de lo cual el análisis por HPLC confirmó que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de NaOH 2 M (61,4 kg) durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. La extracción se enfrió de nuevo a 0°C y el espacio de la parte superior del reactor se purgó para retirar cualquier H_2 residual.

15 Cuando se completó la inactivación, se cargó H_2O_2 (11,63 kg) durante 50 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C, seguido de una hora de maduración. La extracción se enfrió de nuevo a 0°C y la reacción se interrumpió mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (94 kg) durante un periodo de 1 hora mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. El espacio superior se purgó de nuevo para retirar cualquier cantidad residual de oxígeno.

20 Se dejó que la mezcla bifásica se sedimentara y la fase orgánica inferior se retiró. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con MTBE (89,4 kg). Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta alcanzar un volumen de 50 l. Se añadió heptano (100 kg) a los extractos orgánicos concentrados y la extracción se destiló de nuevo hasta alcanzar un volumen de 50 l. Se añadió DCM (67,5 kg) y la extracción se añadió gota a gota a un tambor limpio revestido de plástico. El recipiente se aclaró con DCM (67,5 kg), para dar una solución final de DCM:heptano del producto (169,8 kg; 23,41 kg de producto, 91%).

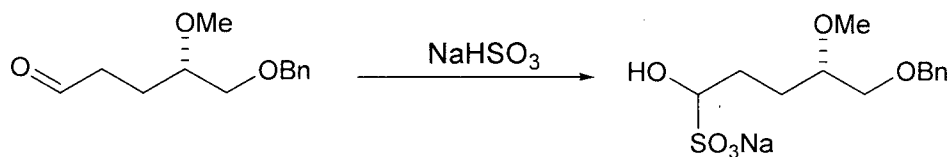
Paso 4: Oxidación para dar el aldehído



- 5 Se cargaron NaHCO_3 (3,07 kg) y KBr (1,86 kg) en un recipiente de acero revestido de vidrio. Después de purgar el recipiente con N_2 , se añadió agua (70 kg). En el recipiente se cargó el alcohol en DCM:heptano del Paso 3 (169,8 kg, 13,79% en peso) a través de un filtro y la mezcla se enfrió a 0°C . Después, se añadió TEMPO (0,49 kg), seguido de la adición de hipoclorito de Na (95 kg) durante un periodo de 1 hora mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C . El análisis por HPLC indicó que la reacción no se había completado después de un periodo de maduración de 10 minutos, y se añadió más cantidad de hipoclorito de Na (20 kg) para completar la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (51,5 kg), que se añadió durante un periodo de 20 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C . La fase orgánica inferior que contenía el producto se retiró y la capa acuosa se extrajo con MTBE (58,4 kg). Las corrientes orgánicas combinadas se cargaron en un tambor de acero limpio revestido de plástico (22,04 kg de producto, en forma de una solución en MTBE/DCM; al 9,87% en peso, 95%).

20

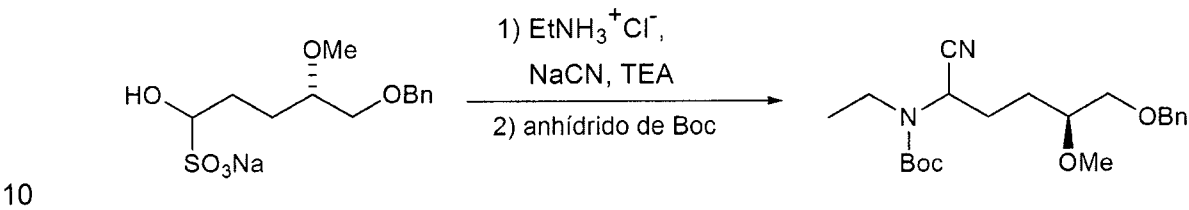
Paso 5: Preparación del aducto de bisulfito



- 25 Se cargaron metabisulfito sódico (11,9 kg) y agua (55,1 kg) en un recipiente de acero revestido de vidrio, seguido de la adición del aldehído del Paso 4 (223,4 kg, 9,87% en peso) y después la mezcla se calentó a 28°C . Después de un periodo

de maduración de diez minutos, el análisis por HPLC confirmó la formación del aducto de bisulfito. Se dejó que la mezcla bifásica se separara y la capa acuosa que contenía el producto se retiró. La capa orgánica se lavó con agua (55,2 kg) y después las dos fases acuosas se combinaron y se lavaron con MTBE (55,1 kg). La capa acuosa se puso en un tambor de acero limpio revestido de plástico (31,2 kg de aducto de bisulfito en agua; al 21,75% en peso).

Paso 6: Prep. del aducto de Strecker protegido con BOC



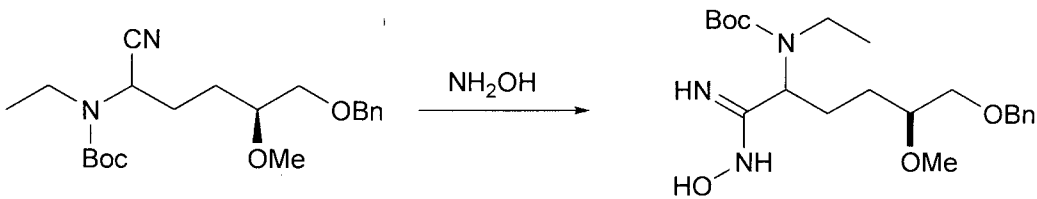
Se cargaron Etilamina·HCl (11,69 kg) y NaCN (7,03 kg) en un recipiente de acero revestido de vidrio de 400 l equipado con una torre de lavado que contenía NaOCl al 1% y NaOH 1 M (250 l). El recipiente se volvió inerte de nuevo usando un ciclo de vacío/N₂, después de lo cual se añadió agua (106,1 kg), seguido de metanol (74,04 kg). La solución se agitó durante 5 minutos y después se cargó la solución de aducto de bisulfito en agua del Paso 5 (143,4 kg, 21,75% en peso). Después, se cargó TEA (29,22 kg) durante un periodo de 15 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Después, la mezcla se dejó madurar durante un total de 3 horas. El análisis por HPLC indicó una reacción incompleta, así que se cargaron más cantidad de NaCN (0,703 kg, 0,15 equiv.) y etilamina·HCl (1,17 kg, 0,15 equiv.), seguido de TEA (2,9 kg, 0,3 equiv.). Después, a la mezcla de reacción se le añadió MTBE (69,4 kg). La fase acuosa que contenía restos de cianuro se eliminó y después la fase orgánica se lavó con una solución al 5% de NaHCO₃ (93,6 kg).

