

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 229**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2010** **E 10735280 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 2456774**

54 Título: **Derivados condensados de aminodihidro-oxacina**

30 Prioridad:

22.07.2009 GB 0912778

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:

ELLARD, JOHN MARK;
FARTHING, CHRISTOPHER NEIL y
HALL, ADRIAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 433 229 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 condensados de aminodihidro-oxacina.

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un derivado condensado de aminodihidro-oxacina y al uso farmacéutico del mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un derivado condensado de aminodihidro-oxacina que tiene un efecto inhibidor de la producción de la proteína amiloide- β (a la que se hace referencia en lo sucesivo como $A\beta$) o un efecto inhibidor de la enzima 1 que escinde la proteína precursora de amiloide- β en el sitio- β (a la que se hace referencia en lo sucesivo como BACE 1 o beta-secretasa y es eficaz para tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa causada por la proteína $A\beta$, en particular, demencia de tipo Alzheimer, síndrome de Down o análogos, y a una composición farmacéutica que comprende el derivado condensado de aminodihidro-oxacina como ingrediente activo.

Descripción de la Técnica Afín

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por degeneración y pérdida de neuronas y por la formación de placas seniles y degeneración neurofibrilar. En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer se trata únicamente con tratamiento sintomático utilizando un agente mejorador de los síntomas tipificado por un inhibidor de acetilcolinesterasa, y no se ha desarrollado hasta ahora 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.

Se supone que las proteínas $A\beta$ como metabolitos de las proteínas precursoras de amiloide (a las que se hace referencia en lo sucesivo como APP) están fuertemente implicadas en la degeneración y pérdida de neuronas y el comienzo de los síntomas de la demencia. Las proteínas $A\beta$ tienen, como componentes principales, $A\beta_{40}$ constituido por 40 aminoácidos y $A\beta_{42}$ con dos aminoácidos añadidos en el terminal C. Se sabe que $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ poseen alta agregabilidad y son componentes principales de las placas seniles. Adicionalmente, se sabe que $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ están incrementadas por mutación en APP y genes de presenilina que se observa en la enfermedad de Alzheimer familiar. De acuerdo con ello, se espera que un compuesto que reduzca la producción de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ sea un inhibidor de la progresión o agente profiláctico para la enfermedad de Alzheimer.

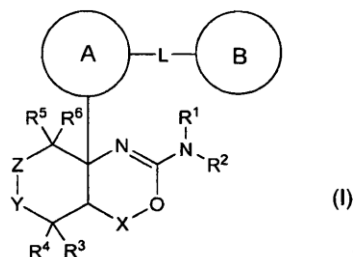
$A\beta$ se produce por la escisión de APP por β -secretasa (BACE1) y subsiguientemente por gamma-secretasa. Por esta razón, se han realizado intentos para crear inhibidores de gamma-secretasa y β -secretasa a fin de inhibir la producción de $A\beta$. Inhibidores de β -secretasa ya conocidos se consignan en los Documentos de Patente 1 y 2 que se muestran más abajo, y análogos. En particular, las Solicitudes de Patente Internacional núms. WO 2007/049532 y WO 2008/133273 (ambas de Shionogi & Co., Ltd) describen derivados de aminodihidro-tiacina que tienen actividad inhibidora de BACE1.

Breve Sumario de la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de aminodihidro-oxacina condensado 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 causada por $A\beta$ y tipificada por demencia de tipo Alzheimer, y el uso farmacéutico del mismo.

La presente invención se refiere a:

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, en donde

el anillo A es un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico benzocondensado de 9 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

L es un enlace simple, un átomo de oxígeno, una fórmula $-NR^eCO-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), una fórmula $-NR^eSO_2-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), una fórmula $-NR^e-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo C_{1-6} alquilenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{2-6} alquenileno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo C_{2-6} alquinileno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

el anillo B es un grupo C_{3-8} cicloalquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

X es un enlace simple o un grupo C_{1-3} alquilenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

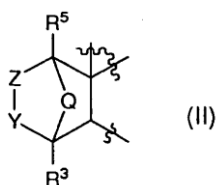
Y es un enlace simple, $-NR^Y-$ (en donde R^Y es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un sulfóxido o una sulfona;

Z es un enlace simple, un grupo C_{1-3} alquilenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo C_{2-3} alquenileno que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; y

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; o

R^4 y R^6 forman juntos un anillo representado por la fórmula (II):



en donde Y, Z, R^5 y R^3 son iguales que se ha definido arriba y Q es un átomo de oxígeno, un grupo metileno o un grupo etileno;

[Grupo Sustituyente α : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo C_{1-6} alquiltio, un grupo C_{6-14} arilo, un grupo C_{6-14} ariloxicarbonilo, un grupo C_{6-14} arilcarbonilo, un grupo ciano, un grupo C_{3-8} cicloalcoxi, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo C_{3-8} -cicloalquiltio, un grupo sulfonilamino (en donde el grupo sulfonilamino está sustituido opcionalmente con un grupo C_{1-6} alquilo), un grupo C_{2-6} alquenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo C_{2-6} alquinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamoilo que está sustituido

opcionalmente con uno ó dos grupos C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β, un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β y un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β;

- 5 Grupo Sustituyente β: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₃₋₈ cicloalquilo y un grupo oxo];

[2] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con [1] anterior, en donde X es un metileno que tiene opcionalmente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α;

- 10 [3] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con [1] ó [2] anteriores, en donde Y es un átomo de oxígeno;

[4] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3] anteriores, en donde Z es un enlace simple.

- 15 [5] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de [1] a [4] anteriores, en donde L es un enlace simple, una fórmula -NR^eCO- (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α) o una fórmula -NR^eSO₂- (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionado del Grupo Sustituyente α);

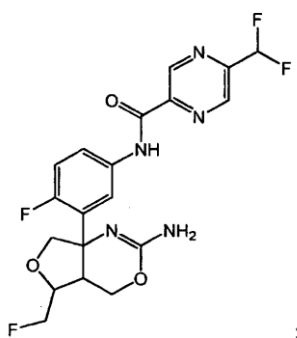
- 20 [6] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con [5] anterior, en donde L es una formulación -NR^eCO- (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α);

[7] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] anteriores, en donde el anillo A es un grupo C₆₋₁₄ arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α;

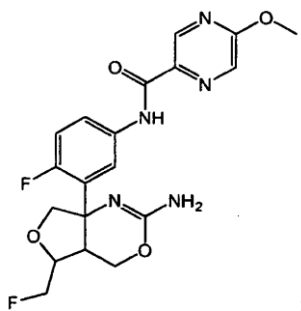
- 25 [8] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6] anteriores en donde el anillo B es un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α;

[9] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [8] anteriores, en donde el compuesto se selecciona de:

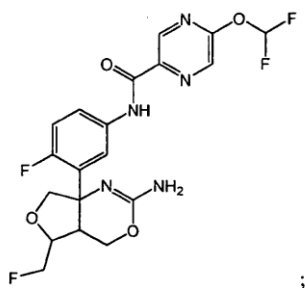
- 30 *N*-(3-((4a,5,7a)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a)-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)piracina-2-carboxamida:



