

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 223**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/10** (2006.01)

**A61K 31/547** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09788008 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2318416**

54 Título: **Derivados de espiroaminodihidrotiazina**

30 Prioridad:

**28.07.2008 WO PCT/JP2008/063516**

**28.07.2008 US 84120 P**

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

**10.12.2013**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)  
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku  
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**MOTOKI, TAKAFUMI;  
KANEKO, TOSHIHIKO;  
YAMAMOTO, NOBORU y  
KHAN, AFZAL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 433 223 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de espiroaminodihidrotiazina

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un derivado de espiroaminodihidrotiazina y a su uso farmacéutico. Más particularmente, la presente invención se refiere a un derivado de espiroaminodihidrotiazina que tiene un efecto inhibidor de la proteína amiloide- $\beta$  (en lo sucesivo denominada A $\beta$ ) o un efecto inhibidor de la enzima 1 de escisión de la proteína precursora de amiloide- $\beta$  de sitio beta (en lo sucesivo denominada BACE1), y es eficaz para tratar una enfermedad neurodegenerativa provocada por la proteína A $\beta$ , en particular demencia de tipo Alzheimer, síndrome de Down o similar, y a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al derivado de espiroaminodihidrotiazina.

[Antecedentes de la técnica]

15 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por degeneración y pérdida de neuronas así como por la formación de placas seniles y enmarañamientos neurofibrilares. Actualmente, la enfermedad de Alzheimer se trata solamente con tratamiento sintomático usando un agente que mejora los síntomas tipificado por un inhibidor de acetilcolinesterasa, y todavía no se ha desarrollado un remedio fundamental para inhibir la progresión de la enfermedad. Es necesario desarrollar un método para controlar la causa del comienzo de la patología a fin de crear un remedio fundamental para la enfermedad de Alzheimer.

20 Se supone que las proteínas A $\beta$  como metabolitos de proteínas precursoras de amiloide (en lo sucesivo denominadas APP) están muy involucradas en la degeneración y pérdida de neuronas y en el comienzo de síntomas de demencia (véanse los documentos 3 y 4 no de patentes, por ejemplo). Las proteínas A $\beta$  tienen, como componentes principales, A $\beta$ 40, que consiste en 40 aminoácidos, y A $\beta$ 42, con dos aminoácidos añadidos al término C. Se sabe que A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 tienen una elevada capacidad de agregación (véase documento 5 no de patente, por ejemplo), y son componentes principales de placas seniles (véanse los documentos 5, 6 y 7 no de patente, por ejemplo). Además, se sabe que la A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 están incrementadas por mutación de los genes de APP y presenilina, que se observa en enfermedad de Alzheimer familiar (véanse los documentos 8, 9 y 10 no de patente, por ejemplo). En consecuencia, se espera un compuesto que reduzca la producción de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 como inhibidor de la progresión o agente profiláctico para la enfermedad de Alzheimer.

30 A $\beta$  se produce escindiendo APP por beta-secretasa (BACE1) y subsiguientemente por gamma-secretasa. Por esta razón, se han realizado intentos para crear inhibidores de gamma-secretasa y beta-secretasa a fin de inhibir la producción de A $\beta$ . Los inhibidores de beta-secretasa ya conocidos se dan en los documentos 1 a 15 de patente y en los documentos 1 y 2 no de patente mostrados más abajo, y similares. En particular, los documentos 1, 14 y 15 de patente describen un derivado de aminodihidrotiazina y un compuesto que tiene actividad inhibidora de beta-secretasa, esto es, actividad inhibidora de BACE1.

[Documentos técnicos anteriores]

35 [Documentos de patente]

[Documento 1 de patente] WO 2007/049532

[Documento 2 de patente] patente U.S. n° 3235551

[Documento de patente 3] patente U.S. n° 3227713

[Documento de patente 4] JP-A-09-067355

40 [Documento de patente 5] WO 01/087293

[Documento de patente 6] WO 04/014843

[Documento de patente 7] JP-A-2004-149429

[Documento de patente 8] WO 02/96897

[Documento de patente 9] WO 04/043916

45 [Documento de patente 10] WO 2005/058311

[Documento de patente 11] WO 2005/097767

[Documento de patente 12] WO 2006/041404

[Documento de patente 13] WO 2006/041405

[Documento de patente 14] WO 2008/133273

[Documento de patente 15] WO 2008/133274

[Documentos no de patente]

5 [Documento 1 no de patente] Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 14, p. 717-723 (1977)

[Documento 2 no de patente] Journal of Organic Chemistry, Vol. 33, p. 3126-3132 (1968)

[Documento 3 no de patente] Klein WL, y otros siete, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A $\beta$  ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceedings of National Academy of Science USA 2003, Sep 2; 100 (18), p. 10417-10422.

10 [Documento 4 no de patente] Nitsch RM, y otros dieciséis, Antibodies against  $\beta$ -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, 22 de mayo; 38, p. 547-554.

[Documento 5 no de patente] Jarrett JT, y otros dos, The carboxy terminus of the  $\beta$  amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, 32 (18), p. 4693-4697.

15 [Documento 6 no de patente] Glenner GG, y otro, Alzheimer's disease: initial report of the purificación and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, 16 de mayo, 120 (3), p. 885-890.

[Documento 7 no de patente] Masters CL, y otros cinco, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceedings of National Academy of Science USA, 1985, junio, 82 (12), p. 4245-4249.

20 [Documento 8 no de patente] Gouras GK, y otros once, Intraneuronal A $\beta$ 42 accumulation in human brain, American Journal of Pathology, 2000, enero, 156 (1), p. 15-20.

[Documento 9 no de patente] Scheuner D, y otros veinte, Secreted amyloid  $\beta$ -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, agosto, 2 (8), p. 864-870.

25 [Documento 10 no de patente] Forman MS, y otros cuatro, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on  $\beta$ -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The Journal of Biological Chemistry, 1997, 19 de diciembre, 272 (51), p. 32247-32253.

[Sumario de la invención]

[Problema a resolver por la invención]

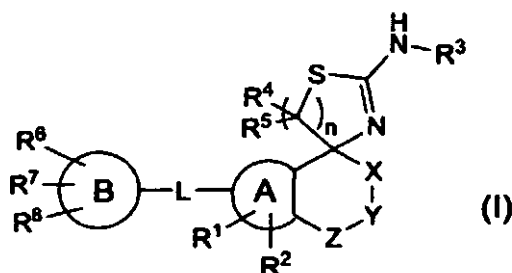
30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de espiroaminodihidrotiazina que difiere de un derivado de aminodihidrotiazina y un compuesto que tiene actividad inhibidora de BACE1 descrito en el documento 1 de patente, y que tiene un efecto inhibidor de la producción de A $\beta$  o un efecto inhibidor de BACE1 y es útil como agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A $\beta$  y tipificada por demencia de tipo Alzheimer, y su uso farmacéutico.

35 [Medios para resolver el problema]

La presente invención se refiere a:

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula 1]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

El anillo A es un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros,

5 L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo representado por la fórmula  $-C(=O)NR^L$ - (en la que  $R^L$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ ) o un grupo alquileo de C1-6, un grupo alquenileno de C2-6 o un grupo alquinileno de C2-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

El anillo B es un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros,

10 X es un grupo alquileo de C1-3 o un grupo alquenileno de C2-3 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

15 Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfóxido, un grupo sulfona o un grupo representado por la fórmula  $-NR^Y$ - (en la que  $R^Y$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilo de C1-6-carbonilo, un grupo cicloalquilo de C3-8-carbonilo, un grupo arilo de C6-10-carbonilo, un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente),

Z es un enlace sencillo o un grupo alquileo de C1-3,

20  $R^1$  y  $R^2$  son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano, o un grupo alquilo de C1-6 o un grupo alcoxi de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

$R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilo de C1-6-carbonilo, un grupo arilo de C6-10-carbonilo, un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10-sulfonilo, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

25  $R^4$  y  $R^5$  son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilo de C1-6, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

30  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano, o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquenilo de C2-6, un grupo alquinilo de C2-6, un grupo alcoxi de C1-6, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente, y

n es un número entero de 1 a 3

35 [Grupo Sustituyente  $\alpha$ : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-6, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alcoxi de C1-6, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 y un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros];

[2] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1] anterior, en el que X es un grupo alquileo de C1-3 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ ;

40 [3] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1] o [2] anterior, en el que Y es un átomo de oxígeno;

[4] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1] o [2] anterior, en el que Y es un átomo de azufre o un grupo sulfona;

45 [5] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según [1] o [2] anterior, en el que Y es un grupo representado por la fórmula  $-NR^Y$ - (en el que  $R^Y$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilo de C1-6-carbonilo, un grupo cicloalquilo de C3-8-carbonilo, un grupo arilo de C6-10-carbonilo, un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente);

[6] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según uno cualquiera de [1] a [5] anterior, en el que L es un grupo representado por la fórmula  $-C(=O)NR^L-$  (en el que  $R^L$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ );

5 [7] El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:

1) (-)-N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-cianopiridin-2-carboxamida,

2) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,

10 3) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,

4) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-bromopirimidin-2-carboxamida,

5) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-bromopirimidin-2-carboxamida, y

6) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida;

15 [8] Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según uno cualquiera de [1] a [7] anterior;

[9] La composición farmacéutica según [8] anterior, para inhibir la producción de proteína  $\beta$ -amiloide;

[10] La composición farmacéutica según [8] anterior, para inhibir la enzima 1 de escisión de proteína de precursor de amiloide- $\beta$  de sitio beta (BACE1);

20 [11] La composición farmacéutica según uno cualquiera de [8] a [10] anterior, para tratar una enfermedad neurodegenerativa; y

[12] La composición farmacéutica según [11] anterior, en la que la enfermedad neurodegenerativa es demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.

25 A continuación, se explicará el significado de símbolos, términos y similares usados en la presente memoria descriptiva, y la presente invención se describirá con detalle.

En la presente memoria descriptiva, una fórmula estructural de un compuesto puede representar por conveniencia un cierto isómero. Sin embargo, la presente invención incluye todos los isómeros y mezclas de isómeros, tales como isómeros geométricos que se pueden generar a partir de la estructura de un compuesto, isómeros ópticos basados en carbono asimétrico, estereoisómeros y tautómeros. La presente invención no está limitada a la descripción de una fórmula química por conveniencia, y puede incluir uno cualquiera de los isómeros o sus mezclas. En consecuencia, el compuesto de la presente invención puede tener un átomo de carbono asimétrico en la molécula y existir como compuesto ópticamente activo o racemato, y la presente invención incluye cada uno de los compuestos ópticamente activos y los racematos sin limitaciones. Aunque pueden estar presentes los polimorfos cristalinos del compuesto, de forma similar el compuesto no está limitado a ellos, y puede estar presente como una forma cristalina individual o como una mezcla de formas cristalinas individuales. El compuesto puede ser un anhídrido o un hidrato. Cualquiera de estas formas está incluida en las reivindicaciones de la presente solicitud.

El "átomo de halógeno" aquí se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o similar, y es, preferiblemente, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

40 El "grupo alquilo de C1-6" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-metil-2-etilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2-metilpentilo y un grupo 3-metilpentilo. El grupo es más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo n-propilo.

45 El "grupo alqueno de C2-6" se refiere a un grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alqueno lineales o ramificados, tales como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-buten-1-ilo, un grupo 1-buten-2-ilo, un grupo 1-buten-3-ilo, un grupo 2-buten-1-ilo y un grupo 2-buten-2-ilo.

- El “grupo alquinilo de C2-6” se refiere a un grupo alquinilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquinilo lineales o ramificados, tales como un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo y un grupo hexinilo.
- 5 El “grupo alquileo de C1-6” se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del “grupo alquilo de C1-6” como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo metileno, un grupo 1,2-etileno, un grupo 1,1-etileno, un grupo 1,3-propileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno y un grupo hexametileno.
- 10 El “grupo alquenileno de C2-6” se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del “grupo alquenilo de C2-6” como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo 1,2-vinileno (grupo etenileno), un grupo propenileno, un grupo butenileno, un grupo pentenileno y un grupo hexenileno.
- 15 El “grupo alquileno de C2-6” se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del “grupo alquinilo de C2-6” como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo etinileno, un grupo propinileno, un grupo butinileno, un grupo pentinileno y un grupo hexinileno.
- 20 El “grupo alquilo de C1-6-oxi” se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que se reemplaza un átomo de hidrógeno por un átomo de oxígeno. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo n-pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo sec-pentoxi, un grupo t-pentoxi, un grupo n-hexoxi, un grupo isohexoxi, un grupo 1,2-dimetil-propoxi, un grupo 2-etilpropoxi, un grupo 1-metil-2-etilpropoxi, un grupo 1-etil-2-metilpropoxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, un grupo 1,1-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 2-etilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutoxi, un grupo 2-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentoxi y un grupo hexiloxi.
- 25 El “grupo alquilo de C1-6-sulfonilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que se reemplaza un átomo de hidrógeno por un grupo sulfonilo. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo t-butilsulfonilo, un grupo n-pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo neopentilsulfonilo, un grupo n-hexilsulfonilo y un grupo 1-metilpropilsulfonilo.
- 30 El “grupo alquilo de C1-6-carbonilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que se reemplaza un átomo de hidrógeno por un grupo carbonilo. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo.
- El “grupo arilo de C6-10” se refiere a un grupo anular hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo fenilo y un grupo naftilo. Particularmente preferible es un grupo fenilo.
- 35 El “grupo de arilo de C6-10-carbonilo” se refiere a un grupo en el que un grupo carbonilo está enlazado a un grupo anular hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo benzoílo y un grupo naftoílo. Es más preferible un grupo benzoílo.
- El “grupo arilo de C6-10-sulfonilo” se refiere a un grupo en el que un grupo sulfonilo está enlazado a un grupo anular hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo bencilsulfonilo y un grupo naftilsulfonilo. Es más preferible un grupo bencilsulfonilo.
- 40 El “grupo cicloalquilo de C3-8” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.
- 45 El “grupo cicloalquiloxi de C3-8” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el que se reemplaza un átomo de hidrógeno por un átomo de oxígeno. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentoxi, un grupo ciclohexoxi, un grupo cicloheptiloxi y un grupo ciclooctiloxi.
- El “grupo cicloalquilo de C3-8-carbonilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el que se reemplaza un átomo de hidrógeno por un grupo carbonilo. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo ciclopropilcarbonilo, un grupo ciclobutilcarbonilo, un grupo ciclopentilcarbonilo, un grupo ciclohexilcarbonilo, un grupo cicloheptilcarbonilo y un grupo ciclooctilcarbonilo.
- 50 El “grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros” se refiere a un grupo cíclico que contiene heteroátomos, que tiene 5 a 10 miembros en total. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo piperidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo azepinilo, un grupo azocanilo, un grupo piperazinilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazolilo, un grupo triazinilo, un grupo tetrazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo
- 55

furilo, un grupo tienilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo benzofurilo, un grupo benzopirano, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo cromano, un grupo isocromano, un grupo 1,3-dioxaindano y un grupo 1,4-dioxatetralino.

5 El "grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros" se refiere al "grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros" que es un grupo cíclico aromático que contiene heteroátomos, que tiene 5 a 6 miembros en total. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazolilo, un grupo triazinilo, un grupo tetrazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo furilo y un grupo tienilo.

10 Los ejemplos del "grupo alquileo de C1-3" incluyen un grupo metileno, un grupo etileno y un grupo propileno.

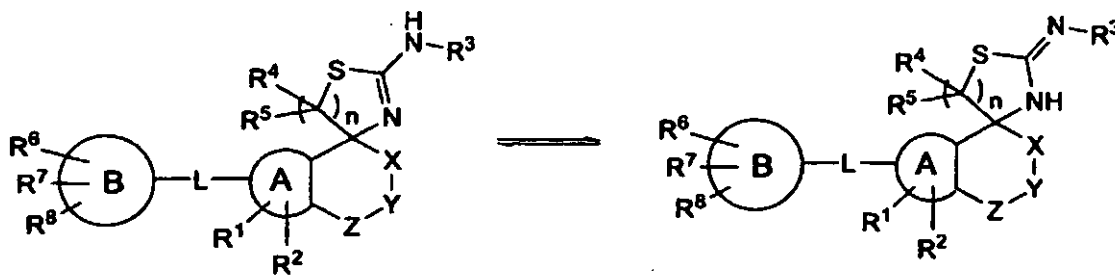
Los ejemplos del "grupo alqueno de C2-3" incluyen un grupo vinileno y un grupo propenileno.