Se cargó anhídrido de Boc (22,95 kg) en un recipiente de acero revestido de vidrio pre-calentado a 30°C. Después del ciclo de vacío/N₂ en el recipiente, el anhídrido de BOC se disolvió en MTBE (46,24 kg), la solución resultante se enfrió a 25°C y la solución enfriada se añadió a la solución de aducto de Strecker durante un periodo de 10 minutos. Después, la extracción se dejó madurar durante un total de 48 horas a 25°C. El análisis por HPLC indicó una reacción incompleta, así que

113

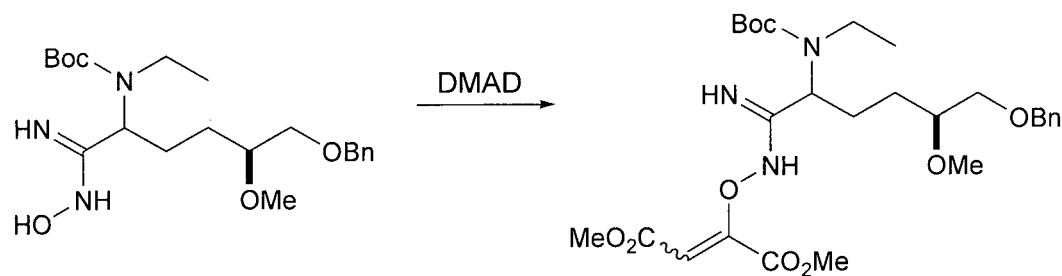
se realizó una carga más de BOC-anhídrido (13,72 kg, 1,3 equiv.), la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas y después la extracción se calentó a 50°C durante 5 horas. Después, se añadió una solución al 10% de NaHCO₃ (93,6 kg). La fase acuosa se retiró y los extractos orgánicos se concentraron hasta alcanzar un volumen de 63 l. Se añadió metanol (123,4 kg) y la extracción se concentró hasta alcanzar un volumen de 63 l. Se añadió metanol (123,4 kg) y la solución se puso en un tambor de acero limpio revestido de plástico (30,6 kg de aducto de BOC Strecker formado en forma de una solución en metanol; al 27,8% en peso, 90%).

10 Paso 7: Formación de Amidoxima



La solución en metanol del nitrilo del Paso 6 (30,6 kg, 110 kg al 27,7% en peso), MeOH (47 kg) y agua (30 kg) se cargaron en un recipiente revestido de vidrio y la mezcla se agitó a 25°C. A la mezcla de reacción se le añadió hidroxilamina (10,7 kg) durante 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura de la extracción a 40°C o menos. La solución agitada resultante se calentó a 50°C y se dejó madurar a esta temperatura durante 14 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se añadió MTBE (89 kg). Se añadió AcOH acuoso (9,7 kg en 150 kg de agua) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se retiró, seguido de la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo de nuevo dos veces con MTBE (57 kg y después 77 kg). Los extractos orgánicos combinados se analizaron para determinar el contenido de hidroxilamina residual. La extracción se concentró, usando vacío parcial, hasta alcanzar un volumen de ~200 l. La solución de MTBE de la amidoxima se almacenó en un tambor de acero revestido de plástico en una atmósfera de nitrógeno a 5°C para el uso posterior.

Paso 8: Formación de aducto de DMAD



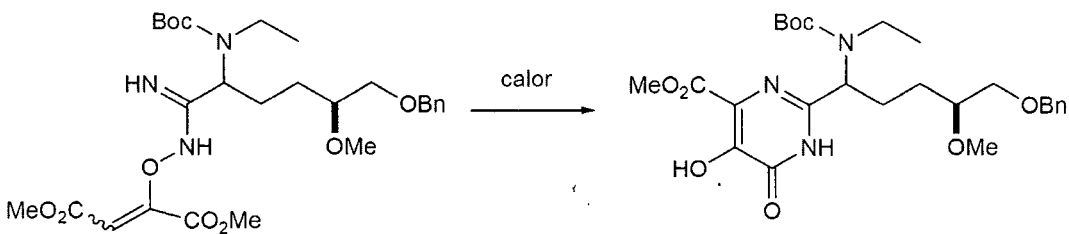
5 La solución de la amidoxima en MTBE del Paso 7 se cargó en un recipiente revestido de vidrio, seguido de la adición de MeOH (26 kg). La solución resultante se enfrió a 0°C y después se añadió DMAD (12,12 kg) durante 15 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 10°C o menos. La solución se calentó a 20°C y se dejó madurar a esta temperatura durante 16 horas. A la extracción se le añadió

10 NaHCO₃ acuoso (6,6 kg en 132 kg de agua) y se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con agua (60 kg). La extracción se concentró, usando vacío parcial, hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 80 l. A la extracción se le añadió tolueno (173 kg) y se concentró usando vacío parcial hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 190 l. Esto produjo una

15 solución al 24,3% en peso del aducto de DMAD (159,4 kg en total; 38,74 kg de ensayo; rendimiento del 87% en 2 pasos), que se almacenó en un tambor de acero revestido de plástico en una atmósfera de nitrógeno a 5°C para el uso posterior.

Paso 9: Formación de Pirimidinona

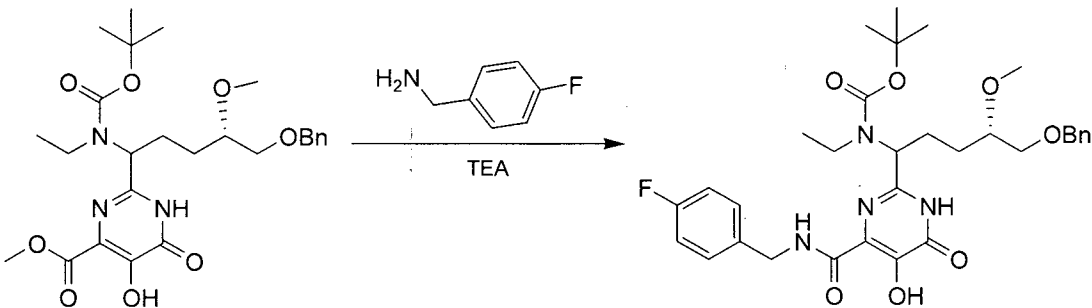
20



La solución de aducto de DMAD en tolueno del Paso 8 (158,6 kg, al 24,46% en peso) se transfirió durante un periodo de 2 horas a un recipiente de acero revestido de vidrio que contenía xilenos a la temperatura de reflujo (137,6 kg, 160 l)

a aproximadamente 140°C. Se dejó que el tolueno y el MeOH se retiraran por destilación durante la transferencia del aducto. Se realizó una segunda carga de xilenos (86 kg, 100 l) en el recipiente y la destilación continuó hasta que se alcanzó un volumen final de 260 l. La extracción se enfrió a 25°C durante un periodo de siete horas, después de lo cual el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La corriente de reacción se filtró y se lavó con xilenos (2 x 17,2 kg) para producir una solución al 15,67% en peso de la pirimidinona (148,7 kg en total; al 15,7% en peso, 23,3 kg de ensayo; 66%), que se almacenó en un tambor de acero revestido de plástico en una atmósfera de nitrógeno a 5°C para el uso posterior.