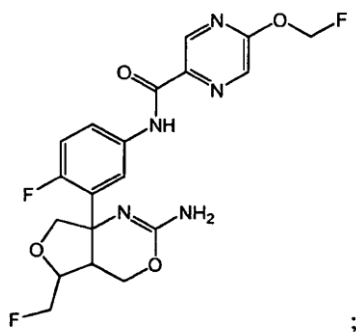
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida:



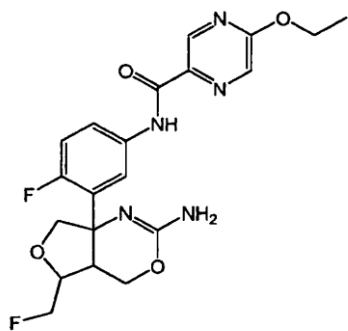
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)pirazina-2-carboxamida:



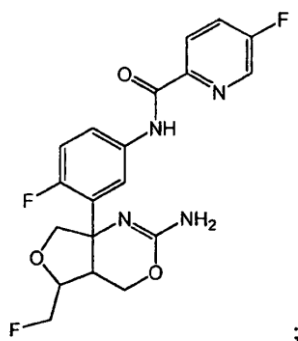
- 5 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometoxi)pirazina-2-carboxamida:



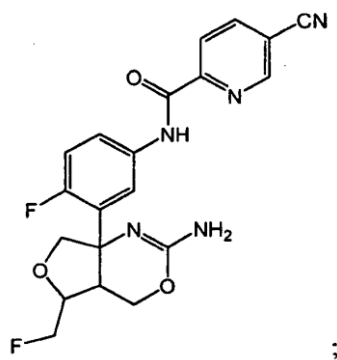
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida:



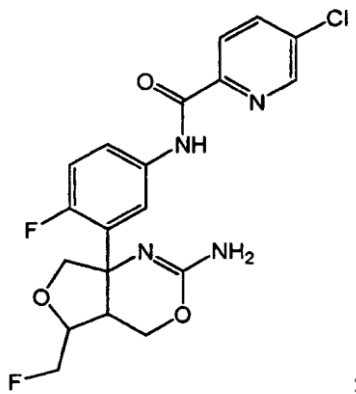
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida;



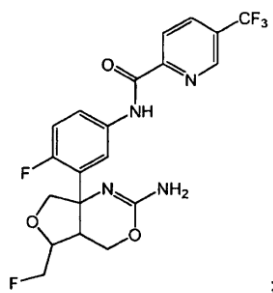
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;



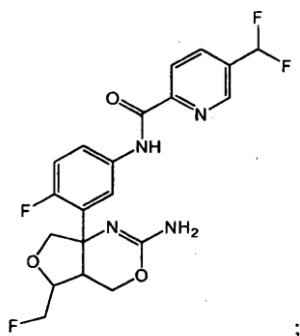
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;



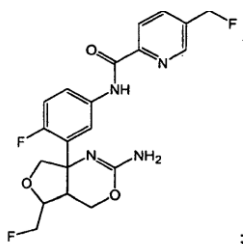
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida:



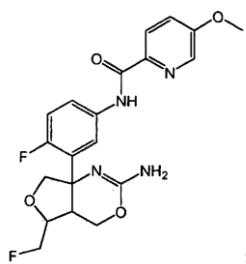
5 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)picolinamida:



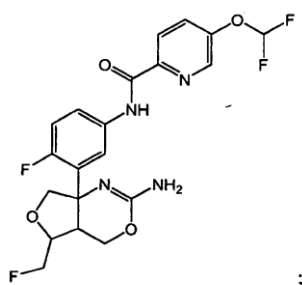
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)picolinamida:



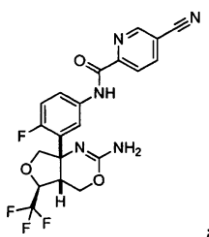
10 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida:



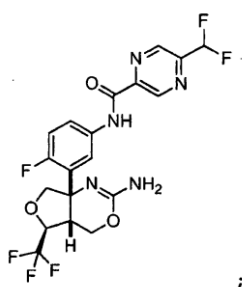
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)picolinamida:



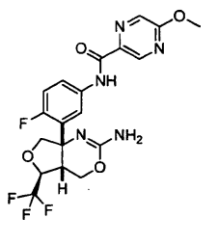
- 5 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida:



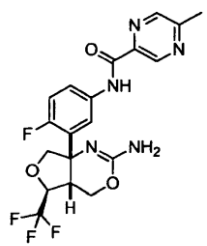
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida:



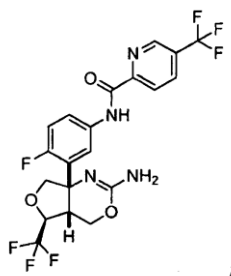
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida:



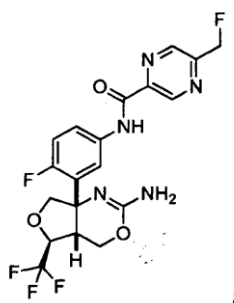
5 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida:



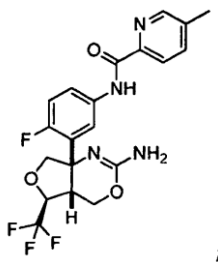
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida:



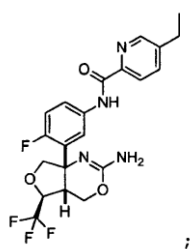
10 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirazina-2-carboxamida:



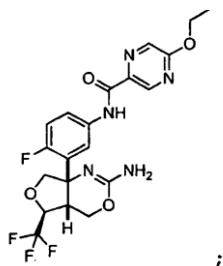
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metilpicolinamida:



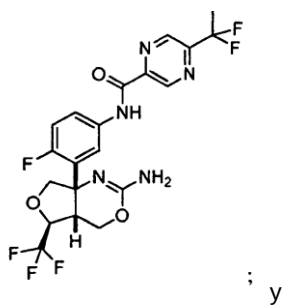
5 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etilpicolinamida:



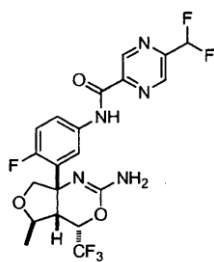
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida:



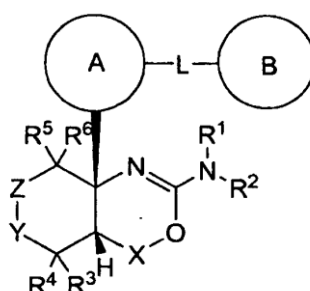
10 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(1,1-difluoroetil)pirazina-2-carboxamida; y



ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico [3-((1S,4aS,5R,7aS)-2-amino-5-metil-4-trifluorometil-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxacin-7a-il)-4-fluorofenil]-amida:



[10] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9] anteriores, en donde el compuesto tiene la estereoquímica siguiente:



[11] Una composición farmacéuticamente que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] anteriores como ingrediente activo;

[12] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] anteriores, o la composición farmacéutica de acuerdo con [11] anterior para inhibir la producción de la proteína amiloide-β;

[13] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] anteriores o la composición farmacéutica de acuerdo con [11] anterior para inhibir la enzima 1 que escinde la proteína precursora de amiloide-β en el sitio β (BACE 1);

[14] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] anteriores o la composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de [11] a [13] anteriores para tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa;

[15] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con [14] anterior, en donde la enfermedad neurodegenerativa es demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down;

[16] Un método de inhibición de la producción de la proteína amiloide-β y/o de tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, tal como demencia de tipo Alzheimer y síndrome de Down, implicando el método administrar a un individuo humano que sufre la afección, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] anteriores o la composición farmacéutica de acuerdo con [11] anterior; y

[17] Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10] anteriores, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa.