15 "Grupo Sustituyente  $\alpha$ " se refiere a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-6, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alcoxi de C1-6, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo cicloalquilo de C3-8-oxi, un grupo arilo de C6-10 y un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros.

20 El derivado de espiroaminodihidrotiazina de la fórmula (I) según la presente invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos de sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, hidrofluoruros, hidroclouros, hidrobromuros e hidroyoduros), carboxilatos orgánicos (tales como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos y citratos), sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y canfosulfonatos), sales de aminoácidos (tales como aspartatos y glutamatos), sales de aminas cuaternarias, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio).

25 El derivado de espiroaminodihidrotiazina de la fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable según la presente invención puede ser un solvato del mismo. Los ejemplos del solvato incluyen un hidrato. El compuesto (I) no está limitado a un isómero específico, e incluye todos los isómeros posibles (tales como un isómero ceto-enólico, un isómero de imina-enamina, un diastereoisómero, un isómero óptico y un rotámero) y racematos. Por ejemplo, el compuesto (I) incluye los siguientes tautómeros.

[Fórmula 2]



30 El derivado de espiroaminodihidrotiazina de la fórmula (I) según la presente invención es, preferiblemente, un compuesto de la fórmula (I), en el que X es un grupo alquileo de C1-3 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , en particular, un metileno o etileno que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ .

35 El derivado de espiroaminodihidrotiazina es también, preferiblemente, un compuesto de la fórmula (I), en el que Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfona o un grupo representado por la fórmula  $-NR^Y$  (en la que  $R^Y$  es como se define anteriormente).

El derivado de espiroaminodihidrotiazina es también, preferiblemente, un compuesto de la fórmula (I), en el que L es un grupo representado por la fórmula  $-C(=O)NR^L$  (en la que  $R^L$  es como se define anteriormente).

40 El derivado de espiroaminodihidrotiazina es particularmente de forma preferible un compuesto de la fórmula (I), en el que Y es un átomo de oxígeno y Z es un enlace sencillo; en el que Y es un átomo de oxígeno y Z es un alquileo de C<sub>1-3</sub> que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ ; o en el que Y es un átomo de azufre o una sulfona y Z es un enlace sencillo.

Los compuestos preferibles en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

- 1) (-)-N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 2) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 3) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,
- 4) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 5) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-bromopirimidin-2-carboxamida,
- 6) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-bromopiridin-2-carboxamida,
- 7) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 8) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida,
- 9) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 10) 6-(5-metoxipiridin-3-il)-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina,
- 11) 6-(3,5-diclorofenil)-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina,
- 12) 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina,
- 13) 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina,
- 14) 6-[(2-aminopiridin-3-il)etilil]-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina y
- 15) 7-fluoro-6-(2-fluoropiridin-3-il)-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina.

Los compuestos más preferibles incluyen los siguientes compuestos:

- 1) (-)-N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 2) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 3) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,
- 4) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-bromopirimidin-2-carboxamida,
- 5) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-bromopiridin-2-carboxamida y
- 6) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida.

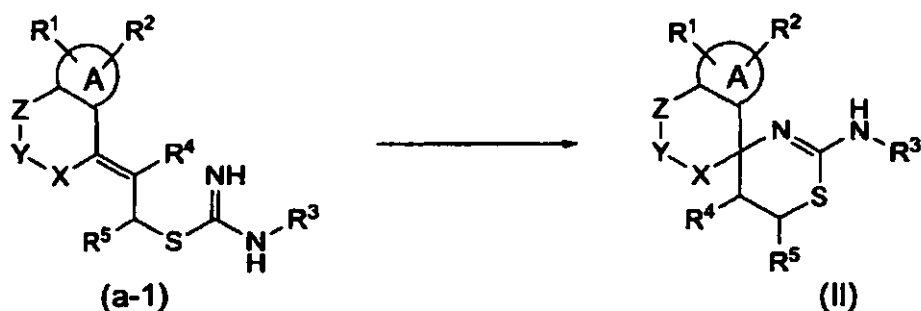
A continuación, se describirán métodos para preparar el compuesto de la fórmula (I) [en lo sucesivo denominado como compuesto (I)]; un compuesto representado por otra fórmula se describe de forma similar] o su sal farmacéuticamente aceptable según la presente invención.

El "grupo saliente" descrito más tarde en el compuesto de la materia prima usado en la preparación del compuesto de la fórmula (I) según la presente invención puede ser cualquier grupo saliente usado para una reacción de sustitución nucleófila. Los ejemplos preferibles del grupo saliente incluyen un átomo de halógeno; un grupo alquilo de C1-6-sulfoniloxi que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$  anteriormente descrito; un grupo alquilo de C1-6-carboniloxi que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$  anteriormente descrito; y un grupo arilsulfoniloxi que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$  anteriormente descrito. Los ejemplos específicos del grupo saliente incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorocarboniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi y un grupo p-toluenosulfoniloxi.

Método 1 de Preparación General:



[Fórmula 3]



En la fórmula, el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X, y Z son como se definen anteriormente.

Esta etapa es un método para obtener un compuesto (II) ciclando un compuesto (a-1) con un ácido.

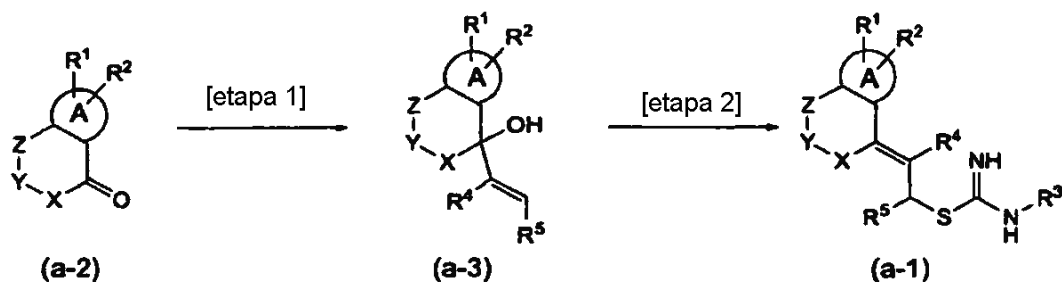
- 5 Esta reacción no está particularmente limitada, en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo que un equivalente a un gran exceso de un ácido apropiado actúe sobre el compuesto (a-1) en presencia o ausencia de un disolvente tal como benceno, tolueno o diclorometano. Adicionalmente, también se puede usar un ácido como disolvente. Los ejemplos del ácido usado incluyen ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y sus mezclas. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y habitualmente es 1 a 72 horas, y preferiblemente 1 a 48 horas. La temperatura de reacción habitualmente es temperatura enfriada con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.
- 10

Método para sintetizar el compuesto (II)

- 15 El compuesto (a-1) usado en el Método 1 de Preparación General se puede sintetizar a partir de un compuesto (a-2) mediante el Método 1 o el Método 2.

Método 1:

[Fórmula 4]



En la fórmula, cada símbolo representa el mismo significado como se describe anteriormente.

- 20 El Método 1 es un método para preparar el compuesto (a-1) a partir del compuesto (a-2) como material de partida en dos etapas. El compuesto (a-2) puede ser un producto comercialmente disponible usado como tal, también se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido, y se puede preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación, dentro de los Ejemplos.

Etap 1:

- 25 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (a-3) mediante reacción de adición de un reactivo de vinil-litio o un reactivo de Grignard vinílico, que está comercialmente disponible, o se puede preparar mediante un método conocido, con el compuesto (a-2). Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9998-9999 y J. Heterocyclic Chem. 1982, 19, 1041-1044. El disolvente usado en la reacción varía según el material de partida y el reactivo usado, y no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción, permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, y sea siempre inerte durante la reacción. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes orgánicos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno y tolueno, y sus disolventes mixtos.
- 30 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y habitualmente es 0,1 a 48 horas, y preferiblemente 0,1 a 12 horas. La temperatura de reacción varía según el material de partida, el reactivo usado, y similar, y se mantiene

preferiblemente baja, por ejemplo a  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura ambiente, para minimizar la formación de un subproducto.

Se pueden lograr resultados favorables tales como un rendimiento mejorado y un tiempo de reacción reducido añadiendo como aditivo, por ejemplo, un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc, o TMEDA (tetrametiletilendiamina) o HMPA (hexametilfosforamida).

5

Etapa 2:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (a-1) haciendo reaccionar el compuesto (a-3) con tiourea o tiourea N-sustituida en presencia de un ácido.

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas, por ejemplo, en Russ. J. Org. Chem., 2006, 42 (1), 42-47.

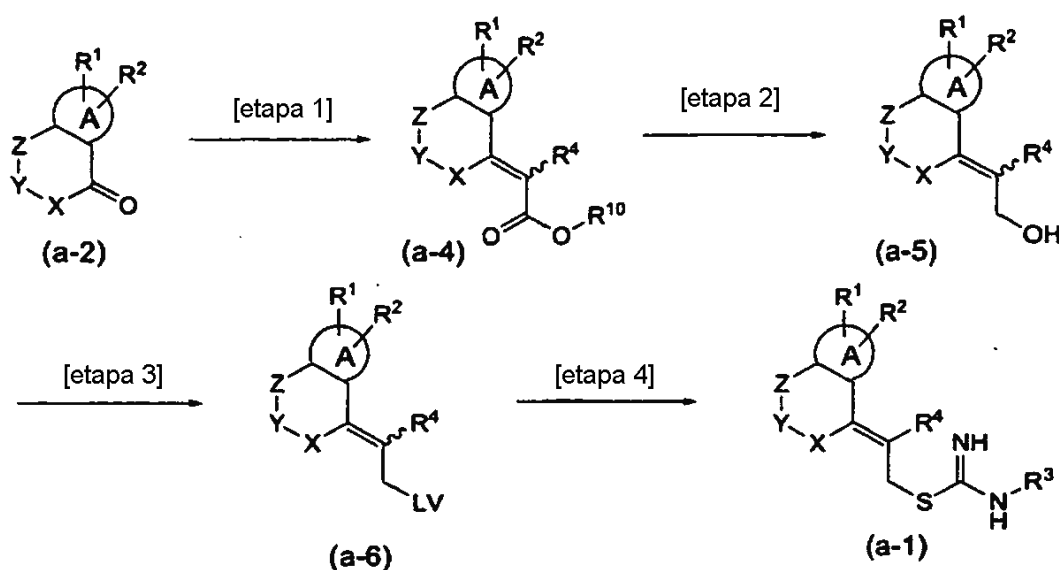
10

Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico y sus mezclas. La reacción se puede llevar a cabo haciendo que uno o más equivalentes de un derivado de tiourea actúen sobre el compuesto (a-3) en ausencia de un disolvente o en un disolvente orgánico tal como tolueno. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y habitualmente es 5 minutos hasta 24 horas, y preferiblemente 5 minutos hasta 12 horas. La temperatura de reacción habitualmente es  $0^{\circ}\text{C}$  hasta  $150^{\circ}\text{C}$ , y más preferiblemente  $0^{\circ}\text{C}$  hasta  $100^{\circ}\text{C}$ .

15

Método 2:

[Fórmula 5]



20 En la fórmula, el Anillo A,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , X, Y y Z son como se definen anteriormente, LV representa un grupo saliente, y  $\text{R}^{10}$  representa un grupo alquilo de C1-6.

El Método 2 es un método para preparar el compuesto (a-1) a partir del compuesto (a-2) como un material de partida en cuatro etapas.

Etapa 1:

25 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (a-4) mediante reacción de adición de un reactivo de Peterson o un reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons con el compuesto (a-2) en las mismas condiciones como en un método conocido.

El reactivo de Peterson o el reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons puede ser un producto comercialmente disponible usado directamente, o se puede preparar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Específicamente, tal reactivo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de trialquilsililacetato de alquilo o un compuesto de fosfonoacetato de trialquilo con un reactivo organometálico comercialmente disponible, por ejemplo, un reactivo de alquil-litio tal como butil-litio, o con un reactivo de alcoxiopotasio o de alcoxisodio tal como terc-butoxipotasio, o con un reactivo de alquilamido de litio correspondiente o reactivo de alquilamido de magnesio mediante intercambio de protón-metal usando magnesio metálico o litio metálico, por ejemplo. El disolvente usado en esta etapa varía según el material de partida y el reactivo usado, y no está particularmente

35

limitado en tanto que no inhiba la reacción, permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, y sea siempre inerte durante la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes orgánicos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, metanol y etanol, y sus disolventes mixtos. El tiempo de reacción no está particularmente limitado y es habitualmente 0,1 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,1 hasta 12 horas. La temperatura de reacción varía según el material de partida, el reactivo usado, y similar, y se mantiene preferiblemente baja, por ejemplo a  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura ambiente, para minimizar la formación de un subproducto.

Etapa 2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto alcohólico (a-5) sometiendo el compuesto de éster (a-4) a reacción de reducción.

Los ejemplos del agente reductor usado en la reacción incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio e hidruro de diisobutilaluminio. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura ambiente. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno y diclorometano.

Etapa 3:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (a-6) convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto (a-5) en un grupo saliente.

Los ejemplos del grupo saliente incluyen los grupos salientes descritos anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en una reacción de convertir un grupo hidroxilo en tal grupo saliente. Cuando el grupo saliente es un átomo de halógeno, por ejemplo, el compuesto (a-6) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (a-5) con, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo o tetrahalogenometano-trifenilfosfina. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, diclorometano y cloroformo. La temperatura de reacción es habitualmente  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente temperatura enfriada con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos hasta 48 horas, y preferiblemente 5 minutos hasta 12 horas.

Cuando el grupo saliente es un grupo alquilo de C1-6-carbonilo, el compuesto (a-6) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (a-5) con, por ejemplo, cloruro de trifluoroacetilo o anhídrido trifluoroacético.

Cuando el grupo saliente es un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo o un grupo arilsulfonilo, el compuesto (a-6) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (a-5) con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o anhídrido trifluorometanosulfónico.

El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción es habitualmente  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura ambiente. Se puede lograr un resultado favorable, tal como un rendimiento mejorado, mediante adición de una base. La base usada no está particularmente limitada en tanto que no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles de la base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, piridina y diisopropilamina.

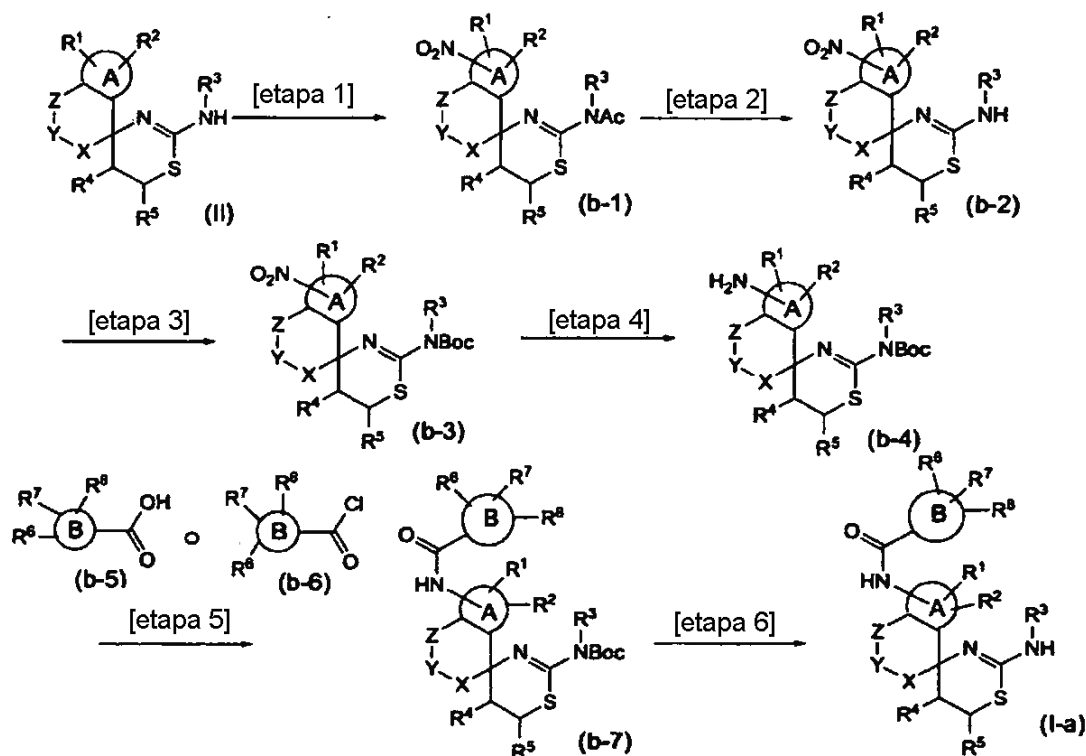
Etapa 4:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (a-1) haciendo reaccionar el compuesto (a-6) con tiourea o tiourea N-sustituida.