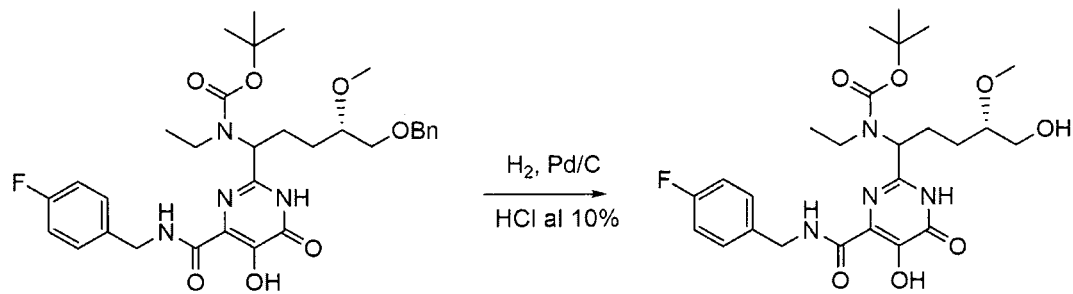
Paso 10: Formación de Amida



La solución de xileno del éster metílico de pirimidinona del Paso 9 (23,3 kg en forma de una solución al 15,7% en peso en xilenos; 148,7 kg) se cargó en el recipiente revestido de vidrio equipado con una torre de lavado que contenía HCl 1 N (200 l). Después, la solución de xileno se concentró por destilación hasta alcanzar un volumen final de 50 l (2,15 vol). Después, se cargó metanol (184,5 kg) en el recipiente, seguido de TEA (9,08 kg) y 4-fluorobencilamina (7,5 kg). El contenido del recipiente se calentó a 63°C y se dejó madurar a esa temperatura durante un periodo de 16 horas. La extracción se enfrió a menos de 40°C y se cargó más cantidad de 4-fluorobencilamina (4,88 kg, 0,5 equiv.). La extracción se dejó a 62°C durante 16 horas más y después se enfrió a temperatura ambiente y se dejó madurar durante 48 horas más. Después, la extracción se calentó de nuevo a reflujo moderado durante 3 horas más. El contenido del recipiente se concentró hasta alcanzar un volumen final de 80 l y después se añadió MTBE (148 kg). La corriente orgánica se lavó secuencialmente con una solución al 5% de NaHCO₃

(100 kg), una solución al 10% de AcOH (100 kg), HCl 1 N (50 kg) y agua (100 kg). Los extractos orgánicos se concentraron hasta alcanzar un volumen final de 50 l. Se añadió etanol (78,9 kg) y la corriente orgánica se concentró hasta alcanzar un volumen final de 138 l. El contenido del recipiente se transfirió a un tambor de acero limpio revestido de plástico (al 18% en peso, 23,23 kg de amida, 90%).

Paso 11: Desbencilación



10

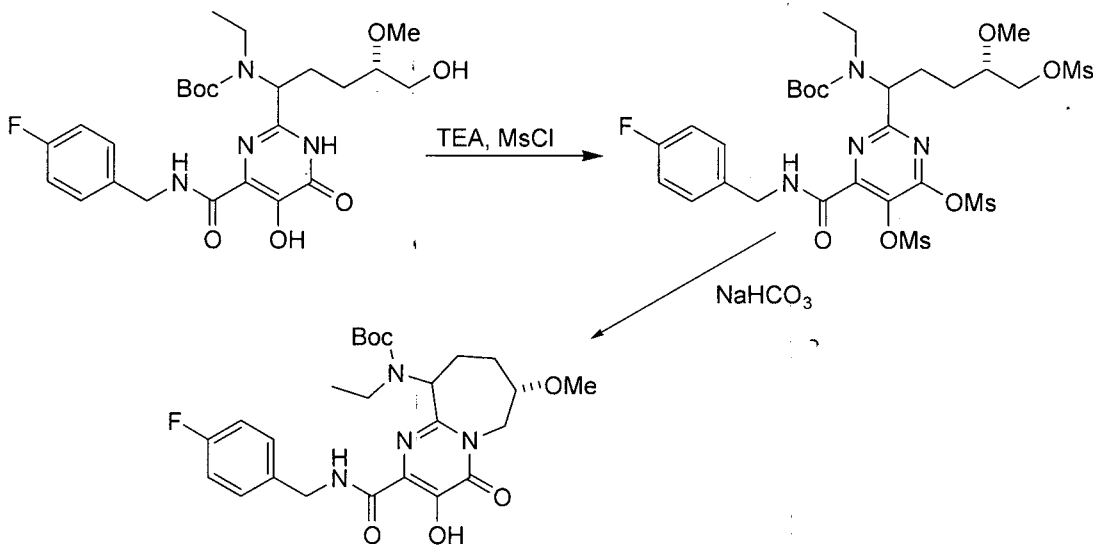
La solución de amida de partida (15,5 kg) en etanol (total 93,4 l; 86,2 kg + aclarado de etanol (10 l)) se añadió a un recipiente de reacción que contenía Pd al 20%/C (3,10 kg), seguido de la adición de HCl acuoso 1 N (3,1 l). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno y la mezcla se ajustó a una temperatura de aproximadamente 20°C. Después, el recipiente se evacuó y después se ajustó a una presión de hidrógeno de 4,1 Barg. La mezcla de reacción con agitación se calentó a 40°C hasta que cesó la captación de hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de solka flocc, se lavó con etanol (40,4 kg) y se recogió en un tambor de acero limpio revestido de plástico (137 l en total; 12,56 kg de ensayo; rendimiento de ensayo del 95%). Se realizó una segunda realización.