Descripción Detallada de la Invención

Los significados de los símbolos, términos y análogos utilizados en la presente memoria descriptiva se explicarán, y la presente invención se describirá en detalle a continuación.

En la presente memoria descriptiva, una forma estructural de un compuesto puede representar un isómero determinado por conveniencia. Sin embargo, la presente invención incluye la totalidad de los isómeros y mixturas de isómeros tales como isómeros geométricos que pueden generarse 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 mixturas de los mismos. De acuerdo con ello, el compuesto de la presente invención puede tener un átomo de

carbono asimétrico en la molécula y existir como un compuesto ópticamente activo o racemato, y la presente invención incluye cada uno de los compuestos ópticamente activos y el racemato sin limitaciones. Aunque pueden estar presentes polimorfos cristalinos del compuesto, análogamente, el compuesto no está limitado a ellos y puede estar presente como una sola forma cristalina o como una mezcla de formas cristalinas simples. El compuesto puede ser un anhídrido o un hidrato. Cualquiera de estas formas está incluida en las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra por regla general en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden estar incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y derivados farmacéuticamente aceptables (v.g. sales) de dichos compuestos que contienen los isótopos arriba mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquéllos en los cuales se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. ^3H y ^{14}C se consideran útiles debido a su facilidad de preparación y facilidad de detección. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F se consideran útiles en PET (topografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I se consideran útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotones simples), útiles todos ellos en la producción de imágenes del cerebro. La sustitución con isótopos más pesados tales como ^2H puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo la semi-vida incrementada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, se consideran útiles en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) de esta invención pueden prepararse generalmente por realización de los procedimientos expuestos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que siguen, empleando un reactivo marcado isotópicamente y fácilmente disponible en sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente.

El "átomo de halógeno" se refiere en esta memoria a flúor, cloro, bromo, yodo o análogos y con preferencia es flúor o cloro.

El "grupo C_{1-6} alquilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquilo lineales o ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-metil-2-etilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo y 3-metilpentilo. El grupo es con más preferencia metilo, etilo, o n-propilo.

El "grupo C_{2-6} alquenoilo" se refiere a un grupo alquenoilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquenoilo lineales o ramificados tales como vinilo, alilo, 1-propenoilo, isopropenoilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 2-buten-1-ilo y 2-buten-2-ilo.

El "grupo C_{2-6} alquiniilo" se refiere a un grupo alquiniilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquiniilo lineales o ramificados tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El "grupo C_{1-6} alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el cual un grupo metileno está reemplazado con un átomo de oxígeno. Ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, sec-pentoxi, t-pentoxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2-etilpropoxi, 1-metil-2-etilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi y hexiloxi.

El "grupo C_{1-6} alquiltio" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el cual un grupo metileno está reemplazado por un átomo de azufre. Ejemplos del grupo incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, t-butiltio, n-pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, n-hexiltio y 1-metilpropiltio.

El "grupo C_{1-6} alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el cual un grupo metileno está reemplazado por un grupo sulfonilo. Ejemplos del grupo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, t-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo y 1-metilpropilsulfonilo.

El "grupo C_{1-6} alquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el cual un grupo metileno está reemplazado por un grupo carbonilo. Ejemplos preferibles del grupo incluyen acetilo, propionilo y butirilo.

El "grupo C_{6-14} arilo" se refiere a un grupo cíclico hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos del grupo incluyen fenilo, naftilo y antrilo. Se prefiere particularmente fenilo.

El “grupo C₇₋₁₂-aralquilo” se refiere a un grupo que tiene 7 a 12 átomos de carbono en el cual un anillo hidrocarbonado aromático tal como un grupo fenilo o un grupo naftilo está sustituido con un grupo C₁₋₆ alquilo. Ejemplos del grupo incluyen bencilo, fenetilo, fenilpropilo y naftilmetilo. Se prefiere particularmente bencilo.

- 5 El “grupo C₆₋₁₄-ariloxicarbonilo” se refiere a un grupo en el cual oxicarbonilo está unido a un grupo cíclico hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo y antriloxicarbonilo. Se prefiere feniloxicarbonilo.

El “grupo C₆₋₁₄-arilcarbonilo” se refiere a un grupo en el cual un grupo arilcarbonilo está unido a un grupo cíclico hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen benzoílo y naftoílo. Es más preferido benzoílo.

- 10 El “grupo C₆₋₁₄-arilsulfonilo” se refiere a un grupo en el cual un grupo sulfonilo está unido a un grupo cíclico hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen bencenosulfonilo y naftilsulfonilo. Es más preferido bencenosulfonilo.

El “grupo C₃₋₈-cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 15 El “grupo C₃₋₈-cicloalcoxi” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi o ciclooctiloxi.

- 20 El “grupo C₃₋₈-cicloalquiltio” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo de azufre. Ejemplos del grupo incluyen ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, cicloheptiltio y ciclooctiltio.

- 25 El “grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros” se refiere a un grupo cíclico que tiene heteroátomo(s) que tiene 5 a 10 miembros en total. Ejemplos preferibles del grupo incluyen piperidinilo, pirrolidinilo, azepinilo, azocanilo, piperazinilo, 1,4-diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, bencisotiazolilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo, 1,3-dioxaindanilo y 1,4-dioxatetralinilo.

- 30 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. Ejemplos del grupo incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo y tienilo.

El “grupo heterocíclico benzocondensado de 9 a 10 miembros” se refiere al “grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros” que es un grupo cíclico que contiene heteroátomo(s) que tiene 9 a 10 miembros en total condensados con un anillo de benceno. Ejemplos preferibles del grupo incluyen indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo, 1,3-dioxaindanilo y 1,4-dioxatetralinilo.

- 35 El “grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros” se refiere a un grupo carbocíclico que tiene 3 a 10 miembros en total. Ejemplos preferibles del grupo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, espiro[3.4]octanilo, decanilo, indanilo, 1-acenaftenilo, ciclopentaciclooctenilo, benzociclooctenilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo y 1,4-dihidronaftalenilo.

- 40 El “grupo C₁₋₆-alquileno” se refiere a un grupo divalente derivado por exclusión de un átomo de hidrógeno cualquiera del “grupo C₁₋₆-alquilo” como se ha definido arriba. Ejemplos del grupo incluyen metileno, 1,2-etileno, 1,1-etileno, 1,3-propileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

El “grupo C₂₋₆-alquenileno” se refiere a un grupo divalente derivado por exclusión de un átomo de hidrógeno cualquiera del “grupo C₂₋₆-alqueno” como se ha definido arriba. Ejemplos del grupo incluyen 1,2-vinileno (etenileno), propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno.

- 45 El “grupo C₂₋₆-alquinileno” se refiere a un grupo divalente derivado por exclusión de un átomo de hidrógeno cualquiera del “grupo C₂₋₆-alquino” como se ha definido arriba. Ejemplos del grupo incluyen etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno.