Específicamente, esta reacción se puede llevar a cabo haciendo que uno o más equivalentes de tiourea o N-metiltiourea actúen sobre el compuesto (a-6) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, o en un ácido inorgánico tal como, por ejemplo, ácido bromhídrico. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos hasta 24 horas, y preferiblemente 5 minutos hasta 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente  $0^{\circ}\text{C}$  hasta  $150^{\circ}\text{C}$ , y más preferiblemente temperatura ambiente hasta  $100^{\circ}\text{C}$ .

2. Método 2 de Preparación General:

[Fórmula 6]



En la fórmula, el Anillo A, el Anillo B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , X, Y y Z son como se definen anteriormente.

- 5 El Método 2 de Preparación General es un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I) según la presente invención, en el que L es  $-NHCO-$ , a partir del compuesto (II) obtenido en el Método 1 de Preparación General, en seis etapas. El compuesto (II) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 1 de Preparación General anterior, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación, dentro de los Ejemplos. Cada uno de los compuestos (b-5) y (b-6) puede ser un producto comercialmente disponible usado como tal, también se puede preparar a partir de un producto
- 10 comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y se puede preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación, dentro de los Ejemplos.

Etapa 1:

Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (b-1) a partir del compuesto (II). Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el siguiente Método 1 o Método 2 conocido.

- 15 **Método 1:** Método de llevar a cabo simultáneamente las reacciones de acetilación y nitración para el compuesto (II) en el sistema

Esta reacción se puede llevar a cabo mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Los ejemplos de las condiciones usadas en la reacción incluyen ácido nítrico concentrado/anhidrido acético y ácido nítrico fumante/anhidrido acético. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -20°C hasta 50°C, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.

20

**Método 2:** Método para aislar el compuesto acetilado del compuesto (II) y después llevar a cabo la nitración

- Etapa 2-1:** Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto acetílico correspondiente mediante una reacción de acetilación del compuesto (II). La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en la acetilación de un compuesto amínico, tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Segunda Edición", John Wiley & Sons (1991), p. 351-352. Los ejemplos del agente acetilante usado en la reacción incluyen cloruro de acetilo y anhidrido acético. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y habitualmente es -20°C hasta 150°C.
- 25

- Etapa 2-2:** Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (b-1) nitrando el compuesto acetílico sintetizado en la Etapa 2-1 anterior. La reacción de nitración se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en nitración, tales como las condiciones descritas en un documento tal como Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) 4ª ed., vol. 20, editado por The Chemical Society of Japan, p. 394-404 (1992).
- 30

Los ejemplos del agente nitrante usado en la reacción incluyen ácido nítrico concentrado, ácido nítrico concentrado/ácido acético, ácido nítrico concentrado/ácido sulfúrico concentrado, nitrato de potasio/ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico fumante/anhídrido acético. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -20°C hasta 70°C.

5 Etapa 2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (b-2) mediante una reacción de desacetilación del compuesto (b-1). Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en una reacción de desprotección de un grupo acetilo, tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Segunda Edición", John Wiley & Sons (1991), p. 351-352. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico. El disolvente de reacción es metanol, etanol, tolueno, propanol o similar. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -20°C hasta 150°C, y preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Etapa 3:

15 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (b-3) t-butoxicarbonilando el grupo amino del compuesto (b-2).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en la t-butoxicarbonilación de un compuesto amino, tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Segunda Edición", John Wiley & Sons (1991), p. 327-330. El compuesto (b-3) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (b-2) con dicarbonato de di-terc-butilo usando trietilamina como una base en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Etapa 4:

Esta etapa es un método para obtener un compuesto (b-4) reduciendo el compuesto (b-3).

25 Esta reacción se puede llevar a cabo en las condiciones usadas generalmente en una reacción de reducción de un nitrocompuesto. Los ejemplos de la reacción incluyen reducción mediante hidrogenación catalítica usando un catalizador de metal noble tal como níquel Raney, paladio, rutenio, rodio o platino; reducción mediante un metal tal como hierro; y reducción mediante ditionito de sodio. En este caso, es preferible, por ejemplo, la reacción de reducción con hierro en condiciones neutras usando cloruro de amonio.

Etapa 5:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (b-7) a partir del compuesto (b-4).

30 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante un método conocido, tal como (1) un método para condensar directamente el compuesto (b-4) con un compuesto (b-5) usando un agente de condensación (Método (1)), (2) un método para hacer reaccionar un anhídrido de ácido mixto de un compuesto (b-5) con el compuesto (b-4) (Método (2)), (3) un método para hacer reaccionar un éster activo de un compuesto (b-5) con el compuesto (b-4) (Método (3)), o (4) un método para hacer reaccionar un compuesto de cloruro de ácido (b-6) con el compuesto (b-4) (Método (4)).

El compuesto (b-4) usado en estas reacciones puede ser una forma libre o una sal.

Método (1):

El compuesto (b-7) se puede obtener condensando directamente el compuesto (b-4) con el compuesto (b-5) usando un agente de condensación.

40 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante un método conocido. Los ejemplos del agente de condensación incluyen CDI (N,N'-carbonildiimidazol), Bop (hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi(tri(dimetilamino))fosfonio), WSC (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), cianuro de dietilfosforilo, PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio) y EDC.HCl (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida).

45 El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción: Los ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de metilo, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, tolueno y xileno.

Se usa un equivalente a un gran exceso del compuesto (b-5) con respecto al compuesto (b-4). Cuando sea necesario, se puede añadir un equivalente a un gran exceso de una base orgánica tal como trietilamina.

50 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas. La temperatura de reacción varía según la materia prima usada, el disolvente, y similar, y no está

particularmente limitada. Es preferible la temperatura enfriada con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Método (2):

- 5 El compuesto (b-7) se puede obtener convirtiendo el compuesto (b-5) en un anhídrido de ácido mixto y después haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto con el compuesto (b-4). El anhídrido de ácido mixto se puede sintetizar mediante un método conocido. La síntesis se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (b-5) con un cloroformiato, tal como cloroformiato de etilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina. Se usan uno a dos equivalentes del cloroformiato y de la base con respecto al compuesto (b-5). La temperatura de reacción es -30°C hasta la temperatura ambiente, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.
- 10 La etapa de condensación del anhídrido de ácido mixto con el compuesto (b-4) se lleva a cabo haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto con el compuesto (b-4) en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. Se usa un equivalente a un gran exceso del compuesto (b-4) con respecto al anhídrido de ácido mixto. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y habitualmente es 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 12 horas. La temperatura de reacción es -20°C hasta 50°C, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.
- 15

Método (3):

- 20 El compuesto (b-7) se puede obtener convirtiendo el compuesto (b-5) en un éster activo, y haciendo reaccionar después el éster activo con el compuesto (b-4). La etapa para obtener el éster activo se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (b-5) con un reactivo de síntesis de éster activo en un disolvente tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida en presencia de un agente de condensación, tal como, por ejemplo, DCC. Los ejemplos del reactivo de síntesis del éster activo incluyen N-hidroxisuccinimida. Se usa 1 a 1,5 equivalentes del reactivo de síntesis de éster activo y del agente de condensación con respecto al compuesto (b-5). El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas.
- 25 La temperatura de reacción es -20°C hasta 50°C, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.
- La etapa de condensación del éster activo con el compuesto (b-4) se lleva a cabo haciendo reaccionar el éster activo con el compuesto (b-4) en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano o N,N'-dimetilformamida. Se usa un equivalente a un gran exceso del compuesto (b-4) con respecto al éster activo. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas. La temperatura de reacción es -20°C hasta 50°C, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.
- 30

Método (4):

- La reacción de acilación para obtener el compuesto (b-7) a partir del compuesto (b-4) y el compuesto (b-6) se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las condiciones conocidas usadas generalmente.
- 35 Los ejemplos de la base usada en la reacción incluyen trietilamina, piridina, carbonato de potasio y diisopropilamina. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, éter, tolueno y diclorometano.
- 40

Etapa 6:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I-a) mediante reacción de desprotección del grupo t-butoxicarbonilo del compuesto (b-7).

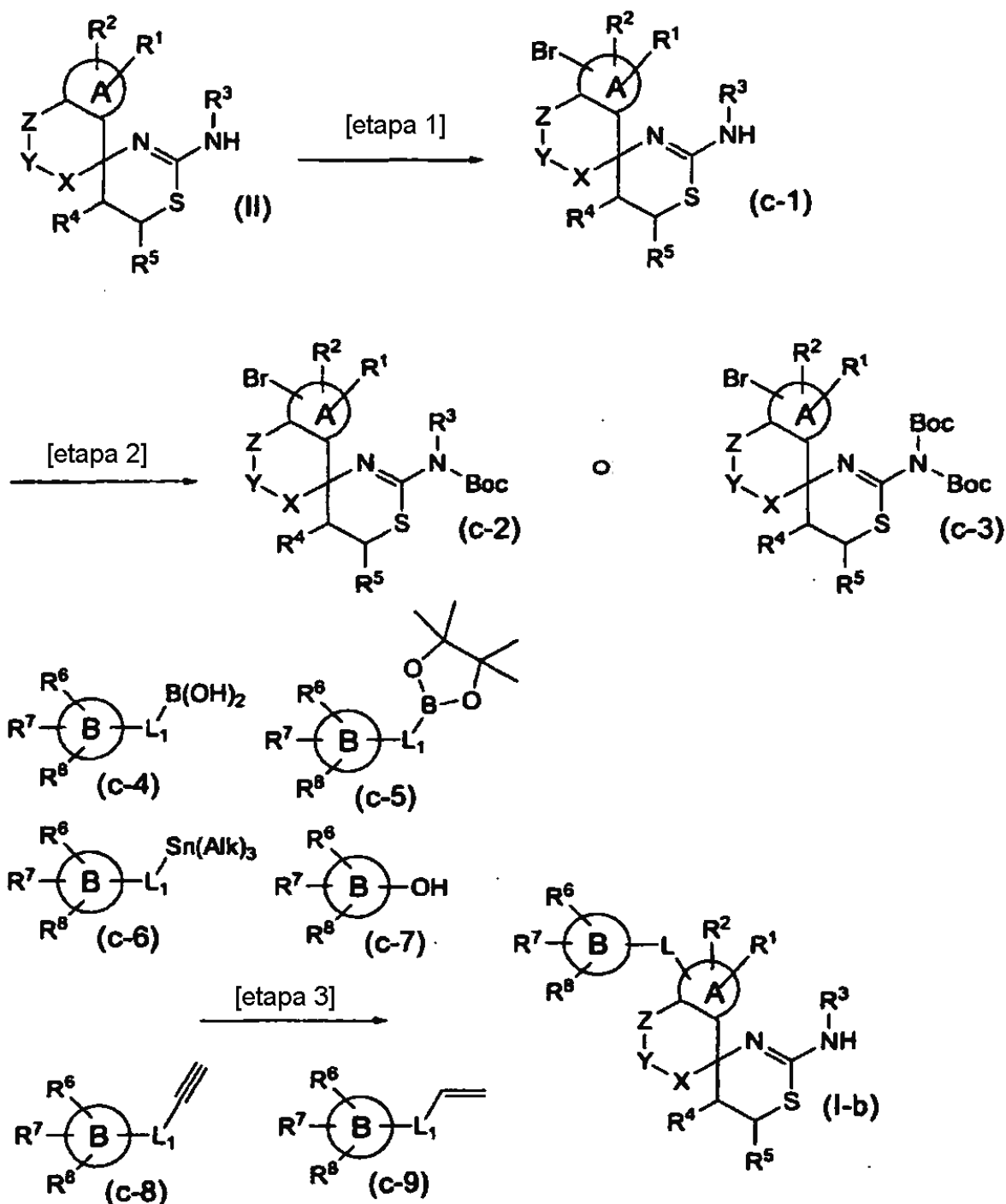
- 45 La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en una reacción de desprotección de un grupo t-butoxicarbonilo, tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Segunda Edición", John Wiley & Sons (1991), p. 327-330. El compuesto (I-a) se puede obtener haciendo reaccionar ácido trifluoroacético con el compuesto (b-7) en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano.

- 50 El compuesto de la fórmula general (I) según la presente invención, en la que L es -C(=O)NR<sup>L</sup>- (en la que R<sup>L</sup> es un grupo alquilo de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ ), se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto así obtenido de la fórmula general (I) según la presente invención, en la que L es -C(=O)NH-, con un haluro de alquilo de C1-6 correspondiente mediante un método habitual.

5 Cuando R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno en la fórmula general (I), el compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en la que R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo alquilo de C1-6-carbonilo que puede tener un sustituyente seleccionado del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo arilo de C6-10-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo arilo de C6-10-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo carbocíclico de C3-10 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-a) obtenido en el  
10 Método 2 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C1-6, un haluro de alquilo de C1-6-carbonilo, un haluro de arilo de C6-10-carbonilo, un haluro de alquilo de C1-6-sulfonilo, un haluro de arilo de C6-10-sulfonilo, un haluro carbocíclico de C3-10 o un haluro heterocíclico de 5 a 10 miembros.

3. Método 3 de Preparación General:

[Fórmula 7]



En la fórmula, L<sub>1</sub> representa un enlace sencillo o un grupo alquileo de C1-6 en los compuestos (c-4), (c-5) y (c-6), y representa un enlace sencillo o un grupo alquileo de C1-4 en los compuestos (c-8) y (c-9), L representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo alquileo de C1-6, un grupo alqueniilo de C2-6 o un grupo alquiniilo de C2-6, y el Anillo A, el Anillo B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, X, Y y Z son como se definen anteriormente.

El Método 3 de Preparación General es un método para preparar el compuesto (I-b) de la fórmula general (I), en la que L es un enlace sencillo, un doble enlace o un triple enlace, a partir del compuesto (II) en tres etapas.

El compuesto (II) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 1 de Preparación General anterior, y se puede preparar también mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación, dentro de los Ejemplos. Cada uno de los compuestos (c-4), (c-5), (c-6), (c-7) y (c-8) puede ser un



producto comercialmente disponible usado como tal, también se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido, y se puede preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación, dentro de los Ejemplos.

#### Etapa 1:

- 5 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (c-1) mediante una reacción de bromación del compuesto (II) en el sistema. Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el mismo método como se describe en un documento tal como, por ejemplo, Holmberg, P.; Tedenborg, P.; Rosqvist, S.; Hohansson, A. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 15 (3), 747-750 (2005). Los ejemplos de las condiciones usadas en la reacción incluyen bromo/ácido acético, bromo/carbonato de sodio/hexano y N-bromosuccinimida/cloruro de metileno. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -20°C hasta 50°C, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.

#### Etapa 2:

- 15 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (c-2), o un compuesto (c-3) cuando R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, terc-butoxicarbonilando el compuesto (c-1). En esta reacción, el compuesto (c-2) o (c-3) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (c-1) con dicarbonato de di-terc-butilo en las condiciones usadas generalmente en la t-butoxicarbonilación de un compuesto amídico, por ejemplo usando 4-dimetilaminopiridina como una base en un disolvente tal como THF.

- 20 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes orgánicos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, DMF y acetonitrilo, y sus disolventes mixtos. Ejemplos de la base usada incluyen trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, DBU y sus mezclas. Se usa una cantidad catalítica a un exceso de, y más preferiblemente 0,1 a 5 equivalentes de la base con respecto al compuesto (c-1). Se usan dos equivalentes a un exceso de, y más preferiblemente 2 hasta 10 equivalentes de dicarbonato de di-terc-butilo con respecto al compuesto (c-1). El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y habitualmente es 5 minutos hasta 24 horas, y preferiblemente 5 minutos hasta 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente -20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y más preferiblemente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

#### Etapa 3:

- 30 Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I-b) con el grupo t-butoxicarbonilo desprotegido mediante una reacción de acoplamiento del compuesto (c-2) o (c-3) con un compuesto (c-4), (c-5), (c-6), (c-7), (c-8) o (c-9) usando un metal de transición. Esta reacción se puede llevar a cabo en las condiciones usadas habitualmente en una reacción de acoplamiento usando un metal de transición (tal como reacción de Suzuki-Miyaura, reacción de Stille, reacción de Sonogashira, reacción de Heck o un método descrito en Buckwald, S. L. et al., *J Am Chem Soc* (1999) 121 (18), 4369-4378).