Las extracciones de alcohol en etanol de las dos realizaciones se combinaron (182,8 kg, al 10,28% en peso) y se cargaron en un recipiente revestido de vidrio y la solución se concentró hasta alcanzar un volumen final de 50 l. Se añadió MTBE (111,6 kg, 151 l), seguido de TEA (7,35 kg, 2 equiv.) y agua (150,7 kg). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa, que contenía el producto, se retiró, seguido de la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con MTBE (2 x 41,8 kg). Los cortes de MTBE combinados se lavaron con una solución de TEA (0,73 kg, 0,2 equiv.) en agua (56,5 kg). La fase acuosa inferior se retiró y se combinó con la fase acuosa previa (ambas contenían producto). A la fase

Handwritten signature or initials.

acuosa que contenía el producto se le añadió MTBE (112 kg), seguido de HCl 1 N (98 kg). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después la capa acuosa inferior se retiró. La corriente orgánica, que contenía el producto, se concentró hasta alcanzar un volumen de 40 l, después se lavó abundantemente con THF (178 kg) y se concentró hasta alcanzar un volumen de 94 l. Esto produjo una solución en THF del alcohol (18,45 kg de ensayo; recuperación del 98%), que se almacenó en un tambor de acero revestido de plástico en una atmósfera de nitrógeno a 5°C para el uso posterior.

10 Paso 12: Mesilación y ciclación del anillo de siete miembros

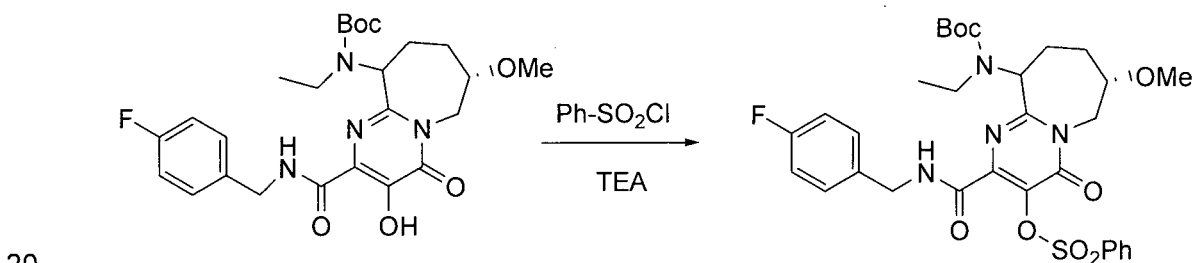


Una solución en THF del producto del Paso 11 se cargó en un recipiente revestido de vidrio y después se enfrió a 0°C, después de lo cual se añadió TEA (19,6 kg) durante 15 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 10°C o menos. Se añadió MsCl (16 kg) durante 35 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 10°C o menos. La solución se dejó madurar a 10°C durante 10 minutos. Después, se añadió agua (53 kg), seguido de HCl acuoso 2 N (3,85 kg en 50 kg de agua). Se añadió MTBE (111 kg, 150 l) y la extracción se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se retiró, seguido de la capa orgánica. El corte acuoso se extrajo de nuevo con MTBE (37 kg), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 kg). La extracción se concentró, usando vacío parcial, hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 80 l. A la extracción se le añadió tolueno (87 kg) y se concentró, usando vacío parcial, hasta alcanzar un volumen de

aproximadamente 60 l (KF = 1437 ppm). Después, la solución de mesilato se diluyó con DMSO (58 kg) y se transfirió a un recipiente revestido de vidrio.

Se cargó NaHCO₃ (20,7 kg) en un recipiente separado revestido de vidrio, seguido de DMSO (117 kg), y la solución se calentó a 35°C, después de lo cual la solución de mesilato se transfirió al mismo durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó a 80°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas, momento en el que el análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado. La extracción se enfrió a 25°C. A la extracción se le añadió EtOAc (89 kg), seguido de HCl acuoso 2 N (14 kg en 95 kg de agua). La capa acuosa se retiró, seguido de la capa orgánica. El corte acuoso se extrajo de nuevo con EtOAc (82 kg) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (90 kg). La extracción se concentró, usando vacío parcial, hasta alcanzar un volumen de ~54 l (KF = 138 ppm) para producir una solución al 18,67% en peso del producto ciclado (83,7 kg en total; 15,63 kg de ensayo; rendimiento del 88% en 2 pasos), que se almacenó en un tambor de acero revestido de plástico en una atmósfera de nitrógeno a 5°C para el uso posterior.

Paso 13: Formación del besilato



El fenol en acetato de etilo del Paso 12 (15,5 kg; 83,6 kg a 18,5% en peso) se cargó en un recipiente de acero revestido de vidrio, y la solución se enfrió a 5°C. Después, se añadió TEA (6,84 kg), seguido de cloruro de bencenosulfonilo (10,85 kg) durante un periodo de 10 minutos, mientras se mantenía la temperatura de la extracción a menos de 10°C. Después, la extracción se dejó madurar a una temperatura de menos de 10°C durante 1 hora, después se calentó a 20°C y después la extracción se agitó a esta temperatura durante 16 horas. Se añadió EtOAc (13,9 kg), seguido de agua (31 kg) y TEA (300 g, 0,1 equiv.). La mezcla se calentó a 50°C, se dejó madurar durante 2 horas, después se enfrió a 25°C y se añadió DCM (104,6 kg). Se añadió HCl 1 N (38,6 kg) y la mezcla se agitó durante

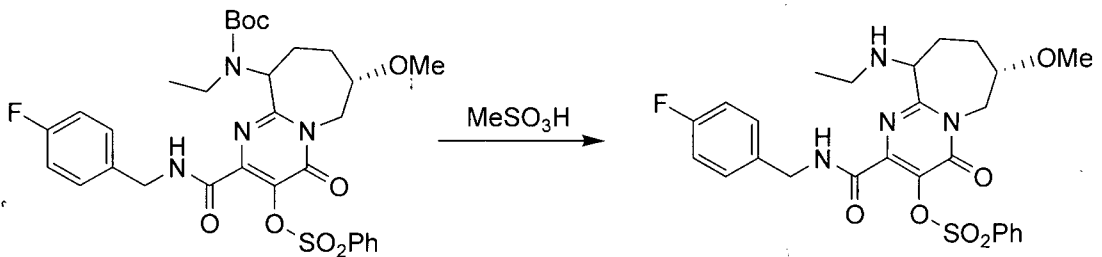
25

30

Handwritten signature or initials.