Ejemplos del “grupo C₁₋₃-alquileno” incluyen metileno, etileno y propileno.

Ejemplos del “grupo C₂₋₃-alquenileno” incluye 1,2-vinileno (etenileno) y propenileno.

- 50 Ejemplos del “grupo C₂₋₃-alquinileno” incluyen etinileno y propinileno.

Ejemplos del grupo sulfonilamino que pueden estar sustituidos con un grupo C₁₋₆ alquilo en el "grupo sulfonilamino" (en donde el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con un grupo C₁₋₆ alquilo)" incluyen metilsulfonilmetilamino, etilsulfonilmetilamino y etilsulfoniletilamino.

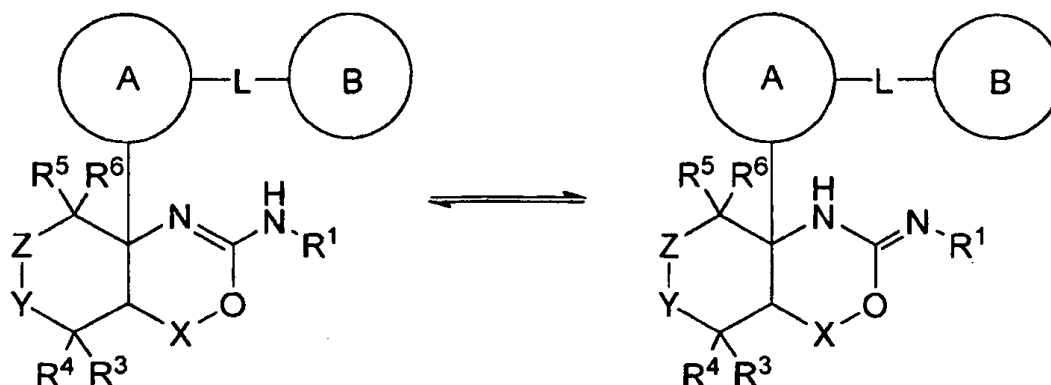
"Grupo sustituyente α" se refiere a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo C₁₋₆-alquiltio, un grupo C₆₋₁₄-arilo, un grupo C₆₋₁₄-ariloxycarbonilo, un grupo C₆₋₁₄-arilcarbonilo, un grupo ciano, un grupo C₃₋₈-cicloalcoxi, un grupo C₃₋₈-cicloalquilo, un grupo C₃₋₈-cicloalquiltio, un grupo sulfonilamino (en donde el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con un grupo C₁₋₆-alquilo), un grupo C₂₋₆-alqueno que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β, un grupo C₂₋₆-alquino que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β, un grupo carbamóilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos C₁₋₆-alquilo, un grupo C₁₋₆-alcoxi que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β, un grupo C₁₋₆-alquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β y un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β.

"Grupo Sustituyente β" se refiere a un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi, un grupo C₁₋₆-alquilo, un grupo C₃₋₈-cicloalquilo y un grupo oxo.

El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 766, 1-19. Ejemplos específicos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, hidrofuro, hidroclo, hidrobromo e hidroyoduro), 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 metal alcalino (tales como sales de sodio y sales de potasio), y sales de metal alcalinotérreo (tales como sales de magnesio y sales de calcio).

El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención puede ser un solvato del mismo. 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-enol, un isómero imina-enamina, un diastereoisómero, un isómero óptico y un rotámero) y racematos. Por ejemplo, el compuesto (I) en donde R¹ es hidrógeno incluye los tautómeros siguientes:



El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde X es un grupo C₁₋₃-alquileo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α. Más preferiblemente, X es un metileno que tiene opcionalmente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α. Muy preferiblemente, X es un grupo metileno.

El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es -NR^Y- (en donde R^Y es un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un átomo de

oxígeno o un átomo de azufre. Más preferiblemente, Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Muy preferiblemente, Y es un átomo de oxígeno.

El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde Z es un enlace simple.

- 5 El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde L es un enlace simple, una fórmula $-NR^eCO-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α) o una fórmula $-NR^eSO_2-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α); o en donde L es un enlace simple, un
- 10 átomo de oxígeno, un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{2-6} alquilenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo C_{2-6} alquinileno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Más preferiblemente, L es una fórmula $-NR^eCO-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α). Muy
- 15 preferiblemente, L es $NH-CO-$. Especialmente, L es $NH-CO$ donde el átomo de nitrógeno está unido al anillo A y el átomo de carbono está unido al anillo B.

- El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde el anillo A es un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Más preferiblemente, el anillo A es un grupo C_{6-10} arilo que
- 20 tiene opcionalmente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Muy preferiblemente, el anillo A es un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro o un grupo ciano. Especialmente, el anillo A es un grupo fenilo que está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno. Más especialmente, el anillo A es un grupo fenilo que está sustituido opcionalmente con fluoro o cromo. Muy especialmente, el anillo A es un grupo fenilo sustituido con flúor.

- 25 El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde el anillo B es un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Más preferiblemente, el anillo B es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que tiene opcionalmente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Muy preferiblemente, el anillo B es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene
- 30 opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un átomo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo C_{1-6} alquiltio, un grupo ciano, un grupo C_{3-8} cicloalcoxi, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo C_{3-8} cicloalquiltio, un grupo sulfonilamino (en donde el grupo sulfonilamino está sustituido opcionalmente con un grupo C_{1-6} alquilo), un grupo C_{2-6} alqueniilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo C_{2-6} alquinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β y un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β . Especialmente, el anillo B es un grupo heterocíclico de 6 miembros que está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β o un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β . Más especialmente,
- 40 el anillo B es piridina o pirazina, sustituida opcionalmente con un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo C_{1-6} alcoxi. Muy especialmente, el anillo B es pirazina, sustituida opcionalmente con un grupo C_{1-3} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 2 sustituyentes que son átomos de halógeno. Particularmente, el anillo B es pirazina sustituida opcionalmente con un grupo metilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes que son átomos de flúor o cloro. Más particularmente, el
- 45 anillo B es pirazina sustituida con un grupo difluorometilo. Ejemplos de grupos de anillo B sustituidos adecuados son 5-fluoropiridin-2-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 5-difluorometilpiridin-2-ilo, 5-fluorometilpiridin-2-ilo, 5-metoxipiridin-2-ilo, 5-difluorometoxipiridin-2-ilo, 5-metoxipirazin-2-ilo, 5-difluorometilpirazin-2-ilo, 5-difluorometoxipirazin-2-ilo, 5-fluorometoxipirazin-2-ilo y 5-etoxipirazin-2-ilo. Ejemplos adicionales de grupos cíclicos B sustituidos adecuados son 5-metilpirazina-2-ilo, 5-fluorometilpirazina-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 5-etilpiridin-
- 50 2-ilo y 5-(1,1-difluoroetil)pirazin-2-ilo.

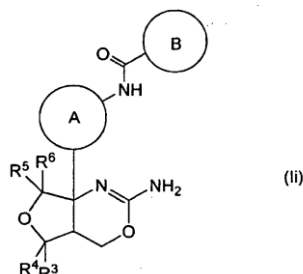
- El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Más preferiblemente, R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-3} alquilo
- 55 que tiene opcionalmente 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro y un grupo ciano. Muy preferiblemente, R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-2} alquilo que tiene opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de flúor, bromo, un grupo hidroxilo, un grupo nitro y un grupo ciano. Especialmente, R^1 y R^2 son ambos hidrógeno.