- 35 El catalizador organometálico usado en esta reacción no está particularmente limitado. Los ejemplos preferibles del catalizador organometálico incluyen catalizadores de metales tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), bis(terc-butilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II), y mezclas de estos catalizadores metálicos. La cantidad del catalizador organometálico usado es de alrededor de 0:001 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. La cantidad del compuesto (c-4), (c-5), (c-6), (c-7) (c-8) usado no está particularmente limitada, y es habitualmente 1 a 6 equivalentes con respecto al compuesto (c-2) o (c-3). El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente, por ejemplo, temperatura enfriada con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas.

- 45 Un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, se puede lograr llevando a cabo esta reacción en presencia de una base o una sal. Tal base o sal no está particularmente limitada. Los ejemplos preferibles de la base o de la sal incluyen bases o sales tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de bario, carbonato de cesio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio y sus disoluciones, y trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, cloruro de litio y yoduro de cobre (I).

En la Etapa 3, cuando R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno en el compuesto (c-1), el compuesto (I-b) se puede sintetizar mediante una reacción de acoplamiento del compuesto (c-1) con el compuesto (c-7) sin protección del grupo amino con un grupo t-butoxicarbonilo o similar.

- 55 Cuando R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno en la fórmula general (I), el compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que R<sup>3</sup> es un grupo alquilo de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo alquilo de C1-6-carbonilo que puede tener un sustituyente seleccionado del Grupo

Sustituyente  $\alpha$ , un grupo arilo de C6-10-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo arilo de C6-10-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , un grupo carbocíclico de C3-10 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$  o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-b) obtenido en el Método 3 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C1-6, un haluro de alquilo de C1-6-carbonilo, un haluro de arilo de C6-10-carbonilo, un haluro de alquilo de C1-6-sulfonilo, un haluro de arilo de C6-10-sulfonilo, un haluro carbocíclico de C3-10 o un haluro heterocíclico de 5 a 10 miembros.

El compuesto (I-b) obtenido en el Método 3 de Preparación General, en el que L es un grupo alquilenilo de C1-6, se puede preparar generando el compuesto (I-b), en el que L es un grupo alquilenilo de C2-6 o un grupo alquilenilo de C2-6, mediante reacción de acoplamiento del compuesto (c-2) o (c-3) con el compuesto (c-8) o (c-9) usando un metal transición, y después sometiendo el compuesto a reacción en las condiciones usadas habitualmente en una reacción de reducción, por ejemplo usando un catalizador tal como paladio.

Cuando sea necesario el compuesto de la fórmula (I) según la presente invención obtenido de esta manera se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable mediante un método convencional. La sal se puede preparar mediante un método en el que se combinan apropiadamente métodos usados típicamente en el campo de la química sintética orgánica, y similares. Los ejemplos específicos del método incluyen valoración por neutralización de una disolución libre del compuesto de la presente invención con una disolución ácida. Cuando sea necesario, el compuesto de la fórmula (I) según la presente invención se puede convertir en un solvato sometiendo el compuesto a una reacción de formación de solvato conocida por se.

El derivado de espiroaminodihidrotiazina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención tiene un efecto inhibidor de la producción de A $\beta$  extremadamente excelente o un efecto inhibidor de BACE1, y es extremadamente útil como agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A $\beta$  y tipificada por demencia de tipo Alzheimer.

El derivado de espiroaminodihidrotiazina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención se puede formular mediante un método convencional. Los ejemplos preferibles de la forma de dosificación incluyen comprimidos, comprimidos revestidos tales como comprimidos de película y comprimidos revestidos con azúcar, gránulos finos, gránulos, polvos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyecciones, ungüentos, colirios, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas y lociones.

Estas preparaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, pueden contener generalmente 0,01 a 100% en peso, y preferiblemente 0,1 a 100% en peso del derivado de espiroaminodihidrotiazina o su sal farmacéuticamente aceptable según la presente invención como un ingrediente activo.

El ingrediente activo se formula mezclando ingredientes usados generalmente como materiales para una preparación farmacéutica y añadiendo un excipiente, un agente disgregante, un aglutinante, un lubricante, un colorante y un corrector usado típicamente, y añadiendo un estabilizante, un emulsionante, un absorbente, un tensioactivo, un ajustador del pH, un conservante y un antioxidante cuando sea necesario, por ejemplo, usando un método convencional. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de haba de soja, sebo de vacuno y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y alcohol behénico; una resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como éster de ácido graso con polioxietileno, éster de ácido graso con sorbitán, éster de ácido graso con glicerol, éster de ácido graso con polioxietilensorbitán, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, y un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, poliácido acrílico, un polímero carboxivinílico; polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polihidroxilados tales como glicerol, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de aluminio y magnesio y silicato de aluminio; y agua pura. Los ejemplos del excipiente usado incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio. Los ejemplos del aglutinante usado incluyen polialcohol vinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, un copolímero de bloques de polipropilenglicol polioxietileno, y meglumina. Los ejemplos del agente disgregante usado incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa cálcica. Los ejemplos del lubricante usado incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, y aceite vegetal hidrogenado. Los ejemplos del colorante usado incluyen aquellos que se permiten añadir a sustancias farmacéuticas. Los ejemplos del corrector usado incluyen polvo de cacao, mentol, empasmo, aceite de menta, borneol y polvo de canela. Obviamente, los ingredientes no están limitados a los ingredientes aditivos anteriores.

Por ejemplo, una preparación oral se prepara añadiendo el derivado de espiroaminodihidrotiazina o su sal farmacéuticamente aceptable según la presente invención como ingrediente activo, un excipiente y, cuando sea necesario, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un colorante, un corrector, y similar, y conformando entonces la mezcla en polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, o similares, mediante un método convencional. Obviamente, cuando sea necesario, los comprimidos o gránulos se pueden revestir apropiadamente, por ejemplo se pueden revestir con azúcar.

Por ejemplo un jarabe o una preparación para inyección se prepara añadiendo un ajustador del pH, un solubilizante, un agente isotonzante, y similar, y, cuando sea necesario, un agente solubilizante, un estabilizante, y similar, mediante un método convencional. La inyección puede ser una disolución previamente preparada, o puede ser el propio polvo o un polvo que contiene un aditivo adecuado, que se disuelve antes del uso. La inyección puede contener habitualmente 0,01 a 100% en peso, y preferiblemente 0,1 a 100% en peso del ingrediente activo. Además, una preparación líquida para administración oral, tal como una suspensión o un jarabe, puede contener habitualmente 0,01 a 100% en peso, y preferiblemente 0,1 a 100% en peso del ingrediente activo.

Por ejemplo, una preparación externa se puede preparar mediante cualquier método convencional sin limitaciones específicas. Como material base, se puede usar cualquiera de diversos materiales usados habitualmente para una sustancia farmacéutica, un casi fármaco, un cosmético, o similar. Los ejemplos del material base incluyen materiales tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxilados, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla y agua pura. Cuando sea necesario, se puede añadir un ajustador del pH, un antioxidante, un quelante, un conservante y un fungicida, un colorante, un sabor, o similar. Además, cuando sea necesario, se pueden amasar ingredientes tales como un ingrediente que tiene un efecto inductor de la diferenciación, un potenciador del flujo sanguíneo, un bactericida, un antiflogístico, un activador celular, vitamina, aminoácido, un humectante y un agente queratolítico.

La dosis del derivado de espiroaminodihidrotiazina o su sal farmacéuticamente aceptable según la presente invención varía según el grado de síntomas, edad, sexo, peso corporal, modo de administración, tipo de sal y tipo específico de enfermedad, por ejemplo. Típicamente, el ingrediente activo se administra oralmente a un adulto a alrededor de 30  $\mu$ g a 10 g, preferiblemente 100  $\mu$ g a 5 g, y más preferiblemente 100  $\mu$ g a 1 g por día, o se administra a un adulto mediante inyección a alrededor de 30  $\mu$ g a 1 g, preferiblemente 100  $\mu$ g a 500 mg, y más preferiblemente 100  $\mu$ g a 300 mg por día, en una o varias dosis, respectivamente.

El compuesto de la presente invención se puede convertir en una sonda química para capturar una proteína diana en un compuesto de bajo peso molecular bioactivo. Específicamente, el compuesto de la presente invención se puede convertir en una sonda de cromatografía de afinidad, una sonda de fotoafinidad, o similar, introduciendo un grupo marcador, un ligador, o similar, en un resto que difiere del resto estructural esencial para la expresión de actividad del compuesto mediante una técnica descrita en J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, nº 5, 2003, p. 492-498, o en el documento WO 2007/139149, por ejemplo.

Los ejemplos del grupo marcador, del ligador o similar usados para la sonda química incluyen grupos mostrados en el siguiente grupo que consiste de (1) a (5):

(1) grupos marcadores proteicos tales como grupos marcadores de fotoafinidad (tales como un grupo benzóilo, un grupo benzofenona, un grupo azido, un grupo carbonilazido, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo nitro) y grupos de afinidad química (tales como un grupo cetona sustituido en el átomo de carbono  $\alpha$  con un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo éster, un grupo alquiltio, aceptores de Michael tales como cetonas y ésteres  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados, y un grupo oxirano),

(2) ligadores escindibles tales como -S-S-, -O-Si-O-, monosacáridos (tales como un grupo glucosa y un grupo galactosa) y disacáridos (tales como lactosa), y ligadores oligopeptídicos escindibles enzimáticamente,

(3) grupos de etiqueta de pesca tales como biotina y 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo,

(4) marcadores detectables tales como grupos marcadores radioactivos tales como  $^{125}\text{I}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ; grupos marcadores fluorescentes tales como fluoresceína, rodamina, dansilo, umbeliferona, 7-nitrofurazanilo y 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4H-3a,4a-diaza-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; grupos quimioluminiscentes tales como luciferina y luminol; e iones de metales pesados tales como iones de metales lantánidos y iones de radio, y

(5) grupos unidos a soportes de fase sólida tales como perlas de vidrio, lechos de vidrio, placas de microtitulación, perlas de agarosa, lechos de agarosa, perlas de poliestireno, lechos de poliestireno, perlas de nailon y lechos de nailon.

Cuando una sonda se prepara introduciendo un grupo marcador o similar seleccionado del grupo que consiste en (1) a (5) anterior en el compuesto de la presente invención según un método descrito en los documentos anteriores o

similar, la sonda se puede usar como una sonda química para la identificación de proteínas marcadas útiles para investigar, por ejemplo, nuevas dianas farmacéuticas.

[Modo para llevar a cabo la invención]

- 5 La presente invención se describirá más específicamente a continuación con referencia a los Ejemplos de Preparación, Ejemplos y Ejemplo de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no está limitada a ellos. Las abreviaturas usadas en los Ejemplos de Preparación y Ejemplos son abreviaturas convencionales conocidas por una persona experta en la técnica. A continuación se muestran algunas abreviaturas.

THF: Tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

- 10 TFA: Ácido trifluoroacético

EDC.HCl: Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

pTLC: Cromatografía de capa fina preparativa

LC-MS: Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

PyBOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio

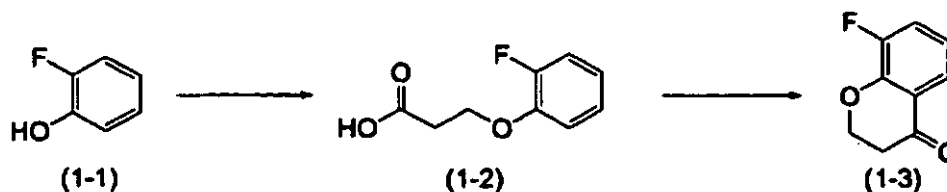
- 15 Los desplazamientos químicos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se registran en unidades  $\delta$  (ppm) con respecto a tetrametilsilano, y las constantes de acoplamiento se registran en Hercios (Hz). Los patrones se designan como s: singlete, d: doblete, t: triplete, br: ancho.

La "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Preparación se refiere típicamente a alrededor de 10°C a alrededor de 35°C. "%" indica % en peso excepto que se especifique de otro modo.

- 20 Ejemplo 1 de Preparación

Síntesis de 8-fluorocroman-4-ona (compuesto 1-3)

[Fórmula 8]



(1) Síntesis de ácido 3-(2-fluorofenoxi)propiónico (compuesto 1-2)

- 25 (1-1) Se añadió una disolución de 2-fluorofenol (compuesto 1-1, 3,0 g) en N,N-dimetilformamida (7,0 ml) a una disolución de hidruro de sodio al 50% (3,22 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, con enfriamiento en un baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió una disolución de ácido 3-bromo-propiónico (4,91 g) en N,N-dimetilformamida (8,0 ml). La mezcla se volvió hasta la temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 24 horas. El pH se ajustó hasta 1 a 2 con ácido clorhídrico 1 N (100 ml) para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó añadiendo un disolvente mixto de 20% de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título (1,53 g).

(1-2) El compuesto del título se sintetizó mediante el siguiente método alternativo.

- 35 Se añadió t-butoxido de potasio (2,42 g) a una disolución del compuesto 1-1 (2,20 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante cinco minutos a la misma temperatura, se añadió beta-propiolactona (2,71 ml). Debido a la generación de calor, la mezcla se movió a un baño de hielo y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Después de agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante cuatro horas, la mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico 1 N para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó añadiendo un disolvente mixto de 20% de acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título (1,44 g).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) (ppm): 2,73 (t, J=6,0 Hz, 2H), 4,24 (t, J=6,0 Hz, 2H), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,09-7,24 (m, 3H), 12,41 (br. s., 1H).

(2) Síntesis del compuesto 1-3

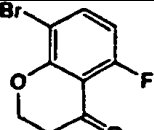
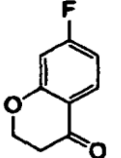
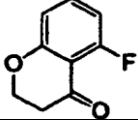
5 Se añadió ácido polifosfórico (7,0 g) al compuesto 1-2 (450 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3,5 horas. La fuente de calor se apagó, y la temperatura se bajó hasta 75°C. En ese momento, se añadió gradualmente hielo machacado a la mezcla de reacción, con agitación vigorosa. Cuando la temperatura se volvió hasta la temperatura ambiente, la disolución de la reacción se añadió a agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante  
10 cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (273 mg).

RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2H), 4,66 (t, J=6,4 Hz, 2H), 6,98 (td, J=4,4, 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,71 (dt, J=1,5, 8,0 Hz, 1H).

Los compuestos descritos en la Tabla 1 se sintetizaron de forma similar. Las fórmulas estructurales y los datos RMN 1H se muestran en la Tabla 1.

15 [Tabla 1]

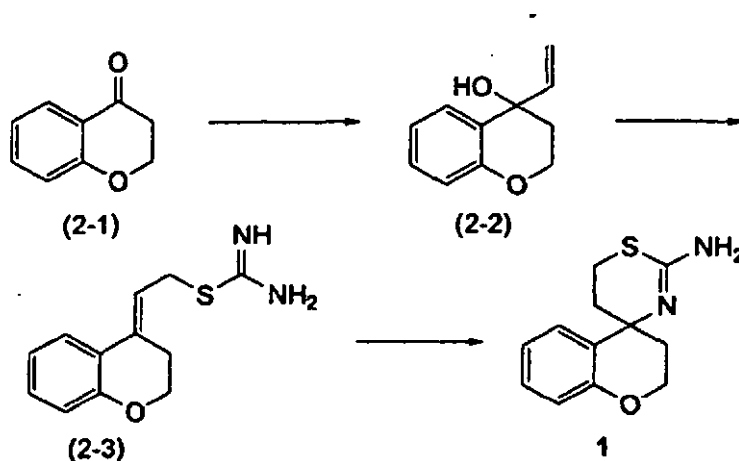
Tabla 1

Fórmula estructural	RMN 1H (400MHz) • (ppm)
	2,84 - 2,89 (m, 2H), 4,63 - 4,71 (m, 2H), 6,67 (dd, J=8,8, 10,2Hz, 1H), 7,68 (dd, J=5,4, 8,8Hz, 1H).
	2,81 (t, J=6,6Hz, 2H), 4,56 (t, J=6,6Hz, 2H), 6,67 (dd, J=2,27, 9,85 Hz, 1 H), 6,75 (td, J=2,27, 8,46 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=6,8, 8,8Hz, 1H).
	2,82 (t, J=6,4Hz, 2H), 4,54 (t, J=6,4Hz, 2H), 6,71 (ddd, J=1,0, 8,3, 10,7, 1 H), 6,80 (dt, J=1,0, 8,6 Hz, 1H), 7,41 (td, J=6,1, 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo 2 de Preparación

Síntesis de 2,3,5',6'-tetrahidroespiro[chromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 1)

20 [Fórmula 9]



(1) Síntesis de 4-vinil-croman-4-ol (compuesto 2-2)

5 Se añadió cloruro de cinc (461 mg) a cloruro de vinilmagnesio (disolución 1,48 M en tetrahidrofurano; 29,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C, seguido de adición gota a gota de una disolución del compuesto 2-1 (5,00 g) en tetrahidrofurano (20,0 ml). La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante cinco horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, se añadió a la mezcla de reacción una disolución de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,37 g).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,99 (ddd, J=2,4, 4,8, 13,6 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 4,26 (ddd, J=4,0, 4,8, 8,8 Hz, 1H), 4,35 (dt, J=2,8, 10,8 Hz, 1H), 5,31 (dd, J=1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, J=1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,01 (dd, 10,6, 16,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,90 (dt, J=1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J=1,6, 7,6, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=1,6, 7,6 Hz, 1H).