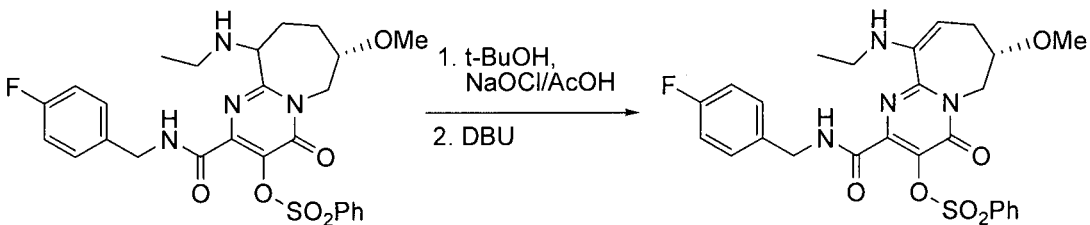
15 minutos. La fase orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo con DCM (21 kg). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución al 5% de NaHCO₃ (129 kg) que después se extrajo de nuevo con DCM (21 kg). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío parcial hasta alcanzar un volumen de 120 l. Se añadió acetato de etilo (50 kg) y los extractos orgánicos se concentraron hasta alcanzar un volumen final de 170 l y se usaron directamente en el siguiente paso.

Paso 14: Boc-desprotección



La solución de Boc-amina en EtOAc del Paso 13 (170 l, 16,8 kg) se cargó en un recipiente revestido de vidrio y la solución se enfrió a 15°C. Se añadió ácido metanosulfónico (7,51 kg) durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla se calentó cuidadosamente a una temperatura interna de 60°C y se dejó madurar durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a 10°C y se añadió una solución 1 M de K₂CO₃ (K₂CO₃ [10,8 kg] en agua [78 kg]) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. La capa acuosa se retiró, seguido de la capa orgánica. El corte acuoso se extrajo de nuevo con EtOAc (30,2 kg). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (56 kg) y después se concentraron hasta alcanzar un volumen final de 56 l. Se añadió EtOAc (89 kg) para diluir la solución a 140 l para producir una solución de la amina (140 l en total; 16,58 kg de ensayo; rendimiento del 99% en 2 pasos), que se almacenó en un tambor de acero revestido de plástico en una atmósfera de nitrógeno a 5°C para el uso posterior.

Paso 15: Formación de la enamina



La solución de EtOAc de la amina del Paso 14 (140 l en total; 16,58 kg de
5 ensayo) y *t*-butanol (1,13 kg) se cargaron en un recipiente revestido de vidrio,
seguido de la adición de *t*-butanol (1,13 kg). La solución resultante se enfrió a 5°C y
después se añadió ácido acético (2,01 kg) durante 10 minutos, mientras se
mantenía la temperatura a 10°C o menos. Se añadió hipoclorito sódico (40,9 kg)
durante 40 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 10°C o menos. La
10 solución se dejó madurar a 5°C durante 20 minutos. Se realizó una carga adicional
de hipoclorito sódico (11 kg, 0,3 equivalentes) y la extracción se dejó madurar
durante 10 minutos. La extracción se calentó a 20°C y la agitación se interrumpió.
La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5% (2,25 kg
en 45 kg de agua). La extracción se enfrió a 5°C y después se añadió DBU (5,1 kg)
15 durante 20 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 10°C o menos. La
extracción se dejó madurar a 10°C durante 20 minutos, momento en el que el
análisis por HPLC mostró la reacción se había completado en >98% en la enamina.

A la extracción se le añadió agua (85 kg) y la mezcla se agitó durante 15
minutos. La capa acuosa se retiró, seguido de la capa orgánica. El corte acuoso se
20 extrajo de nuevo con EtOAc (46 kg) y después los extractos orgánicos combinados
se lavaron con sulfito sódico (1,92 kg en 16 kg de agua) y después con NaCl
acuoso (1 kg en 51 kg de agua). La extracción se concentró, usando vacío parcial,
hasta alcanzar un volumen de ~50 l. A la extracción se le añadió MTBE (89 kg)
durante 20 minutos y la suspensión se enfrió a 15°C y se dejó madurar durante una
25 noche. La extracción se filtró, lavando la torta con MTBE (27 kg) y después se secó
en el filtro usando una presión positiva de nitrógeno (rendimiento del ensayo de
74%).

Después, el sólido de enamina se cargó en un recipiente revestido de vidrio,
seguido de ACN (59 kg) y la suspensión resultante se calentó a 50°C hasta que se
30 disolvió todo el sólido. Después, a la extracción se le añadió agua (75 kg) durante
20 minutos. La extracción se enfrió a 5°C durante 1 hora, se filtró y la torta húmeda

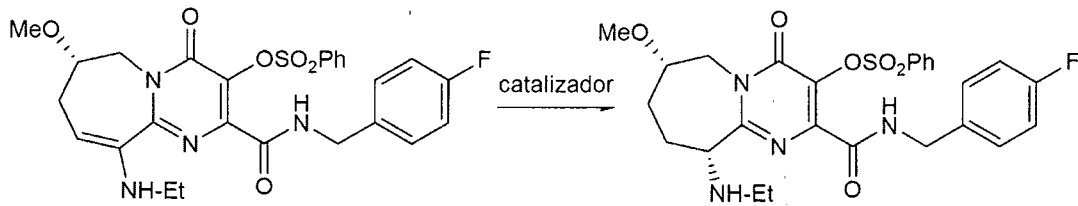
[Handwritten signature]

resultante se lavó tres veces con una mezcla 1:1 de ACN (6 kg) y agua (8 kg), después se secó durante una noche en la estufa, al vacío, a 50°C para producir la enamina en forma de un sólido de color amarillo, 8,8 kg, 75% de la enamina en bruto.

5 ¹H RMN: (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,15 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,94-7,91 (2H, m), 7,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,35-7,30 (2H, m), 7,18-7,11 (2H, m), 5,15 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,80 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 13,6, 3,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,92-3,86 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 4,0 Hz), 3,26 (3H, s), 2,93-2,86 (2H, m), 2,32-2,25 (1H, m), 1,90-1,82 (1H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz).

10

Paso 16: Hidrogenación Asimétrica



15 En una caja de manipulación con guantes purgada con nitrógeno con O₂ < 5 ppm, se añadieron tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (345 mg, 0,922 mmol), (S)-1-[(R)-2-(di-2-furilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina (505 mg, 0,968 mmol) y diclorometano (4,6 ml) a un vial de 20 ml. La mezcla del catalizador se agitó durante 30 minutos y se transfirió a un recipiente de acero inoxidable de 25 ml con la ayuda de 10 ml de 2,2,2-trifluoroetanol (TFE). Se añadieron 10 ml de TFE a un segundo recipiente de acero inoxidable de 25 ml y el aparato de carga de catalizador se cerró herméticamente y se retiró de la caja de manipulación con guantes.