- 60 El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3

sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Más preferiblemente, R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Muy con preferencia R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-3} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro y un grupo ciano. Especialmente, R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-2} alquilo que está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo nitro o un grupo ciano. Más especialmente, R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo que está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno. Muy especialmente, R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo sustituido opcionalmente con un átomo de flúor. En particular, R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo monofluorometilo. Particularmente, R^3 es monofluorometilo y R^4 es hidrógeno. Ejemplos de grupos R^3 adecuados son un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo y un grupo metoximetilo.

El derivado condensado de aminodihidro-oxacina de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención es con preferencia un compuesto de la fórmula (I), en donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Más preferiblemente, R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Muy preferiblemente, R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-3} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro y un grupo ciano. Especialmente, R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-2} alquilo que está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro o un grupo ciano. Más especialmente, R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo que está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno. Muy especialmente, R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y especialmente R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. Particularmente, R^5 y R^6 son ambos hidrógeno.

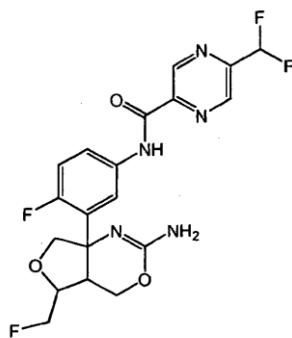
Un grupo preferido de compuestos de la presente invención es el compuesto de fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



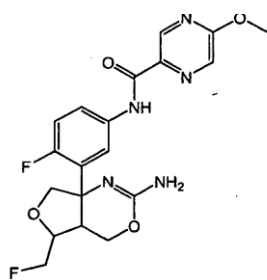
donde el Anillo A, el Anillo B, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define anteriormente en esta memoria.

Compuestos preferidos de la presente invención son:

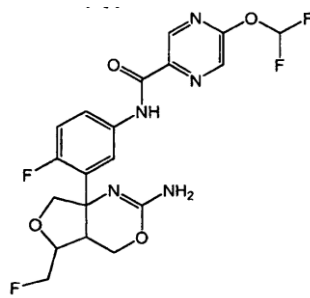
N-(3-((4a,5,7a)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil) pirazina-2-carboxamida:



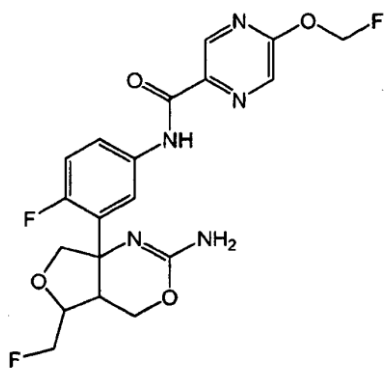
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida:



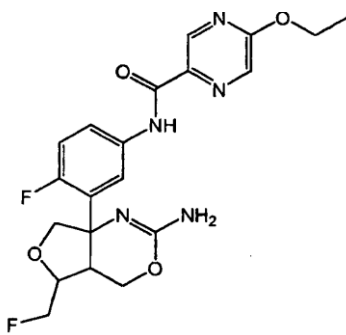
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)pirazina-2-carboxamida:



5 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometoxi)pirazina-2-carboxamida:

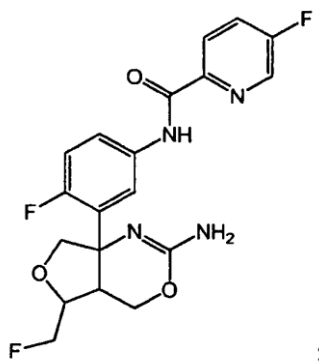


N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida:

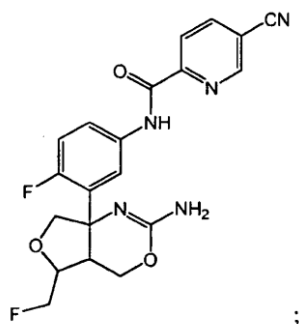


10

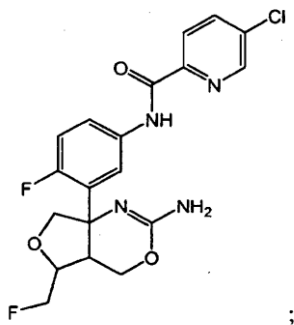
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida:



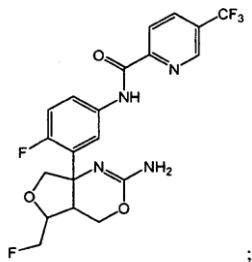
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida:



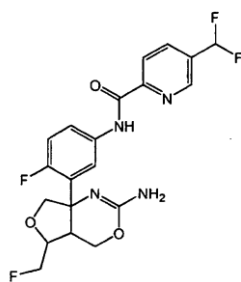
5 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida:



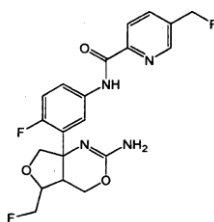
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)- ...



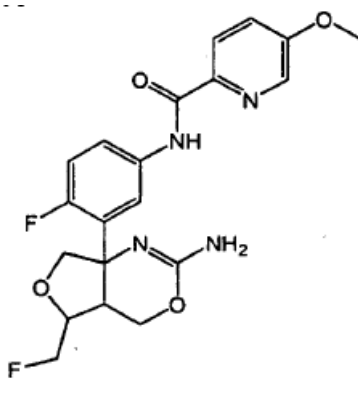
10 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)picolinamida:



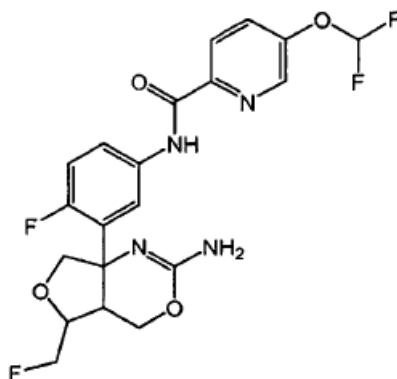
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)picolinamida:



5 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida:



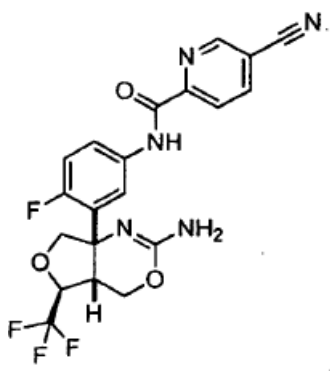
N-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)-picolinamida:



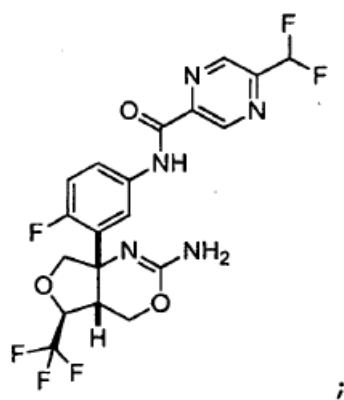
10

Otros compuestos preferidos de la presente invención son:

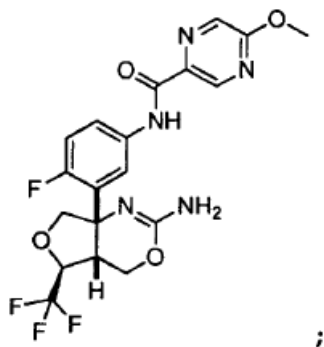
N-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida:



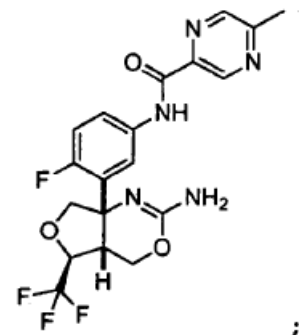
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluoromethyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-(difluoromethyl)pirazina-2-carboxamida:



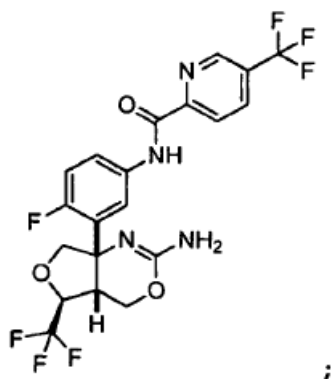
- 5 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluoromethyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-metoxipirazina-2-carboxamida:



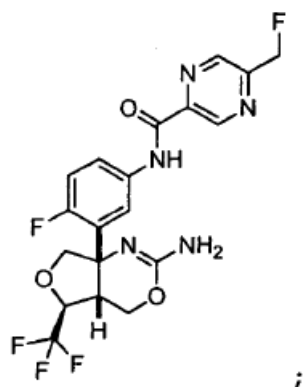
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluoromethyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-metilpirazina-2-carboxamida:



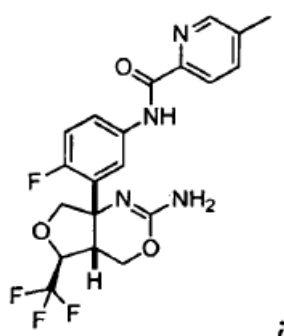
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida:



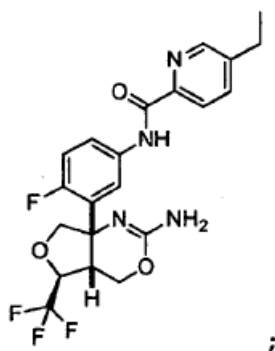
5 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirazina-2-carboxamida:



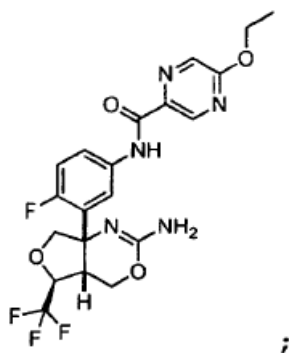
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metilpicolinamida:



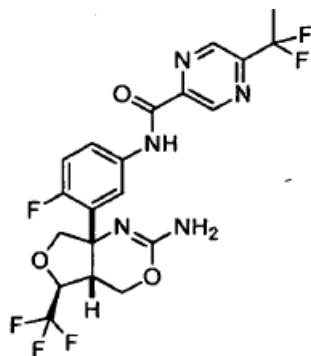
10 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etilpicolinamida:



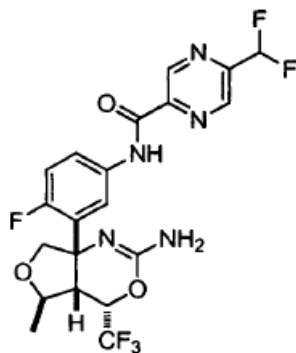
N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida:



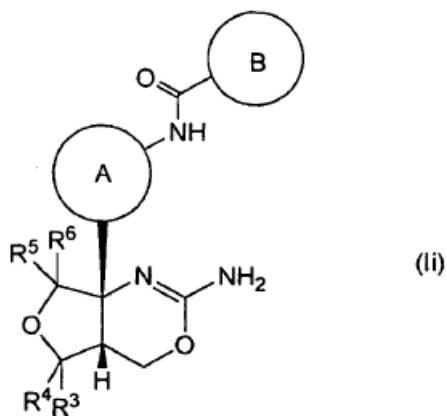
- 5 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(1,1-difluoroetil)pirazina-2-carboxamida:



Ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico [3-((1S,4aS,5R,7aS)-2-amino-5-metil-4-trifluorometil-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-*c'*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil]-amida:



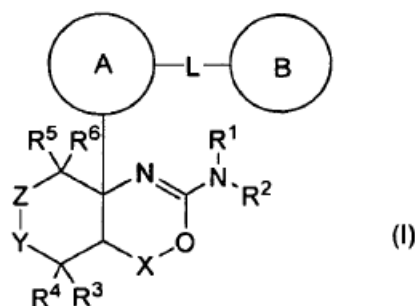
Un enantiómero preferido del compuesto de fórmula (I) es:



15

A continuación se describirán métodos para la preparación del compuesto de la fórmula (I) [al que se hace referencia en lo sucesivo en esta memoria como compuesto (I); un compuesto representado por otra fórmula se describe análogamente] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

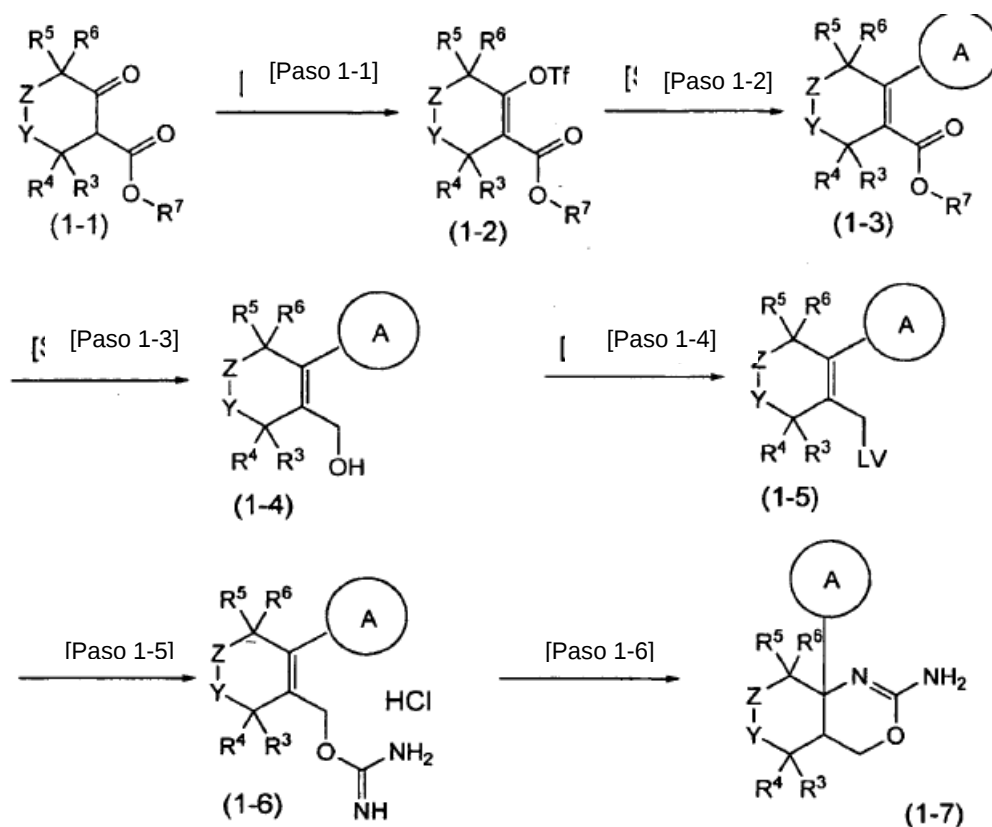
El compuesto representado por la fórmula (I):



(en donde el Anillo A, el Anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L, X, Y y Z son como se define arriba) o el compuesto intermedio del mismo se sintetizan, por ejemplo, por los Métodos Generales de Preparación 1 a 15 que se describen más adelante.