### (2) Síntesis de 2-[2-croman-(4E)-ilidenetil]-isotiourea (compuesto 2-3)

15 Se añadió tiourea (2,75 g) a una disolución del compuesto 2-2 (5,30 g) en ácido acético (28,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro horas, la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de un tapón de algodón, y el filtrado se añadió gota a gota a éter (200 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se agitó durante cuatro horas. El sólido se dejó reposar toda la noche. El sólido generado se eliminó mediante un filtro de vidrio, y el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al aceite residual, seguido de neutralización con bicarbonato de sodio acuoso. Después, el sólido blanco generado se recogió mediante un filtro de vidrio y se lavó con agua. El sólido resultante se secó para obtener el compuesto del título (3,10 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,74 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 6,18 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,59 (m, 1H).

### (3) Síntesis del compuesto 1

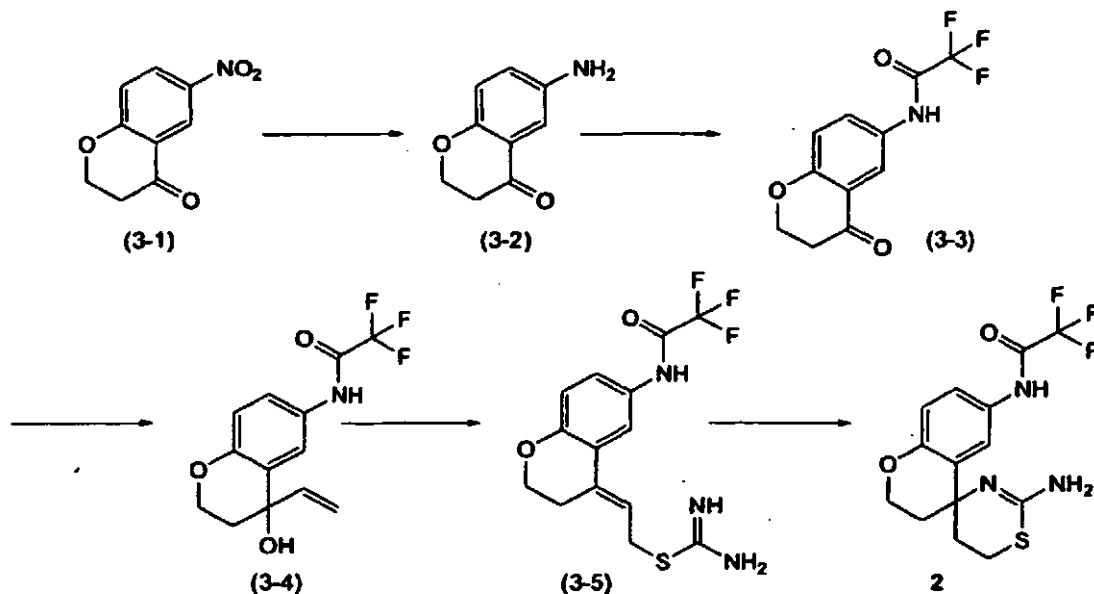
25 Se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (1,00 ml) a una disolución del compuesto 2-3 (1,00 g) en ácido trifluoroacético (5,00 ml) en un baño de hielo. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a bicarbonato de sodio acuoso en un baño de hielo, para neutralizar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (300 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,92 (ddd, J=3,0, 4,8, 14,0 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J=4,0, 6,6, 14,0 Hz, 1H), 2,07 (ddd, J=4,2, 9,6, 14,0 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J=4,2, 10,8, 14,0 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J=4,2, 6,6, 12,8 Hz, 1H), 3,11 (ddd, J=4,0, 9,6, 12,8 Hz, 1H), 4,24 (ddd, J=3,0, 10,8, 11,6 Hz, 1H), 4,33 (ddd, J=4,2, 4,8, 11,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=1,4, 8,1 Hz, 1H), 6,89 (dt, J=1,4, 7,2 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J=1,6, 7,2, 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=1,6, 7,6 Hz, 1H).

### 35 Ejemplo 3 de Preparación

Síntesis de N-(2'-amino(6-nitro-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)trifluoroacetamida (compuesto 2)

[Fórmula 10]



## (1) Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-(4-oxocroman-6-il)acetamida (compuesto 3-3)

5 El compuesto 3-1 (1,0 g) se disolvió en acetona (50 ml). Se añadió dicloruro de estaño dihidratado (3,66 g), y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Después de confirmar la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloruro de metileno. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice. El producto resultante

10 (464 mg) se disolvió en cloruro de metileno (14 ml). Se le añadieron trietilamina (0,57 ml) y anhídrido trifluoroacético (0,57 ml) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió trietilamina (0,595 ml), y la mezcla se agitó posteriormente en un baño de hielo durante 40 minutos. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, se añadió a la mezcla de reacción una disolución de cloruro de amonio para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido amarillo pálido generado evaporando el disolvente a presión reducida se recogió mediante un embudo Kiriyaama. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (644 mg).

20 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 2,82 (t, J=6,5 Hz, 2H), 4,55 (t, J=6,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=9,0, 2,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J=2,8 Hz, 1H), 11,30 (s, 1H)

## (2) Síntesis de N-{4-[2-carbamimidoidsulfanil-etil-(E)-iden]-croman-6-il}2,2,2-trifluoroacetamida (compuesto 3-5)

25 Una disolución del compuesto 3-3 (150 mg) en tetrahidrofurano (10,0 ml) se enfrió hasta -78°C, y se añadió gota a gota cloruro de vinilmagnesio (disolución 1,6 M en tetrahidrofurano; 1,09 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y después se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, se añadió a la mezcla de reacción una disolución de cloruro de amonio para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante 3-4 (178 mg) se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 Se añadió tiourea (66 mg) a una disolución del compuesto 3-4 (178 mg) en ácido acético (2,0 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante cinco horas y después se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después se añadió acetato de etilo al aceite residual, seguido de neutralización con bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron al residuo acetato de etilo y éter dietílico. El sólido amarillo pálido generado se recogió mediante un embudo Kiriyaama y se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y éter dietílico. El sólido resultante se secó para obtener el compuesto del título (26 mg).

35

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm): 2,74 (m, 2H), 4,11 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 4,18 (m, , 2H), 6,07 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J=2,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H)

(3) Síntesis del compuesto 2

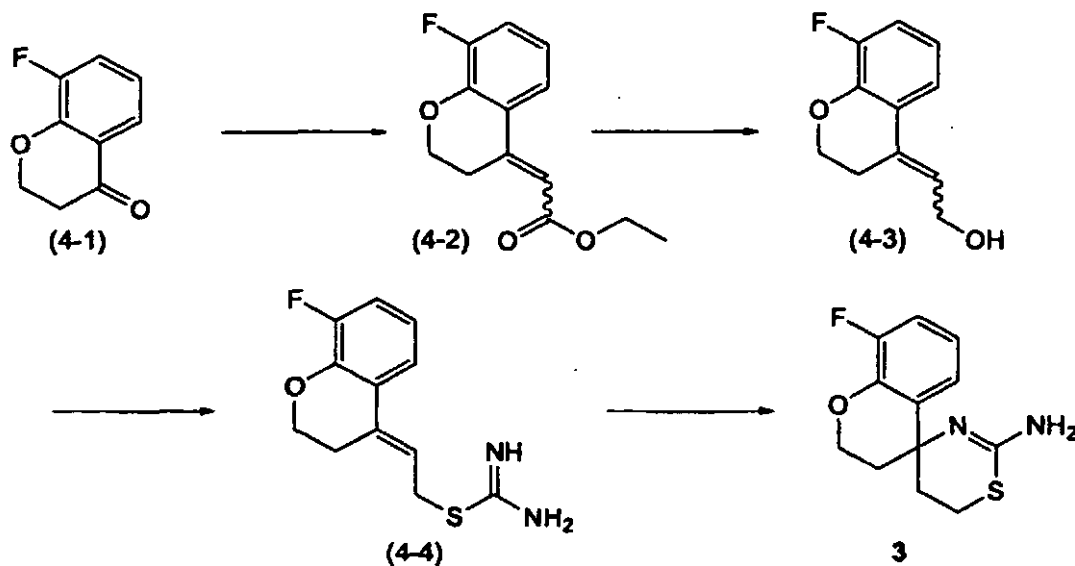
5 Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,0459 ml) a una disolución del compuesto (3-5) (25,0 mg) en ácido trifluoroacético (0,459 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se neutralizó añadiéndola a bicarbonato de sodio acuoso enfriado en un baño de hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se  
10 cristalizó en una disolución de cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (6,6 mg).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2,07-2,14 (m, 1H), 2,26 (ddd,  $J=3,9, 7,9, 14,4$  Hz, 1H), 2,42-2,53 (m, 2H), 3,14-3,29 (m, 2H), 4,23-4,32 (m, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 6,87 (d,  $J=8,9$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J=8,9, 2,6$  Hz, 1H).

Ejemplo 4 de Preparación

15 Síntesis de 8-fluoro-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 3)

[Fórmula 11]



(1) Síntesis de (8-fluorocroman-4-iliden)acetato de etilo (compuesto 4-2)

20 Se añadió una disolución de N-butil-litio en hexano (1,6 N, 1,88 ml) a una disolución de diciclohexilamina (545,7 mg) en tetrahydrofurano (13,0 ml), enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  en un baño de hielo seco-acetona. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió una disolución de (trimetilsilil)acetato de etilo (482,3 mg) en tetrahydrofurano (2,5 ml). Después de agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 minutos, se añadió una disolución del compuesto 4-1 (250,0 mg) en tetrahydrofurano (2,5 ml). La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante una hora, y después se volvió hasta la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante tres horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se añadió a salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (162 mg).  
25

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 1,29 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 2,67 (td,  $J=1,3, 5,9$  Hz, 2H), 4,22 (q,  $J=7,1$  Hz, 2H), 4,44-4,49 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,78 (td,  $J=5,1, 8,1$  Hz, 1H), 7,06 (ddd,  $J=1,5, 8,1, 10,9$  Hz, 1H), 7,57 (dt,  $J=1,5, 8,1$  Hz, 1H).

(2) Síntesis de (8-fluorocroman-4-iliden)etanol (compuesto 4-3)

35 Una disolución del compuesto 4-2 (162 mg) en éter dietílico (4,0 ml) se añadió gota a gota durante dos minutos a una disolución de hidruro de litio y aluminio (52,1 mg) en éter dietílico (8,0 ml), enfriado en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a la misma temperatura durante dos horas, se añadió lentamente acetato



de etilo a la mezcla de reacción. Después, se añadió agua, y la mezcla se agitó durante una hora. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,61-2,65 (m, 2H), 4,43 (brt, J=5,2 Hz, 2H), 4,52 (d, J=6,4 Hz, 2H), 5,65 (t, J=6,4 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,94 (brd, J=7,6 Hz, 1H), 7,02 (brt, J=9,5 Hz, 1H).

(3) Síntesis del compuesto 3

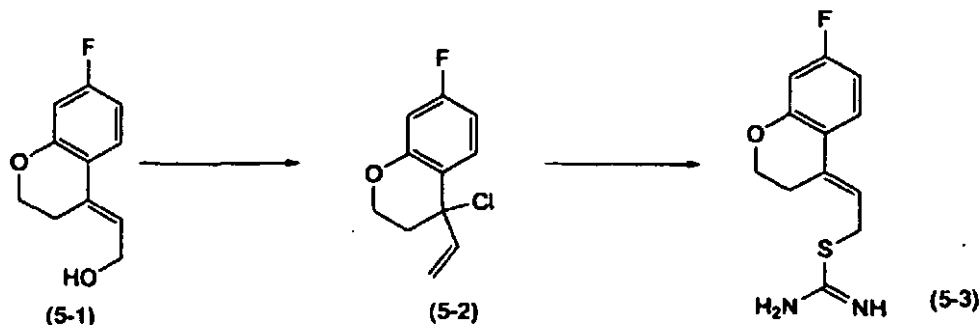
Se añadió tiourea (7,7 mg) a una disolución del compuesto 4-3 (19,6 mg) en bromuro de hidrógeno al 48% (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante dos horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se neutralizó añadiéndola a bicarbonato de sodio acuoso enfriado en un baño de hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido trifluoroacético (0,49 ml), y después se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas y después se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se neutralizó añadiéndola a bicarbonato de sodio acuoso enfriado en un baño de hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (58,5 mg).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1,93-2,01 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,28 (ddd, J=4,2, 10,5, 14,2 Hz, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 4,32 (td, J=2,9, 11,0 Hz, 1H), 4,45 (td, J=4,5, 11,0 Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H).

Ejemplo 5 de Preparación

Síntesis de N-{4-[7-fluorocroman-(4E)-iliden]etil}isotiourea (compuesto 5-3)

- 25 [Fórmula 12]



(1) Síntesis de 4-cloro-7-fluoro-4-vinilcromano (compuesto 5-2)

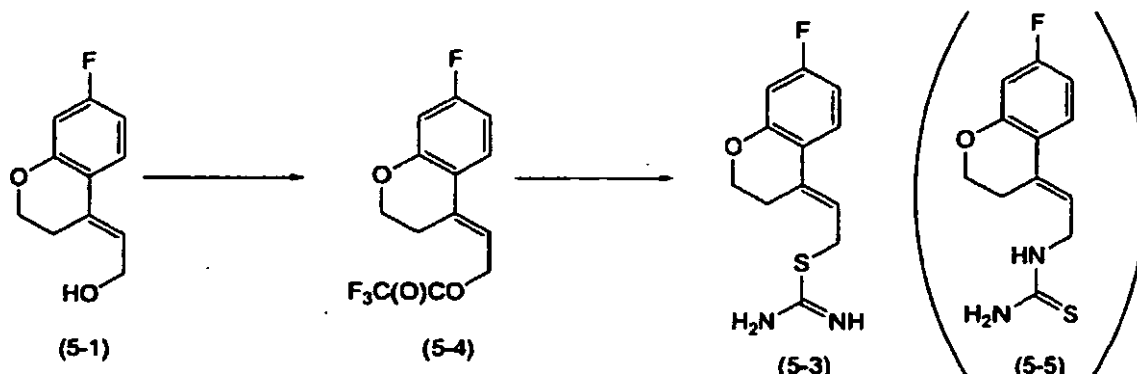
Se añadió trietilamina (0,19 ml) a una disolución del compuesto 5-1 sintetizado a partir de 7-fluorocroman-4-ona según el Ejemplo 4 (200 mg) en tetrahidrofurano (3,0 ml), enfriada en un baño de hielo. Una disolución de cloruro de metanosulfonilo (177 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió gota a gota a la misma temperatura, seguido de agitación durante 1,5 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (214 mg), que se usó para la siguiente reacción como un producto bruto.

(2) Síntesis de 2-{2-[7-fluorocroman-(4E)-iliden]etil}-isotiourea (compuesto 5-3)

(2-1) El compuesto 5-2 (214 mg) se disolvió en etanol (6,0 ml). Se añadió tiourea (153 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante LCMS para obtener el compuesto del título (33 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,74 (m, 2H), 4,05 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,20 (t, J=5,8 Hz, 2H), 6,13 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=2,7, 10,3 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J=2,7, 8,6, 9,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=6,7, 8,9 Hz, 1H).

(2-2) El compuesto 5-3 también se puede sintetizar mediante el siguiente método alternativo.