25 Se preparó una solución de 12,16 ml (147 mmol) de ácido dicloroacético en 350 ml de TFE. Se añadieron lentamente 55 ml (184 mmol) de isopropóxido de titanio (IV) con agitación vigorosa y se agitó hasta que la mezcla fue homogénea. Se añadió la enamina de partida (100 g, 184 mmol) con la ayuda de 50 ml TFE y se agitó para dar una solución de color rojo oscuro-naranja. La solución se extrajo con vacío en un autoclave agitado de 1 l con la ayuda de 80 ml más de TFE. El acople de carga de catalizador se adjuntó mediante un tubo flexible. El autoclave se hizo

30

inerte con tres purgas de nitrógeno/vacío y se puso a vacío parcial. La solución de catalizador se extrajo en el autoclave seguido del aclarado con TFE. El autoclave se sometió a tres purgas de hidrógeno, se ajustó a una temperatura de 25°C y se presurizó con gas hidrógeno a 100 psig. La mezcla de reacción se agitó a 1000 rpm durante 18 horas. LC-MS: (M+H)⁺ = 545,0

La solución de reacción en bruto se diluyó con 1,5 l de IPAC y después se añadió glicolato potásico (1 l de una solución 5 M en agua) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó madurar durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa al 5% en peso de NaHCO₃ y después con una solución acuosa al 5% de NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta alcanzar un volumen de 0,5 l, y la capa orgánica concentrada se mezcló con PTSA monohidrato (30,3 g), ácido p-toluenosulfónico monohidrato en 0,9 l de IPAC en presencia de una siembra del 2% a 50-60°C. La suspensión se dejó madurar durante 12 horas a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con 0,1 l de IPAC y después con 200 ml de IPAC/n-heptano (mezcla 1:1) y el sólido se secó al vacío a temperatura ambiente para producir la sal PTSA de amina (105,9 g, al 92,2% en peso, rendimiento del 73%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,31 (s a, 1 H), 9,01 (s a, 1H), 7,98-7,96 (m, 2 H), 7,68-7,65 (m, 1 H), 7,56-7,50 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 5,25 (dd, J = 15,0, 5,7 Hz, 1 H), 4,51 (dd, J = 14,6, 6,4 Hz, 1 H), 4,37 (s a, 1 H), 4,23 (dd, J = 14,6, 5,8 Hz, 1H), 3,55 (s a, 1 H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,32 (s, 3 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,90 (s a, 1H), 1,83-1,70 (m, 1 H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

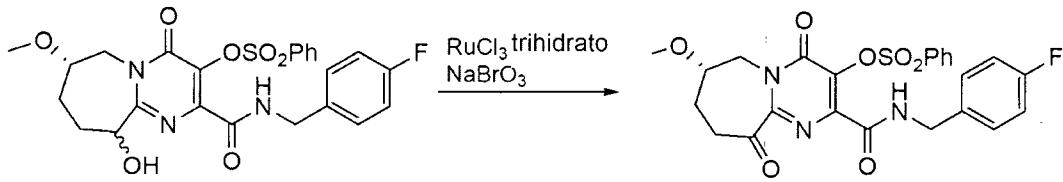
La sal PTSA de amina puede tratarse después con la cantidad apropiada de base (por ejemplo, NaOH o metilamina) y la amina libre resultante puede acilarse después con ácido N,N-dimetiloxámico de una manera similar a la descrita en el Paso 12 del Ejemplo 6-1 para proporcionar el Compuesto 6A que puede recrystalizarse, por ejemplo, de la manera que se ha descrito al final del Ejemplo 6-1.

EJEMPLO 14

Preparación Alternativa de la Enamina en el Paso 15 del Ejemplo 13

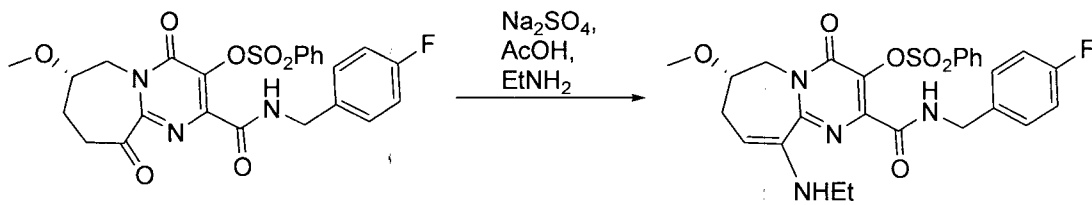
Paso 1: Formación de la cetona

143



El material alcohólico de partida (4,1 g, 7,92 mmol) se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y agua (15 ml) en un matraz de FR de 150 ml con un agitador situado en la parte superior. Se añadió tricloruro de rutenio trihidrato (0,041 g, 0,158 mmol), seguido de la adición en una porción de bromato sódico (0,7 g, 4,64 mmol) a temperatura ambiente, dando como resultado una exotermia moderada y gradual de 18°C hasta 25°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó madurar a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió agua (15 ml) y la suspensión se dejó madurar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la suspensión se filtró, se aclaró con 60/40 de agua/acetonitrilo (25 ml) y se secó a 45°C en una estufa de vacío durante 4 horas para producir la cetona deseada en forma de un sólido cristalino de color blanco (3,3 g, rendimiento del 83%).

Paso 2: Formación de la enamina



Se añadió etilamina (2,0 M en THF, 2,91 ml) a una mezcla de sulfato sódico (331 mg) y ácido acético (384 mg) en MeCN (6 ml) y la suspensión resultante se dejó madurar durante 5 minutos, después de lo cual se añadió la cetona de partida (600 mg) en MeCN (6 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó madurar a 35°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró hasta alcanzar un volumen de 6 ml. La mezcla resultante se añadió a una solución acuosa 1 M de NaHCO₃ (40 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 35°C durante 12 horas para producir un sólido de color amarillo (530 mg, rendimiento del 82%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,16 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34-7,31 (dd, J

= 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 5,15 (s a, 1H), 4,79 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 13,6 Hz, 4,0 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,90 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

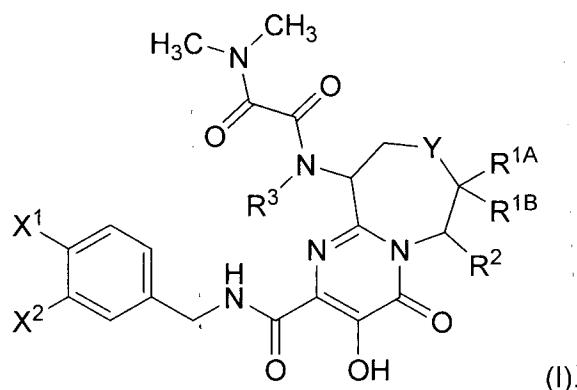
5

Aunque la memoria descriptiva anterior muestra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5. o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

cada X^1 y X^2 es independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-3} , con la condición de que al menos uno de X^1 y X^2 sea distinto de H;

Y es CH_2 u O;

R^{1A} es H o alquilo C_{1-3} ;

10 R^{1B} es H, alquilo C₁₋₃ u O-alquilo C₁₋₄;

R^2 es H o alquilo C_{1-3} ; y

R³ es alquilo C₁₋₃;

y con la condición de que:

(C) cuando Y es O, entonces R^{1A} y R^{1B} sean los dos H, R^2 sea alquilo C_1 .