- 5 El "grupo lábil" en el compuesto materia prima utilizado en la preparación del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier grupo lábil utilizado para una reacción de sustitución nucleófila. Ejemplos preferibles del grupo lábil incluyen un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} -alquilsulfonilo, que puede estar sustituido con el Grupo Sustituyente α anterior y un grupo arilsulfonilo que puede estar sustituido con el Grupo Sustituyente α anterior. Ejemplos específicos del grupo lábil incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y un grupo p-toluenosulfonilo.
- 10

1. Método de Preparación General 1:



En la fórmula, R^7 representa un grupo C_{1-6} alquilo tal como un grupo metilo o un grupo etilo, un grupo C_{7-12} aralquilo tal como un grupo bencilo, o análogos, LV es un grupo lábil y representa un átomo de halógeno (tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo), por ejemplo, o un grupo sulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo (representado por TfO en la fórmula), por ejemplo, y el Anillo A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y y Z son como se define arriba.

15

El Método de Preparación General 1 es un método para preparar un compuesto (1-7) que es un compuesto intermedio sintético del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención a partir de un compuesto (1-1) como materia prima mediante pasos múltiples desde el Paso 1-1 al Paso 1-6.

20

El compuesto (1-1) puede ser un producto disponible comercialmente utilizado como tal, puede prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, y puede prepararse ulteriormente por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 1-1:

- 5 Este paso es un paso para la obtención de un compuesto (1-2) por trifluorometanosulfonilación del compuesto (1-1).

La reacción de este paso puede realizarse en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en la reacción de trifluorometanosulfonilación de un compuesto de carbonilo (tales como las condiciones descritas en J. Org. Chem., 57, 6972-6975 (1992), Tetrahedron Letters, 40, 8133-8136 (1999) y Tetrahedron, 61, 4128-4140 (2005)).

- 10 Específicamente, el compuesto (1-2) puede obtenerse haciendo que una base actúe sobre el compuesto (1-1), y haciendo reaccionar luego el compuesto con *N*-feniltrifluorometanosulfonimida o anhídrido trifluorometanosulfónico, por ejemplo. Esta reacción puede efectuarse haciendo que uno o más equivalentes de una base actúen sobre el compuesto (1-1) en un disolvente orgánico tal como éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, benceno o tolueno, por ejemplo. Ejemplos de la base utilizada incluyen hidruro de sodio, LDA (diisopropilamido de litio), bis(trimetilsilil)amido de litio, diisopropiletilamina, piridina y 2,6-lutidina. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es de 5 minutos a 24 horas, y con preferencia 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general -100°C a la temperatura ambiente, y con más preferencia -78°C a la temperatura ambiente.

Paso 1-2:

- 20 Este paso es un paso de obtención de un compuesto (1-3) por reacción de acoplamiento del compuesto (1-2) utilizando un metal de transición.

Esta reacción puede efectuarse en las mismas condiciones utilizadas por regla general en reacciones de acoplamiento que utilizan un metal de transición (tales como la reacción Suzuki-Miyaura o la reacción de Stille).

- 25 Ejemplos de la reacción utilizando un reactivo de organoboro como compuesto organometálico incluyen reacciones expuestas en documentos tales como Tetrahedron: Asymmetry 16 (2005) 2, 528-539 y Org. Lett. 6 (2004) 2, 277-279. Ejemplos de la reacción utilizando un reactivo de organoestaño incluyen la reacción expuesta en un documento tal como Tetrahedron 61 (2005) 16, 4128-4140. Ejemplos de la reacción utilizando un reactivo de organocinc como compuesto organometálico incluyen la reacción expuesta en un documento tal como Tetrahedron 61 (2005) 16, 4128-4140. El catalizador organometálico utilizado en esta reacción no está limitado particularmente. Ejemplos preferibles del catalizador organometálico incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), bis(terc-butilfosfina)paladio (0) acetato de paladio (II) y [1,3-bis(difenilfosfina)propano]níquel (II). La cantidad del catalizador organometálico utilizado es aproximadamente 0,001 a 0,1 equivalentes con respecto a la materia prima. El compuesto organometálico no está limitado particularmente. Ejemplos preferibles del compuesto organometálico incluyen reactivos de organoestaño tales como ariltri-n-butilestaño, y reactivos de organoboro tales como ácido arilborónico. La cantidad del compuesto organometálico utilizada es uno a cinco equivalentes con respecto a la materia prima. El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente en la medida que el mismo no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, *N,N*-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción no está limitada particularmente, y por regla general está comprendida entre la temperatura del hielo y la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 48 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas.

- 40 Un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado puede conseguirse realizando esta reacción en presencia de una base. Dicha base no está limitada particularmente. Ejemplos preferibles de la base incluyen bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio y soluciones de los mismos, y trietilamina.

Paso 1-3:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto alcohol (1-4) sometiendo el compuesto éster (1-3) a una reacción de reducción. El compuesto alcohol (1-4) puede obtenerse a partir del compuesto éster (1-3) por un método conocido para una persona experta en la técnica.

Ejemplos del agente reductor utilizado en la reacción incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio e hidruro de diisobutilaluminio. La temperatura de reacción no está limitada particularmente y por regla general es desde -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia -78°C a la temperatura ambiente. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente con tal que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, dietiléter, tolueno y diclorometano.

Paso 1-4:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (1-5) por conversión del grupo hidroxilo del compuesto (1-4) en un grupo lábil.

Ejemplos del grupo lábil incluyen átomos de halógeno (tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo) y grupos sulfonilo tales como un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo.

La reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones utilizadas por regla general en la reacción de conversión de un grupo hidroxilo en un grupo lábil de este tipo. Cuando el grupo lábil es un átomo de halógeno, por ejemplo, el compuesto (1-5) puede prepararse por reacción del compuesto (1-4) con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo o tetrahalogenometano-trifenilfosfina, por ejemplo. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, diclorometano y cloroformo. La temperatura de reacción es por regla general -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia la temperatura del hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es de 5 minutos a 48 horas, y con preferencia 5 minutos a 12 horas.

Cuando el grupo lábil es un grupo sulfonilo, el compuesto (1-5) se puede preparar por reacción del compuesto (1-4) con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o anhídrido trifluorometanosulfónico, por ejemplo.

El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción es por regla general -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia -78°C a la temperatura ambiente. Un resultado favorable tal como un rendimiento mejorado puede alcanzarse por adición de una base. La base utilizada no está limitada particularmente, siempre que no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles de la base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, piridina y diisopropilamina.