[Fórmula 13]



(2) síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(7-fluorocroman-4-iliden)etilo (compuesto 5-4)

5 Se añadió trietilamina (1,15 ml) a una disolución del compuesto 5-1 (1,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml), enfiada en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución de anhídrido trifluoroacético (1,62 g) en tetrahidrofurano (2,5 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,42 g), que se usó para la siguiente reacción sin purificación.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,64 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 5,15 (d, J=7,1 Hz, 2H), 5,55 (t, J=7,1 Hz, 1H), 5,60 (dd, J=2, 7, 10,1 Hz, 1H), 6,66 (ddd, J=2,6, 8,3, 8,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=6,4, 8,7 Hz, 1H).

(4) Síntesis del compuesto 5-3

15 El compuesto 5-4 (1,41 g) se disolvió en etanol (20 ml). Se añadió tiourea (0,92 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante LCMS para obtener el compuesto 5-3 como una mezcla con el compuesto 5-5 (9:1) (0,96 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,74 (m, 2H), 4,05 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,20 (t, J=5,8 Hz, 2H), 6,13 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=2,7, 10,3 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J=2,7, 8,6, 9,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=6,7, 8,9 Hz, 1H).

20 Los compuestos descritos en la Tabla 2 se sintetizaron mediante el mismo método como se describe en los Ejemplos 2 a 4 de Preparación. Las fórmulas estructurales y los datos RMN <sup>1</sup>H se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Tabla 2

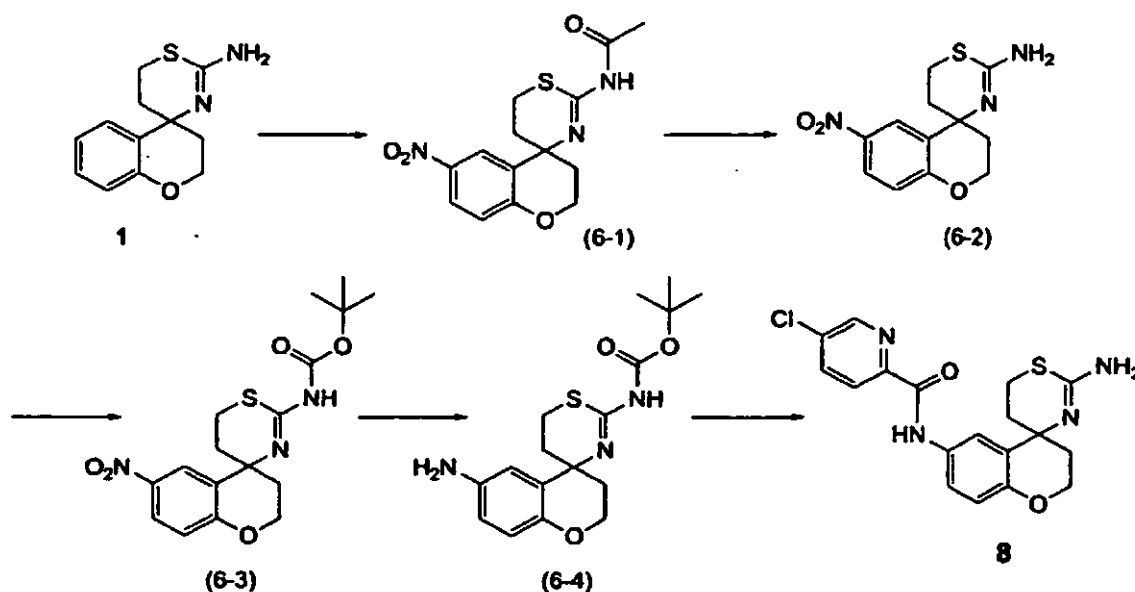
Compuesto nº	Fórmula estructural	RMN <sup>1</sup> H (400MHz) • (ppm)
4		2,07 - 2,16 (m, 1H), 2,17 - 2,25 (m, 1H), 2,43 - 2,52 (m, 1H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 3,09 - 3,17 (m, 1H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 4,34 (ddd, J=2,9, 8,3, 11,7Hz, 1H), 4,47 (ddd, J=3,3, 7,2, 11,7Hz, 1H), 6,63 (dd, J=8,8, 11,0Hz, 1H) 7,47 (dd, J=5,7, 8,8Hz, 1H)
5		1,83 - 1,89 (m, 1H), 1,91 - 2,02 (m, 2H), 2,16 (ddd, J=14,1, 10,3, 4,2 Hz, 1H), 2,95 - 3,02 (m, 1H), 3,04 - 3,12 (m, 1H), 4,11 - 4,18 (m, 1H), 4,22 - 4,28 (m, 1H), 6,67 - 6,71 (m, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 2H).

Compuesto nº	Fórmula estructural	RMN 1H (400MHz) • (ppm)
6		2,21 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,20 (dt, J=4,7, 13,4Hz, 1H), 3,33-3,44 (m, 1H), 4,20-4,36 (m, 2H), 6,76 (dd, J=2,7, 10,6Hz, 1H), 6,86 (ddd, J=2,7, 8,6, 8,8Hz, 1H), 7,41 (dd, J=7,6, 8,8Hz, 1H).
7		2,16 (m, 3H), 2,61 (tt, J=3,3, 14,9Hz, 1H), 3,20 (tt, J=7,9, 13,4Hz, 1H), 3,44 (t, J=12,9Hz, 1H), 4,24 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,85 (ddd, J=1,0, 8,3, 11,5Hz, 1H), 7,33 (m, 1H).

## Ejemplo 1

Síntesis de (±)-N-[2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il]-5-cloropiridin-2-carboxamida (compuesto 8)

5 [Fórmula 14]



(1-1) 6-Nitro-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 6-2)

Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (densidad aparente: 1,53, 49,5  $\mu$ l) a una disolución del compuesto 1 (280 mg) en anhídrido acético (10,0 ml) en un baño de hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora, y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. Se añadió anhídrido acético (10,0 ml) a la disolución de la reacción, seguido de adición de ácido nítrico fumante (densidad aparente: 1,53, 400  $\mu$ l). Después de confirmar la terminación de la reacción, la disolución de la reacción se diluyó con éter, y se añadió bicarbonato de sodio acuoso, seguido de agitación durante una hora. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto 6-1 como una mezcla con un nitrocompuesto 8 (360 mg).

Se añadieron etanol (10,0 ml) y ácido sulfúrico concentrado (330  $\mu$ l) a la mezcla del nitrocompuesto resultante (330 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante ocho horas. Después de confirmar la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (82,0 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,02 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 6,89 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

5 (1-2) El compuesto 6-1 también se puede sintetizar mediante el siguiente método alternativo.

Se añadió anhídrido acético (0,886 ml) a una disolución del compuesto 1 (1,1 g) en piridina (6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en hielo-bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener un compuesto N-acetílico del compuesto 1 (N-(2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)acetamida) (1,1 g).

Se añadió ácido nítrico (densidad aparente: 1,42, 1,0 ml) a una disolución del compuesto N-acetílico obtenido como se describe anteriormente (1,3 g) en ácido acético (0,2 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Se añadió ácido nítrico (3,0 ml) a la disolución a 50°C, y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Se añadió ácido nítrico adicional (2,0 ml) a 50°C, y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se añadió lentamente a hielo-bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto 6-1 (0,93 g) como una mezcla con un nitrocompuesto 8.

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,00-2,40 (m, 4H), 2,03 (s, 3H, isómero 8), 2,06 (s, 3H, isómero 6), 2,95-3,10 (m, 2H), 4,13-4,60 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H, isómero 6), 6,99 (t, J=8,0 Hz, 1H, isómero 8), 7,36 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H, isómero 8), 7,74 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H, isómero 8), 8,03-8,10 (m, 2H, isómero 6).

(2) (6-Nitro-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)carbamato de t-butilo (compuesto 6-3)

25 El compuesto 6-2 (82,0 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5,00 ml), y se añadió trietilamina (631 μl). Después, se añadió dicarbonato de di-t-butilo (192 mg) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. Después de confirmar la terminación de la reacción, la disolución de la reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (110 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,48 (s, 9H), 2,00-2,30 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 6,93 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=2,8, 9,2 Hz, 1H), 8,14 (m, 1H).

30 (3-1) (±)-(6-Amino-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)carbamato de t-butilo (compuesto 6-4)

35 El compuesto 6-3 (110 mg) se disolvió en etanol (20,0 ml), y se añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución de ditionito de sodio (253 mg) en agua. Posteriormente se añadió a la disolución de la reacción una disolución de ditionito de sodio (253 mg) en agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió N,N-dimetilformamida (20,0 ml). Después de confirmar la terminación de la reacción, el exceso de etanol se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (10,0 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,46 (s, 9H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (ddd, J=4,0, 6,4, 14,0 Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,38 (ddd, J=4,0, 10,0, 14,0 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,68 (m, 1H).

(3-2) El compuesto 6-4 también se puede sintetizar mediante el siguiente método alternativo.

45 Se añadió hierro (1,05 g) a una disolución del compuesto 6-3 (510 mg) en etanol (18 ml)-cloruro de amonio acuoso (1,8 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 87°C durante 0,5 horas. La disolución de la reacción se volvió hasta la temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,40 g).

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,46 (s, 9H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (ddd, J=4,0, 6,4, 14,0 Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,38 (ddd, J=4,0, 10,0, 14,0 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,68 (m, 1H).

(4) Síntesis del compuesto 8

Se añadió tolueno (3,00 ml) a ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (5,86 mg) para formar una suspensión. Después de añadir una gota de N,N-dimetilformamida, se añadió cloruro de tionilo (1,00 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 120°C y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener cloruro del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico. El cloruro de

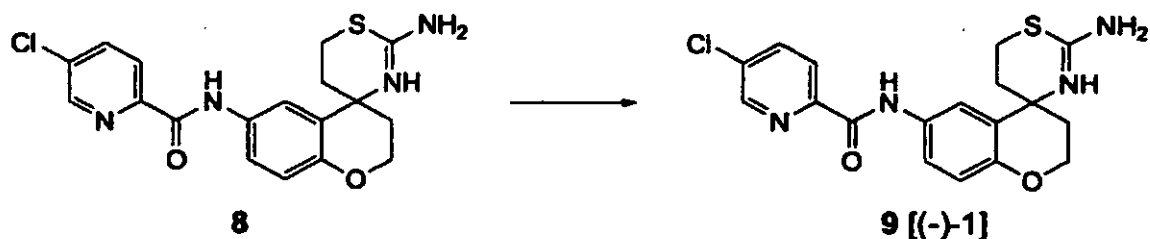
ácido resultante se suspendió en tetrahidrofurano (1,00 ml), y la suspensión se añadió gota a gota a una disolución del compuesto 6-4 (10,0 mg) en tetrahidrofurano (2,00 ml) en un baño de hielo. Después de añadir piridina (11,3 µl) gota a gota a la misma temperatura, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de confirmar la terminación de la reacción, se añadió bicarbonato de sodio acuoso para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (2,00 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,40 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas. Después de confirmar la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,8 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,95 (ddd, J=2,8, 5,2, 14,0 Hz, 1H), 2,02 (ddd, J=4,4, 6,2, 14,0 Hz, 1H), 2,11 (ddd, J=4,4, 9,6, 14,0 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J=4,0, 10,0, 14,0 Hz, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 4,24 (dt, J=2,8, 11,2 Hz, 1H), 4,34 (dt, J=4,8, 10,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=0,8, 2,0 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H).

### Ejemplo 2

Síntesis de (-)-N-[2'-amino-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il]-5-cloropiridin-2-carboxamida (compuesto 9)

[Fórmula 15]



El compuesto 8 (6 mg) se separó mediante CHIRALPAK™ OD-H fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 20 ml/min.). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 22,5 a 25,0 minutos y después se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,0 mg; >99% ee).

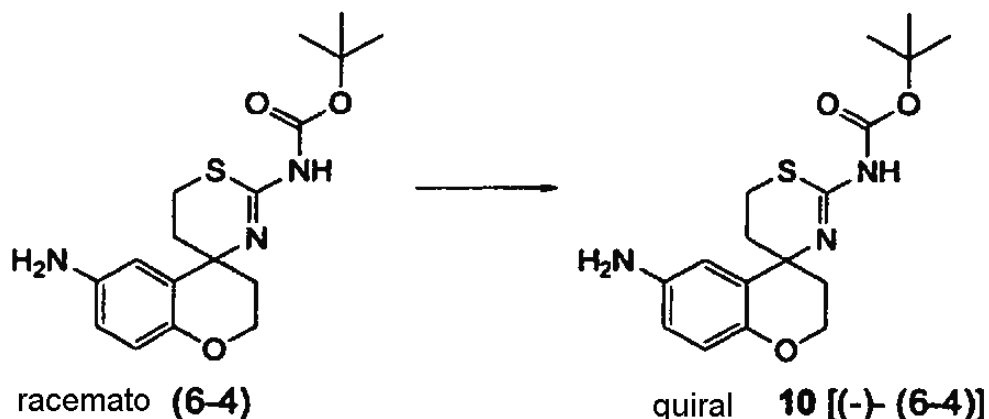
ESI-MS; m/z 389 [M<sup>+</sup>+H]

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,95 (ddd, J=2,8, 5,2, 14,0 Hz, 1H), 2,02 (ddd, J=4,4, 6,2, 14,0 Hz, 1H), 2,11 (ddd, J=4,4, 9,6, 14,0 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J=4,0, 10,0, 14,0 Hz, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 4,24 (dt, J=2,8, 11,2 Hz, 1H), 4,34 (dt, J=4,8, 10,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=0,8, 2,0 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H).

### Ejemplo 3

Síntesis de (-)-(6-Amino-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)carbamato de t-butilo (compuesto 10)

[Fórmula 16]

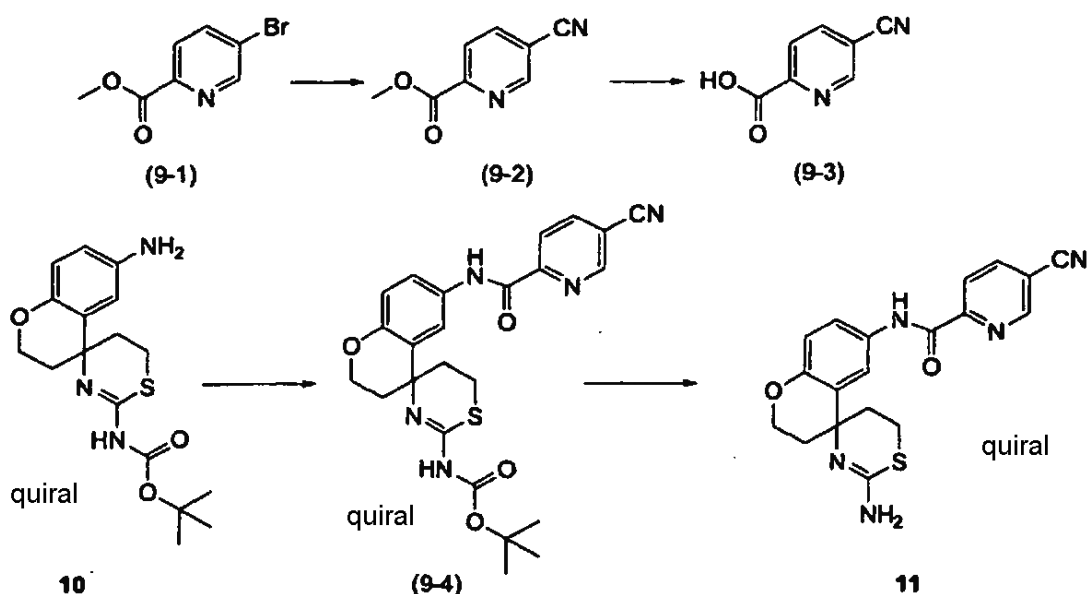


5 El compuesto 6-4 obtenido en el Ejemplo 1-(3) (0,57 g) se separó mediante CHIRALPAK™ OJ-H fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 6:4, caudal: 10 ml/min.). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 28 a 34 minutos para obtener el compuesto del título (0,22 g, 97% ee).

**Ejemplo 4**

Síntesis de (-)-N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-cianopiridin-2-carboxamida (compuesto 11)

10 [Fórmula 17]



(1) Síntesis de 5-cianopiridin-2-carboxilato de metilo (compuesto 9-2)

15 Una mezcla del compuesto 9-1 (2,8 g) y cianuro de cobre (3,6 g) en NMP (30 ml) se calentó con agitación a 170°C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la disolución de la reacción a temperatura ambiente, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (920 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,06 (s, 3H), 8,16 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J=2,0 Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (compuesto 9-3)

Una disolución del compuesto 9-2 (920 mg) y una disolución 5 N de hidróxido de sodio (2,26 ml) en etanol (30 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (5,2 ml) a la disolución de la reacción a la temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO<sub>d6</sub>) δ (ppm): 8,18 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 9,12-9,18 (m, 1H).