15 $3; y$

(D) cuando Y es CH_2 , entonces

(i) R^2 sea H, R^{1A} sea alquilo C_{1-3} y R^{1B} sea alquilo C_{1-3} u O-alquilo C_{1-4} ;

(ii) R^2 sea alquilo C_{1-3} , R^{1A} sea H y R^{1B} sea H; o

20 (iii) R^2 sea H, R^{1A} sea H y R^{1B} sea O-alkilo C_{1-4} .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X^1 es F o CH_3 ;

25 X^2 es H, F o CH_3 y con la condición de que:

(A) cuando X^1 es F, entonces X^2 sea H o CH_3 y

(B) cuando X^1 es CH_3 , entonces X^2 sea F;

Y es CH_2 u O ;

R^{1A} es H o CH_3 ;

R^{1B} es H, CH_3 u OCH_3 ;

R^2 es H, CH o CH_2CH_3 ; y

R^3 es CH_3 o CH_2CH_3 ;

5 y con la condición de que:

(C) cuando Y es O, entonces R^{1A} y R^{1B} sean los dos H, R^2 sea CH_3 o CH_2CH_3 y R^3 sea CH_3 ; y

(D) cuando Y es CH_2 , entonces

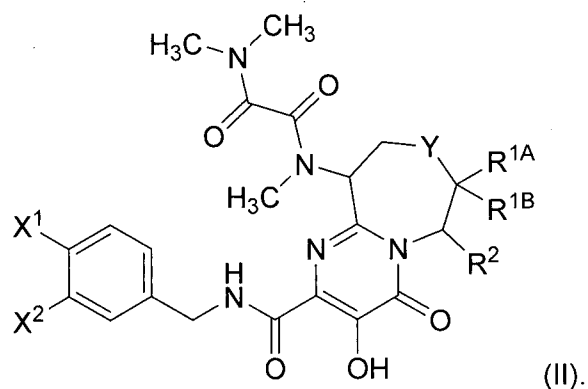
(i) R^2 sea H, R^3 sea CH_3 , R^{1A} sea CH_3 y R^{1B} sea CH_3 u OCH_3 ;

10 (ii) R^2 sea CH_3 , R^3 sea CH_3 , R^{1A} sea H y R^{1B} sea H; o

(iii) R^2 sea H, R^3 sea CH_2CH_3 , R^{1A} sea H y R^{1B} sea OCH_3 .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es un compuesto de

15 Fórmula II:



con la condición de que:

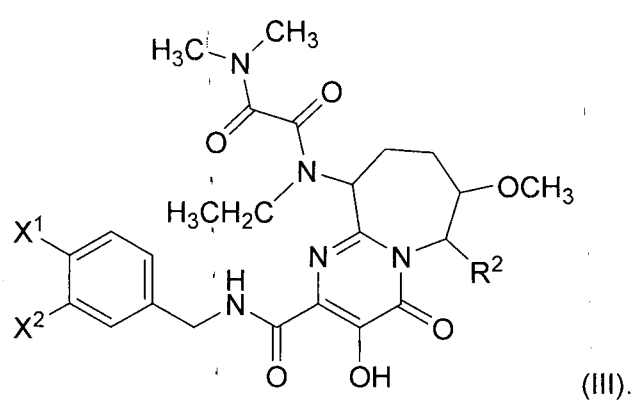
(C) cuando Y es O, entonces R^{1A} y R^{1B} sean los dos H y R^2 sea CH_3 o CH_2CH_3 ; y

20 (D) cuando Y es CH_2 , entonces

(i) R^2 sea H, R^{1A} sea CH_3 y R^{1B} sea CH_3 u OCH_3 , o

(ii) R^2 sea CH_3 y R^{1A} sea H y R^{1B} sea H.

25 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es un compuesto de Fórmula III:



donde R² es H.

- 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es un compuesto estereoméricamente puro.
- 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el compuesto 1A, Compuesto 1B, Compuesto 2A, Compuesto 2B, Compuesto 2C, Compuesto 2D, Compuesto 3A, Compuesto 3B, Compuesto 4A, Compuesto 4B, Compuesto 4C, Compuesto 4D, Compuesto 5A, Compuesto 5B, Compuesto 5C, Compuesto 5D, Compuesto 6A o Compuesto 6B.
- 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 1A, Compuesto 2A, Compuesto 2D, Compuesto 4A, Compuesto 4B, Compuesto 4C, Compuesto 5A, Compuesto 5B, o Compuesto 6A.
- 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 1A.
- 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 2A.
- 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que es una forma cristalina del Compuesto 2A, donde el Compuesto cristalino 2A se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre

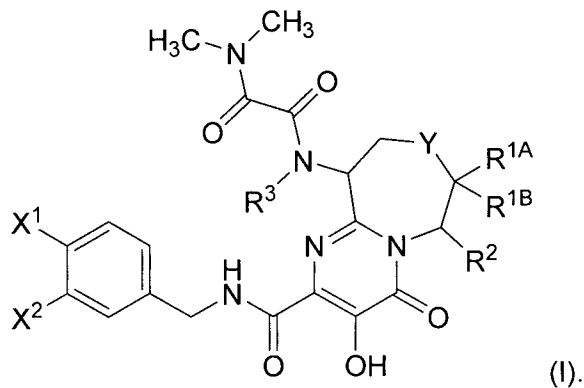
- K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 8,5, 9,3, 13,3, 17,0, 18,8 y 20,8.
- 5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 2D.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 4A.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 que es una forma cristalina del Compuesto 4A, donde el Compuesto 4A cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 6,1, 10,4, 12,9, 13,7, 19,4 y 22,9.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 4B.
- 20 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 4C.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 5A.
- 25 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 que es una forma cristalina del Compuesto 5A, donde el Compuesto 5A cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 8,4, 8,6, 18,0, 20,5, 20,8, 25,2, 26,1 y 27,2.
- 30 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 que es una forma cristalina del Compuesto 5A, donde el Compuesto 5A cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2Θ en grados de aproximadamente 8,4, 8,6, 18,0, 20,4, 20,8, 25,9, 26,2 y 27,1.
- 35