(3) Síntesis de (6-[(5-cianopiridin-2-carbonil)amino]-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 9-4)

Se añadió PyBOP (74,5 mg) a una disolución del compuesto 10 obtenido en el Ejemplo 3 (25,0 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,0624 ml) y ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (compuesto 9-3) (16,9 mg) en diclorometano (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (35 mg).

ESI-MS; m/z 480 [M<sup>+</sup>+H].

(4) Síntesis del compuesto 11

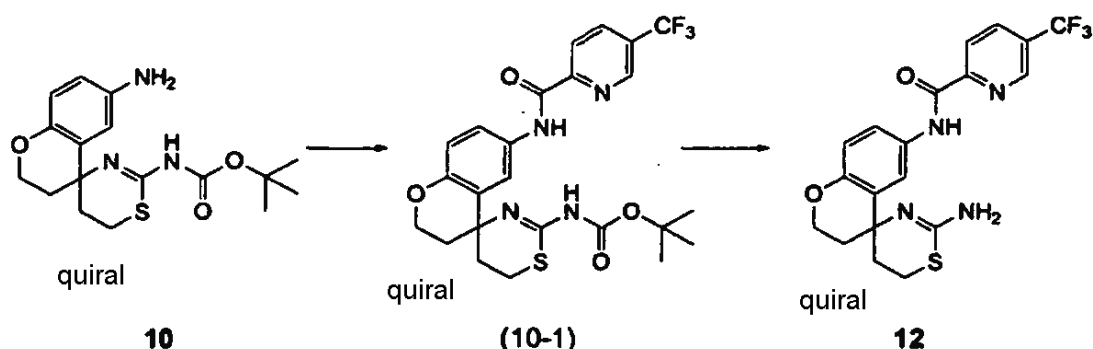
Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una disolución del compuesto 9-4 (35 mg) en diclorometano (3,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (26,1 mg). ESI-MS; m/z 380 [M<sup>+</sup>+H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,90-2,15 (m, 3H), 2,24 (ddd, J=4,0, 10,4, 14,0 Hz, 1H), 3,05-3,2 (m, 2H), 4,25 (dt, J=3,2, 10,8 Hz, 1H), 4,35 (dt, J=4,8, 10,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,88 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H).

### Ejemplo 5

Síntesis de N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida (compuesto 12)

[Fórmula 18]



(1) Síntesis de (6-[(5-trifluorometilpiridin-2-carbonil)amino]-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)carbamato de terc-butilo (Compuesto 10-1)

Se añadió PyBOP (59,6 mg) a una disolución del compuesto 10 (20,0 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,0499 ml) y ácido 5-trifluorometilpiridin-2-carboxílico (13,5 mg) en diclorometano (3,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (30 mg). ESI-MS; m/z 523 [M<sup>+</sup>+H].

(2) Síntesis del compuesto 12

Se añadió ácido trifluoroacético (0,857 ml) a una disolución del compuesto 10-1 (30 mg) en diclorometano (3,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (13,0 mg).

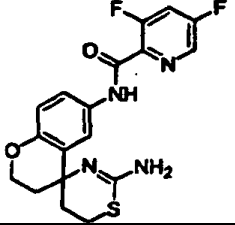
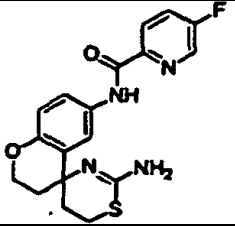
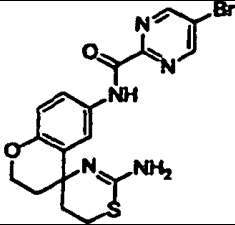
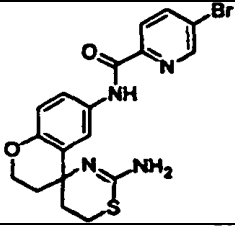
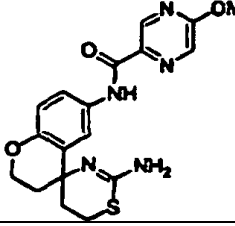
ESI-MS; m/z 423 [M<sup>+</sup>+H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,90-2,16 (m, 3H), 2,24 (ddd, J=4,4, 10,4, 14,0 Hz, 1H), 3,06-3,22 (m, 2H), 4,25 (dt, J=2,8, 11,2 Hz, 1H), 4,35 (dt, J=4,8, 11,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

Los compuestos descritos en la Tabla 3 se sintetizaron de la misma manera como en el Ejemplo 5. Las fórmulas estructurales y datos de RMN 1H se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Tabla 3

Compuesto nº	Fórmula estructural	RMN 1H (400MHz) • (ppm)
13	 quiral	1,86-2,16 (m, 3H), 2,16-2,28 (m, 1H), 3,02-3,22 (m, 2H), 4,16-4,40 (m, 2H), 6,80-6,88 (m, 1H), 7,37 (ddd, J= 2,4, 8,0, 11,4 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 8,34 (d, J=1,6 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H).
14	 quiral	1,88-2,16 (m, 3H), 2,24 (ddd, J=4,0, 10,4, 14,0 Hz, 1H), 3,04-3,22 (m, 2H), 4,24 (dt, J=2,8, 11,2 Hz, 1H), 4,34 (dt, J=4,4, 11,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,44-7,64 (m, 3H), 8,32 (dd, J=4,8, 8,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J=2,8 Hz, 1H), 9,67 (s, 1H).
15	 quiral	1,94-2,22 (m, 4H), 3,04-3,28 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,4 Hz, 1H), 9,10 (s, 2H).
16	 quiral	1,86-2,16 (m, 3H), 2,24 (ddd, J=4,0, 10,4, 14,0 Hz, 1H), 3,06-3,22 (m, 2H), 4,24 (dt, J=2,8, 11,2 Hz, 1H), 4,34 (dt, J=4,4, 11,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H).
17	 quiral	1,88-2,16 (m, 3H), 2,18-2,30 (m, 1H), 3,04-3,22 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,18-4,38 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,8Hz, 1H), 7,53 (dd, J=2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

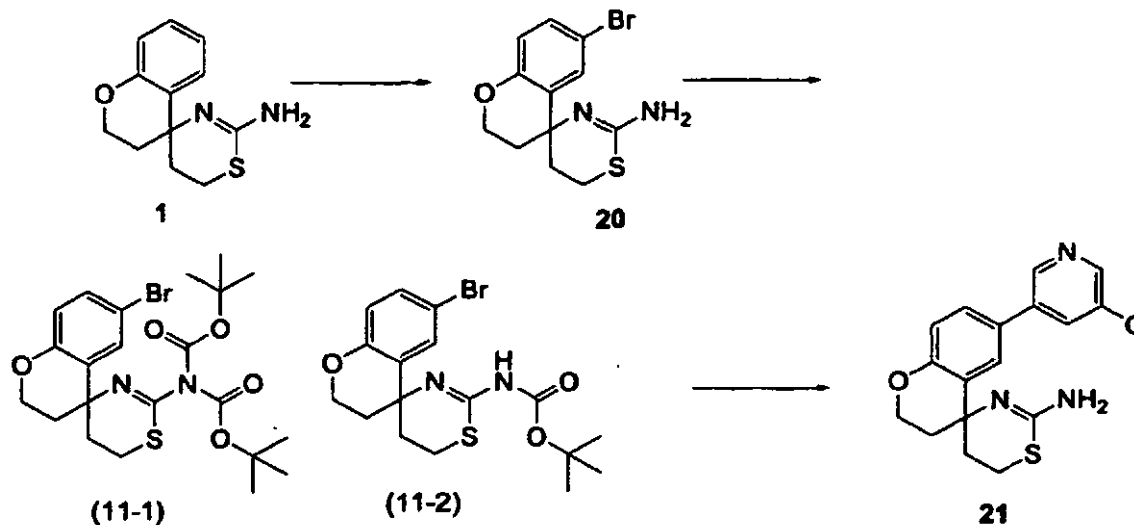
15

### Ejemplo 6

Síntesis de 6-(5-metoxipiridin-3-il)-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 21)



[Fórmula 19]



## (1) Síntesis de 6-bromo-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 20)

Se añadió bromo (382 mg) a una disolución del compuesto 1 (560 mg) en ácido acético (12,0 ml) a la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se neutralizó añadiéndola a una disolución de hidróxido de sodio al 10% enfriada en un baño de hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (580 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1,93 (ddd, J=3,0, 5,0, 14,1 Hz, 1H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,22 (ddd, J=4,1, 10,3, 14,1 Hz, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,33 (ddd, J=4,4, 4,7, 11,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,25 (d, J=2,4 Hz, 1H).

## (2) Síntesis de (6-bromo-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)imidazodicarbonato de di-terc-butilo (compuesto 11-1) y (6-bromo-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-il)carbonato de terc-butilo (compuesto 11-2)

El compuesto 20 (139 mg) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml), y se añadió dicarbonato de di-t-butilo (387 mg). Después, se añadió N,N-dimetilaminopiridina (217 mg), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se añadió a una disolución de cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener los compuestos 11-1 y 11-2 [(11-1) 144 mg, (11-2) 52,3 mg].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) (ppm): 1,59 (s, 18H), 1,87-1,98 (m, 2H), 2,06-2,17 (m, 2H), 2,37 (td, J=4,0, 14,6 Hz, 1H), 3,21 (td, J=4,2, 12,9 Hz, 1H), 3,45 (dt, J=3,6, 12,9 Hz, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 6,80 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=2,4, 8,7 Hz, 1H) del compuesto 11-1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) (ppm): 1,60 (s, 9H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 4,31-4,37 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=2,4, 8,7 Hz, 1H) del compuesto 11-2.

## (3) Síntesis del compuesto 21

Se añadió 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (14,9 mg) a una disolución del compuesto 11-1 (25 mg) en N,N-dimetilformaldehído (2 ml). Subsiguientemente, se añadió una disolución 1 M de bicarbonato de sodio (0,12 ml) y trifetilfosfina paladio (2,8 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 12 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (8,6 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,11-2,26 (m, 2H), 2,37-2,53 (m, 2H), 3,13-3,29 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,27-4,36 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 3H), 8,23 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H).

Los compuestos descritos en la Tabla 4 se sintetizaron de la misma manera como en el Ejemplo 6-(3). Las fórmulas estructurales y datos de RMN 1H se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Tabla 4

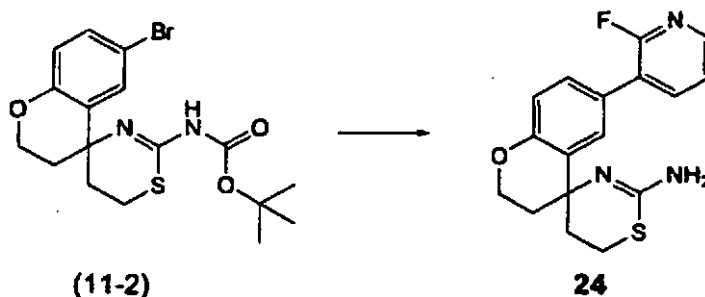
Compuesto nº	Fórmula estructural	RMN 1H (400MHz) • (ppm)
22		2,04 (ddd, J=3,0, 5,3, 13,9Hz, 1H), 2,09 - 2,17 (m, 1H), 2,19 - 2,27 (m, 1H), 2,33 (ddd, J=3,6, 9,9, 13,9Hz, 1H), 3,07 - 3,15 (m, 1H), 3,18 - 3,26 (m, 1H), 4,27 (td, J=2,8, 10,64Hz, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 6,89 - 6,92 (m, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,38 (d, J=1,8Hz, 2H).
23		2,27 - 2,43 (m, 2H), 2,50 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,66 (m, 1H), 3,30 - 3,33 (m, 1H), 3,51 - 3,60 (m, 1H), 3,95 (s, 3 H), 4,26 - 4,32 (m, 1H), 4,33 - 4,40 (m, 1H), 6,93 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,49 (dd, J=2,1, 8,5Hz, 1H), 7,54 (d, J=2,1Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

5

### Ejemplo 7

Síntesis de 6-(2-fluoropiridin-3-il)-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 24)

[Fórmula 20]



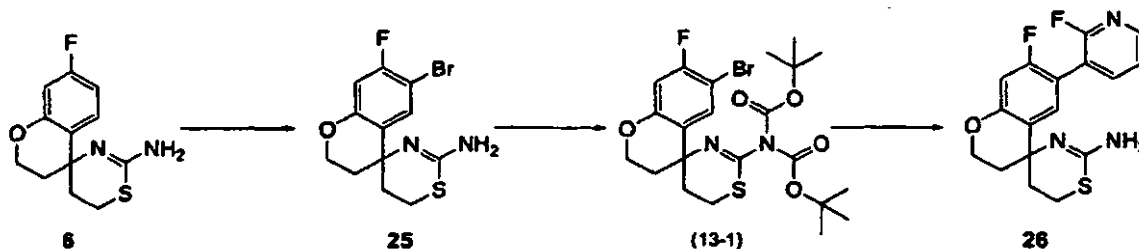
- 10 Se añadió ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (14,9 mg) a una disolución del compuesto 11-2 (26,3 mg) en N,N-dimetilformaldehído (0,95 ml). Subsiguientemente, se añadieron una disolución 1 M de bicarbonato de sodio (0,14 ml) y trifenilfosfina paladio (7,8 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 12 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (13,0 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,04-2,18 (m, 2H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,46 (ddd, J=4,0, 10,7, 14,4 Hz, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 4,31 (dt, J=2,8, 11,4 Hz, 1H), 4,44-4,47 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,88 (ddd, J=1,7, 7,6, 9,9 Hz, 1H), 8,15 (dt, J=1,7, 4,6 Hz, 1H).

### 20 Ejemplo 8

Síntesis de 7-fluoro-6-(2-fluoropiridin-3-il)-2,3,5',6'-tetrahidroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 26)

[Fórmula 21]



(1) Síntesis de 6-bromo-7-fluoro-2,3,5,6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 25)

5 Se añadió bromo (12,7 mg) a una disolución del compuesto 6 (20 mg) en ácido acético (1,0 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se neutralizó añadiéndola a bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante 25 (14,4 mg) se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1,87-1,99 (m, 2H), 1,99-2,28 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,16-4,28 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 6,62 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1H).

(2) Síntesis del compuesto 26

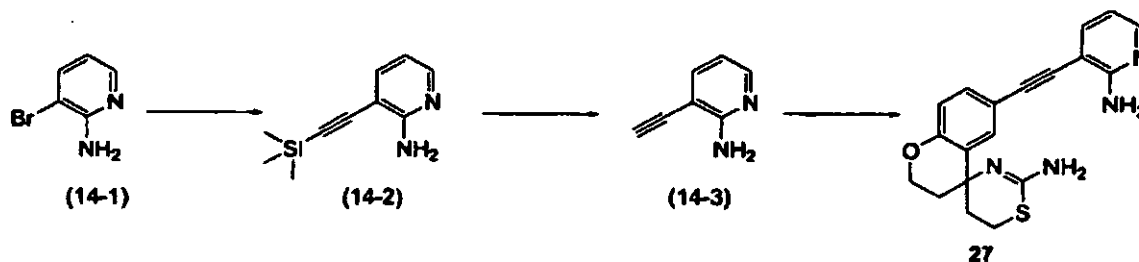
15 El compuesto 25 (14,4 mg) se disolvió en cloruro de metileno (3,0 ml), y se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (47,5 mg). Después, se añadió *N,N*-dimetilaminopiridina (26,5 mg), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante seis horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se añadió a una disolución de cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante 13-1 (17 mg) se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

20 Se añadió ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (7,2 mg) a una disolución del producto bruto 13-1 obtenido en la reacción anterior (17 mg) en *N,N*-dimetilformaldehído (0,5 ml). Subsiguientemente, se añadieron una disolución 1 M de bicarbonato de sodio (0,05 ml) y trifetilfosfina paladio (3,8 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C toda la noche. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,7 mg). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2,00-2,18 (m, 2H), 2,26-2,51 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 2H), 4,27-4,36 (m, 1H), 4,42-4,48 (m, 1H), 6,70 (d, J=11,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,21 (brd, J=4,9 Hz, 1H).

**Ejemplo 9**

30 Síntesis de 6-[(2-aminopiridin-3-il)etnil]-2,3,5,6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-2'-amina (compuesto 27)

[Fórmula 22]



(1) Síntesis de 3-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-amina (compuesto 14-2)

35 El compuesto 14-1 (200 mg) se disolvió en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (1,2 ml) y trietilamina (7 ml). Se añadieron etnil(trimetil)silano (227 mg), yoduro de cobre (I) (8,8 mg) y trifetilfosfina dicloropaladio (32,5 mg), y la mezcla se cerró herméticamente en un tubo. Tras agitar la mezcla a 90°C durante 22 horas, la mezcla de reacción se añadió a agua para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se

lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (244 mg). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 0,26 (s, 9H), 5,08 (br. s., 2H), 6,62 (br. s., 1H), 7,54d, J=7,2 Hz, 1H), 8,05 (br. s., 1H).

5 (2) Síntesis de 3-etinilpiridin-2-amina (compuesto 14-3)

El compuesto 14-2 (244 mg) se disolvió en metanol (15,0 ml). Se añadió carbonato de potasio (212,6 mg), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se añadió a agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (93,5 mg).

RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 3,42 (s, 1H), 5,08 (br. s., 2H), 6,63 (dd, J=5,2, 7,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (br. s., 1H).

(3) Síntesis del compuesto 27

El compuesto 14-3 (30 mg) y el compuesto 20 obtenidos en Ejemplo el 11-1 (40 mg) se disolvieron en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (2 ml) y trietilamina (2 ml). Se añadieron yoduro de cobre (I) (1,2 mg) y trifenilfosfina dicloropaladio (4,5 mg), y la mezcla se cerró herméticamente en un tubo y se agitó a 90°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en NH-gel de sílice y TLC en NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (12,5 mg).

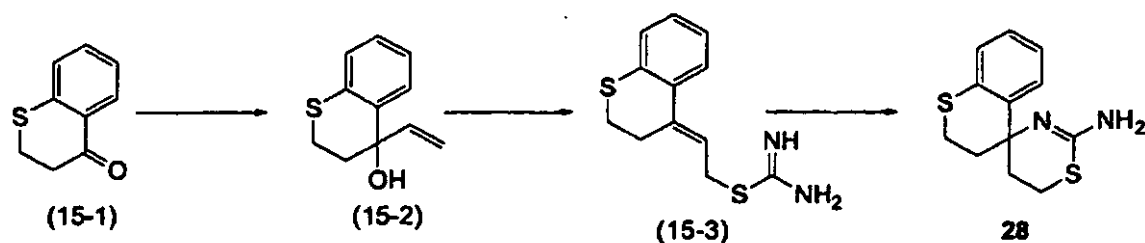
ESI-MS; m/z 351 [M<sup>+</sup>+H]

RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1,92-2,12 (m, 3H), 2,25 (ddd, J=4,0, 10,5, 14,2 Hz, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,11-3,20 (m, 1H), 4,26 (td, J=2,9, 11,2 Hz, 1H), 4,38 (dt, J=4,6, 11,2 Hz, 1H), 5,05 (br. s., 2H), 6,63 (dd, J=5,0, 7,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,97-8,05 (m, 1H).

**Ejemplo 10**

Síntesis de 2,3,5',6'-tetrahidroespiro[1,3-tiazina-4,4'-tiocromen]-2-amina (compuesto 28)

[Fórmula 23]



30 (1) Síntesis de carbamimidatoato de (2E)-2-(2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-iliden)etilo (compuesto 15-3)

Se añadió cloruro de cinc (46,1 mg) a cloruro de vinilmagnesio (disolución 1,6 M en tetrahidrofurano; 2,75 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota una disolución del compuesto 15-1 (555 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, se añadió una disolución de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto bruto (665 mg). El producto bruto se disolvió en ácido acético (5,0 ml), y después se añadió tiourea (334 mg). Después de agitar a la temperatura ambiente toda la noche, la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de un tapón de algodón, y el filtrado se añadió gota a gota a éter dietílico. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se agitó. El sólido se eliminó mediante un filtro de vidrio, y el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al aceite residual, seguido de neutralización con bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se generó durante la evaporación del disolvente a presión reducida. La concentración se detuvo, y se añadió un disolvente mixto de hexano y éter dietílico. El sólido generado se recogió mediante un embudo Kiriya y se lavó con éter dietílico. El sólido resultante se secó para obtener el compuesto del título (66,5 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) (ppm): 2,96-3,01 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 4,08 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,09 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,50 (dd, J=1,3, 7,9 Hz, 1H).

(2) Síntesis del compuesto 28

5 El compuesto 15-3 (50 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (0,46 ml), y se le añadió después ácido trifluorometanosulfónico (0,1 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas y después se agitó a la temperatura ambiente durante 3,0 horas. Después de confirmar la desaparición de la materia prima, la mezcla de reacción se neutralizó añadiéndola a bicarbonato de sodio acuoso enfriado en un baño de hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante  
10 cromatografía en columna en NH-gel de sílice y después mediante TLC en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,6 mg).

ESI-MS; m/z 251 [M<sup>+</sup>+H]

RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 1,87-1,95 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 3H), 2,92-2,98 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,19 (brd, J=1,3 Hz, 1H).

15 Ejemplo 1 de Ensayo

Cuantificación del péptido Aβ en cultivo de neuronas de cerebro de feto de rata

(1) Cultivo neuronal primario de rata

Se prepararon cultivos neuronales primarios a partir de la corteza cerebral de ratas embrionarias de 18 días Wistar (Charles River Japan, Yokohama, Japón). Específicamente, los embriones se retiraron asépticamente de ratas  
20 preñadas bajo anestesia con éter. El cerebro se aisló del embrión y se sumergió en medio L-15 enfriado con hielo (tal como Invitrogen Corp. número de Catálogo 11415-064, Carlsbad, CA, USA, o SIGMA L1518). La corteza cerebral se recogió del cerebro aislado bajo microscopio estereoscópico. Los fragmentos de corteza cerebral recogidos se trataron enzimáticamente en una disolución de enzima que contiene 0,25% de tripsina (Invitrogen Corp. número de Catálogo 15050-065, Carlsbad, CA, USA) y 0,01% DNase (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA) a 37°C  
25 durante 30 minutos, para dispersar las células. Aquí, la reacción enzimática se detuvo añadiendo a la disolución suero de caballo inactivado. La disolución tratada enzimáticamente se centrifugó a 1.500 rpm durante cinco minutos para eliminar el sobrenadante. A la masa celular resultante se añadieron 5 a 10 ml de un medio. Como el medio (Neurobasal/B27/2-ME), se usó medio Neurobasal (Invitrogen Corp. número de Catálogo 21103-049, Carlsbad, CA, USA) suplementado con 2% de suplemento B27 (Invitrogen Corp. número de Catálogo 17504-044, Carlsbad, CA, USA), 25 μm de 2-mercaptoetanol (2-ME, WAKO número de Catálogo 139-06861, Osaka, Japón) 0,5 mM de L-glutamina (Invitrogen Corp. número de Catálogo 25030-081, Carlsbad, CA, USA), y antibióticos-antimicóticos (Invitrogen Corp. número de Catálogo 15240-062, Carlsbad, CA, USA). Sin embargo, para el ensayo, se usó el medio Neurobasal anterior no suplementado con 2-ME (Neurobasal/B27). Las células se volvieron a dispersar pipeteando levemente la masa celular a la que se añadió el medio. La dispersión celular se filtró a través de una  
35 malla de nailon de 40 μm (Cell Strainer, número de Catálogo 35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) para eliminar la masa celular que queda, y de este modo se obtuvo una suspensión de células neuronales. La suspensión de células neuronales se diluyó con el medio y después se colocó en placas en un volumen de 100 μl/pocillo a una densidad celular inicial de 5 X 10<sup>5</sup> células/cm<sup>2</sup> en una placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos previamente revestida con poli-L o D-lisina (Falcon número de Catálogo 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA revestido con poli-L-lisina usando el método mostrado más abajo, o placa de 96 pocillos de  
40 utensilio para células con poli-D-lisina en entornos celulares BIOCOAT™, número de Catálogo 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). El revestimiento con poli-L-lisina se llevó a cabo según lo siguiente. Se prepararon asépticamente 100 μg/ml de una disolución de poli-L-lisina (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) con un tampón de borato 0,15 M (pH 8,5). A la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se añadieron 100 μg/pocillo de la disolución y se incubó a temperatura ambiente durante una o más horas, o a 4°C toda la noche o más.  
45 Después, la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos revestida se lavó con agua estéril cuatro o más veces, y después se secó o aclaró con, por ejemplo, PBS o medio estéril, y se usó para la colocación de las células en la placa. Las células colocadas en placas se cultivaron en la incubadora a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>-95% de aire durante un día. Después, la cantidad total del medio se sustituyó por medio Neurobasal/B27/2-ME reciente, y después las  
50 células se cultivaron durante otros tres días.

(2) Adición de compuesto

El fármaco se añadió a la placa de cultivo en el Día 4 de cultivo como sigue. La cantidad total del medio se eliminó de los pocillos, y se le añadieron 180 μl/pocillo de medio Neurobasal que no contiene 2-ME y que contiene 2% de B-27 (Neurobasal/B27). Una disolución del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (en lo sucesivo abreviado DMSO)  
55 se diluyó con Neurobasal/B27 hasta una concentración 10 veces mayor que la concentración final. Se añadieron 20 μl/pocillo de la dilución a y se mezclaron suficientemente con el medio. La concentración final de DMSO fue 1% o menos. Al grupo de control sólo se añadió DMSO.

## (3) Toma de muestras

Las células se cultivaron durante tres días tras la adición del compuesto, y se recogió la cantidad total del medio. El medio resultante se usó como una muestra de ELISA. La muestra no se diluyó para la medida de ELISA de A $\beta$ x-42 y se diluyó hasta 5 veces con un diluyente suministrado con un kit de ELISA para la medida de ELISA de A $\beta$ x-40.

## 5 (4) Evaluación de la supervivencia celular

La supervivencia celular se evaluó mediante un ensayo de MTT según el siguiente procedimiento. Después de recoger el medio, se añadieron a los pocillos 100  $\mu$ l/pocillo de un medio previamente calentado. Además, se añadieron a los pocillos 8  $\mu$ l/pocillo de una disolución de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) en D-PBS(-) (disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA). La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se incubó en una incubadora a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>-95% de aire durante 20 minutos. Se le añadieron 100  $\mu$ l/pocillo de un tampón de lisis de MTT, y los cristales de MTT formazano se disolvieron suficientemente en el tampón en la incubadora a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>-95% de aire. Después, se midió la absorbancia a 550 nm en cada pocillo. El tampón de lisis de MTT se preparó según lo siguiente. Se disolvieron 100 g de SDS (dodecilsulfato de sodio (laurilsulfato de sodio), WAKO 191-07145, Osaka, Japón) en una disolución mixta de 250 ml de N,N-dimetilformamida (WAKO 045-02916, Osaka, Japón) con 250 ml de agua destilada. Se añadieron adicionalmente a la disolución 350  $\mu$ l de cada uno de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético, para permitir que la disolución tenga un pH final de alrededor de 4,7.

Con la medida, los pocillos que no tienen células en las placas y que sólo contienen el medio y disolución de MTT se establecieron como fondo (bkg). Los valores medidos se aplicaron respectivamente a la siguiente fórmula, que incluye la resta de los valores bkg de ellos. De este modo, la proporción frente al grupo de control (grupo no tratado con el fármaco, CTRL) (% de CTRL) se calculó para comparar y evaluar las actividades de supervivencia celular.

$$\% \text{ de CTRL} = (A550_{\text{muestra}} - A550_{\text{bkg}}) / (A550_{\text{CTRL}} - \text{bkg}) \times 100$$

(A550\_muestra: absorbancia a 550 nm del pocillo de muestra, A550\_bkg: absorbancia a 550 nm de pocillo de fondo, A550\_CTRL: absorbancia a 550 nm de pocillo del grupo de control)

25 (5) ELISA de A $\beta$ 

Se usó kit de ELISA de  $\beta$  amiloide (42) humana/rata Wako (#290-62601) y kit de ELISA de  $\beta$  amiloide (40) humana/rata Wako (#294-62501) de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. El ELISA de A $\beta$  se llevó a cabo según los protocolos recomendados por los fabricantes (métodos descritos en los documentos adjuntos). Sin embargo, la curva de calibración de A $\beta$  se creó usando el péptido  $\beta$ -amiloide 1-42 de rata y el péptido  $\beta$ -amiloide 1-40 de rata (Calbiochem, #171596 [A $\beta$ 42], #171593 [A $\beta$ 40]). Los resultados se muestran en la Tabla 5 como valores de IC50 ( $\mu$ M) para la disminución en la concentración de A $\beta$ 42 en el medio.

[Tabla 5]

Tabla 5

Compuesto nº	Efecto reductor de la producción de A $\beta$ 42 ( $\mu$ m)
11	0,053
12	0,071
15	0,063
16	0,027
18	0,047

35 Como está claro a partir de los resultados de la Tabla 5, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene un efecto reductor de la producción de A $\beta$ 42.

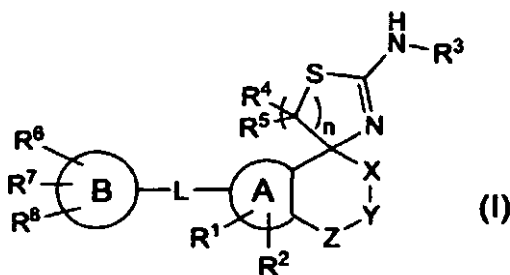
[Aplicabilidad industrial]

El compuesto de la fórmula general (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la presente invención tiene un efecto reductor de la producción de A $\beta$ 42. De este modo, la presente invención puede proporcionar particularmente un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A $\beta$ , tal como demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula 1]



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

El anillo A es un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros,

L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo representado por la fórmula  $-C(=O)NR^L$  (en la que  $R^L$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ ) o un grupo alquilenilo de C1-6, un grupo alquenileno de C2-6 o un grupo alquinileno de C2-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

El anillo B es un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros,

X es un grupo alquilenilo de C1-3 o un grupo alquenileno de C2-3 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfóxido, un grupo sulfona o un grupo representado por la fórmula  $-NR^Y$  (en la que  $R^Y$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilo de C1-6-carbonilo, un grupo cicloalquilo de C3-8-carbonilo, un grupo arilo de C6-10-carbonilo, un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente),

Z es un enlace sencillo o un grupo alquilenilo de C1-3,

20  $R^1$  y  $R^2$  son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano, o un grupo alquilo de C1-6 o un grupo alcoxi de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

25  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilo de C1-6-carbonilo, un grupo arilo de C6-10-carbonilo, un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10-sulfonilo, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

30  $R^4$  y  $R^5$  son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilo de C1-6, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente,

35  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano, o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilenilo de C2-6, un grupo alquinilo de C2-6, un grupo alcoxi de C1-6, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente, y

n es un número entero de 1 a 3

[Grupo Sustituyente  $\alpha$ : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo ciano, un grupo alquilo de C1-6, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alcoxi de C1-6, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo cicloalquilo de C3-8, un grupo arilo de C6-10 y un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros].

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que X es un grupo alquilenilo de C1-3 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ .

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que Y es un átomo de oxígeno.
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 2, en el que Y es un átomo de azufre o un grupo sulfona.
5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 ó 2, en el que Y es un grupo representado por la fórmula  $-NR^Y$ - (en la que  $R^Y$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6, un grupo alquilo de C1-6-carbonilo, un grupo cicloalquilo de C3-8-carbonilo, un grupo arilo de C6-10-carbonilo, un grupo alquilo de C1-6-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10-sulfonilo, un grupo arilo de C6-10 o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ , respectivamente).
- 10 6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que L es un grupo representado por la fórmula  $-C(=O)NR^L$ - (en la que  $R^L$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-6 que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente  $\alpha$ ).
7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:
- 15 1) (-)-N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-cianopiridin-2-carboxamida,  
 2) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,  
 3) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,  
 4) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-5-bromopirimidin-2-carboxamida,  
 6) N-(2'-amino-2,3,5',6'-tetrahydroespiro[cromeno-4,4'-[1,3]tiazin]-6-il)-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida;
- 20 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como ingrediente activo.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 para inhibir la producción de proteína amiloide- $\beta$ .
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 para inhibir la enzima 1 de escisión de proteína de precursor de amiloide- $\beta$  de sitio beta (BACE1).
- 25 11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para tratar una enfermedad neurodegenerativa.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que la enfermedad neurodegenerativa es demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.