19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 5B.
- 5 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es el Compuesto 6A.
- 10 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 que es una forma cristalina del Compuesto 6A, donde el Compuesto 6A cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de polvos por rayos X obtenido usando radiación de cobre K_{α} que comprende valores 2θ en grados de aproximadamente 10,6, 14,2, 17,4, 18,8 y 20,4.
- 15 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21, donde el compuesto es estereoméricamente puro.
- 20 23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 25 24. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por el VIH o para el tratamiento, profilaxis o retardo en la aparición o progresión del SIDA en un sujeto que necesita de los mismos, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la preparación de un medicamento para la inhibición de la integrasa del VIH, para el tratamiento o profilaxis de una infección por el VIH o para el tratamiento, profilaxis o retardo en la aparición o progresión del SIDA en un sujeto que necesita del mismo.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Compuestos de Fórmula I son inhibidores de la integrasa del VIH e inhibidores de replicación del VIH:



- 5 donde X¹, X², Y, R^{1A}, R^{1B}, R² y R³ se definen en este documento. Los compuestos son útiles para la profilaxis o tratamiento de una infección por el VIH y la profilaxis, tratamiento o retardo en la aparición o progresión del SIDA. Los compuestos se emplean frente a una infección del VIH y SIDA como compuestos en sí mismos (o como hidratos o solvatos de los mismos) o en forma de sales
- 10 farmacéuticamente aceptables. Los compuestos y sus sales se pueden emplear como ingredientes en composiciones farmacéuticas, opcionalmente en combinación con otros antivirales, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas.

Handwritten signature or initials in the top right corner.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 April 2010 (15.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/042391 A3

- (51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/33 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/059306
- (22) International Filing Date:
2 October 2009 (02.10.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/195,271 6 October 2008 (06.10.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK SHARP & DOHME CORP.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **ISAACS, Richard, C. A.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **THOMPSON, Wayne, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **WILLIAMS, Peter, D.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **SU, Dai-Shi** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **VENKATRA-**

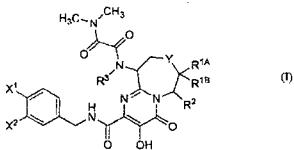
MAN, Shankar [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **EMBREY, Mark, W.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **FISHER, Thorsten, E.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **WAI, John, S.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **DUBOST, David, C.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **BALL, Richard, G.** [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **CHOI, Eric, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **PEI, Tao** [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **TRICE, Sarah, L.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK SHARP & DOHME CORP.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,

[Continued on next page]

(54) Title: HIV INTEGRASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds of Formula I are inhibitors of HIV integrase and inhibitors of HIV replication: (I), wherein X¹, X², Y, R^{1A}, R^{1B}, R² and R³ are defined herein. The compounds are useful for the prophylaxis or treatment of infection by HIV and the prophylaxis, treatment, or delay in the onset or progression of AIDS. The compounds are employed against HIV infection and AIDS as compounds per se (or as hydrates or solvates thereof) or in the form of pharmaceutically acceptable salts. The compounds and their salts can be employed as ingredients in pharmaceutical compositions, optionally in combination with other antivirals, immunomodulators, antibiotics or vaccines.

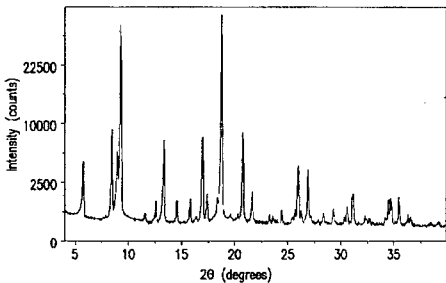


FIG. 1

WO 2010/042391 A3



ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) **Date of publication of the international search report:**
3 June 2010

Declarations under Rule 4.17:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/059306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 C07D498/04 A61K31/33 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/103399 A1 (ISTITUTO DE RICERCHE DI BIOLOG [IT]; CECERE GIUSEPPE [IT]; FERREIRA MA) 5 October 2006 (2006-10-05)	1-25
A	abstract; claims; examples; compounds	26, 35-36, 38-40
A	WO 2006/060225 A2 (MERCK & CO INC [US]; ZHONG YONG-LI [US]; KRKA SHANE W [US]; LEE JAEMO) 8 June 2006 (2006-06-08)	1,23-26, 35-36, 38-40
A	WO 2005/061501 A2 (MERCK & CO INC [US]; BANYU PHARMA CO LTD [JP]; ASKIN DAVID [US]; CONLO) 7 July 2005 (2005-07-07)	1,23-26, 35-36, 38-40
	abstract; claims; examples	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2010

Date of mailing of the international search report

06/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van Laren, Martijn

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/059306

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006103399	A1	05-10-2006	AU 2006228278 A1 05-10-2006 CA 2600832 A1 05-10-2006 CN 101146811 A 19-03-2008 EP 1866313 A1 19-12-2007 JP 2008534561 T 28-08-2008 US 2009253681 A1 08-10-2009
WO 2006060225	A2	08-06-2006	NONE
WO 2005061501	A2	07-07-2005	AR 046938 A1 04-01-2006 AU 2004303856 A1 07-07-2005 CA 2547159 A1 07-07-2005 EP 1694678 A2 30-08-2006 JP 2007513958 T 31-05-2007 US 2007142635 A1 21-06-2007

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2009/059306

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

28 January 2010 (28.01.2010)

Applicant's or agent's file reference

MRLIFD00009S

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2009/059306

International filing date (day/month/year)

02 October 2009 (02.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☐ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☒ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☒ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Mjoun Abdellatif

e-mail PT12.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 12

Facsimile No. +41 22 338 82 70



No. 11-044772- -00000-0000

Fecha: 2011-04-11 16:58:48

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 157

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK SHARP & DOHME CORP.

REFERENCIA	Radicación No.	11 044772
	Solicitud internacional	PCT/US2009/59306
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08253

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12.0 MAY 2011
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK SHARP & DOHME CORP.

REFERENCIA	Radicación No.	11 044772
	Solicitud internacional	PCT/US2009/59306
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

08254

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

20 MAYO 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11