Paso 1-5:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (1-6) a partir del compuesto (1-5). El compuesto carbamimidato (1-6) puede obtenerse a partir del compuesto (1-5) por un método conocido para una persona experta en la técnica.

Específicamente, el compuesto (1-6) puede obtenerse por reacción del compuesto (1-5) con urea en un disolvente, por ejemplo. Esta reacción puede llevarse a cabo haciendo que uno o más equivalentes de urea actúe(n) sobre el compuesto (1-5), en un disolvente orgánico tal como metanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, por ejemplo. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 5 minutos a 24 horas, y con preferencia 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general 0°C a 150°C y con más preferencia desde la temperatura ambiente a 100°C.

Paso 1-6:

Este paso es un método de obtención del compuesto (1-7) por ciclación del compuesto (1-6) con un ácido.

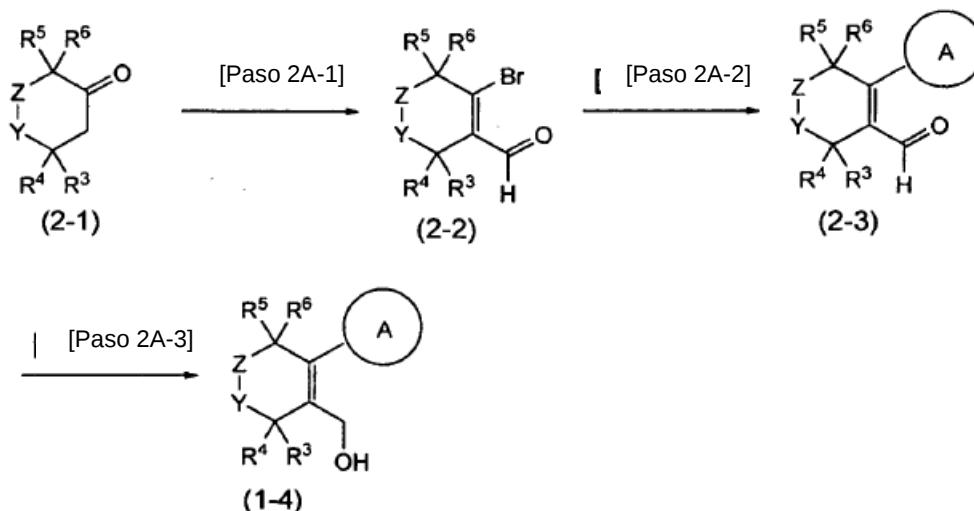
Esta reacción no está limitada particularmente, siempre que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en ella en cierta proporción. Por ejemplo, la reacción puede realizarse haciendo que un equivalente hasta un gran exceso de un ácido apropiado actúe sobre el compuesto (1-6) en presencia o ausencia de un disolvente tal como benceno, tolueno o diclorometano. Adicionalmente, puede utilizarse también ácido tal como disolvente. Ejemplos del ácido utilizado incluyen ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y mixturas de los mismos. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla

general es 1 a 72 horas, y con preferencia 1 a 48 horas. La temperatura de reacción es por regla general la temperatura del hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

El grupo amino en el compuesto (1-7) puede convertirse en $-NR^1R^2$ correspondiente en la fórmula (I), en la cual R^1 y R^2 están sustituidos, por reacción ulterior del compuesto (1-7) con un compuesto haluro correspondiente o análogos tal como un haluro de C_{1-6} alquilo, un haluro de C_{1-6} alquilcarbonilo, un haluro de C_{6-14} arilcarbonilo, un haluro de C_{1-6} alquilsulfonilo, un haluro de C_{6-14} arilsulfonilo, un haluro carbocíclico de 3 a 10 miembros o un haluro heterocíclico de 5 a 10 miembros.

2. Método de Preparación General 2:

Método 2A:



En la fórmula, el Anillo A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y y Z son como se define arriba.

El Método de Preparación General 2 consiste en el Método 2A anterior y el Método 2B descrito más adelante. El Método 2A es un método para preparación de un compuesto de la fórmula general (1-4) que es un compuesto intermedio sintético del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención a partir de un compuesto (2-1) como materia prima por pasos múltiples que van desde el Paso 2A-1 al Paso 2A-3.

El compuesto (2-1) puede ser un producto disponible comercialmente utilizado como tal, pero puede prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, y se puede preparar ulteriormente por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 2A-1:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (2-2) a partir del compuesto (2-1). Esta reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en la reacción de síntesis de un compuesto (2-2) a partir de un compuesto de carbonilo (tales como las condiciones descritas en J. Org. Chem., 47, 3597-3607 (1982)).

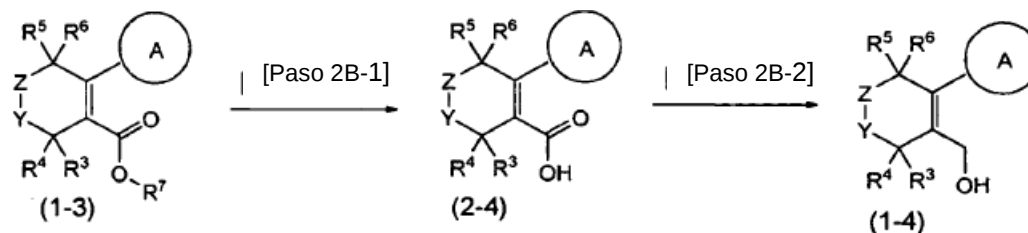
Paso 2A-2:

Este paso es un paso de síntesis de un compuesto (2-3) a partir del compuesto (2-2) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 1-2).

Paso 2A-3:

Este paso es un paso de obtención del compuesto alcohol (1-4) sometiendo el compuesto aldehído (2-3) a reacción de reducción.

El compuesto alcohol (1-4) puede obtenerse a partir del compuesto aldehído (2-3) por un método conocido para una persona experta en la técnica. Ejemplos del agente reductor utilizado en la reacción incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La temperatura de reacción no está limitada particularmente y por regla general es desde -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia -20°C a la temperatura ambiente. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, éter, tolueno y diclorometano.

Método 2B:

En la fórmula, el Anillo A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y y Z son como se define arriba.

- 5 Como se muestra en el método anterior 2B, el compuesto (1-4) se puede preparar también por conversión de un compuesto (1-3) en un compuesto (2-4) y sometiendo el compuesto a una reacción de reducción.

El compuesto (1-3) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 1, y puede prepararse también por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 2B-1:

- 10 Este paso es un paso de obtención del compuesto (2-4) por hidrólisis alcalina del compuesto (1-3).

La reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones de reacción que las descritas en J. Med. Chem., 33 (9) 2621-2629 (1990), por ejemplo.

- 15 Específicamente, el compuesto (2-4) se puede obtener por adición de una base tal como hidróxido de sodio a una solución del compuesto (1-3), agitación de la mezcla durante varias horas a un día, y tratamiento subsiguiente de la reacción con un ácido tal como una solución de ácido cítrico, por ejemplo.

- 20 El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. La base utilizada no está limitada particularmente y con preferencia es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, por ejemplo. La cantidad de la base utilizada es un equivalente a un gran exceso, y con preferencia 1 a 20 equivalentes con respecto al compuesto (1-3). El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 1 a 24 horas, con preferencia 1 a 6 horas. La temperatura de reacción no está limitada particularmente, y por regla general es la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Paso 2B-2:

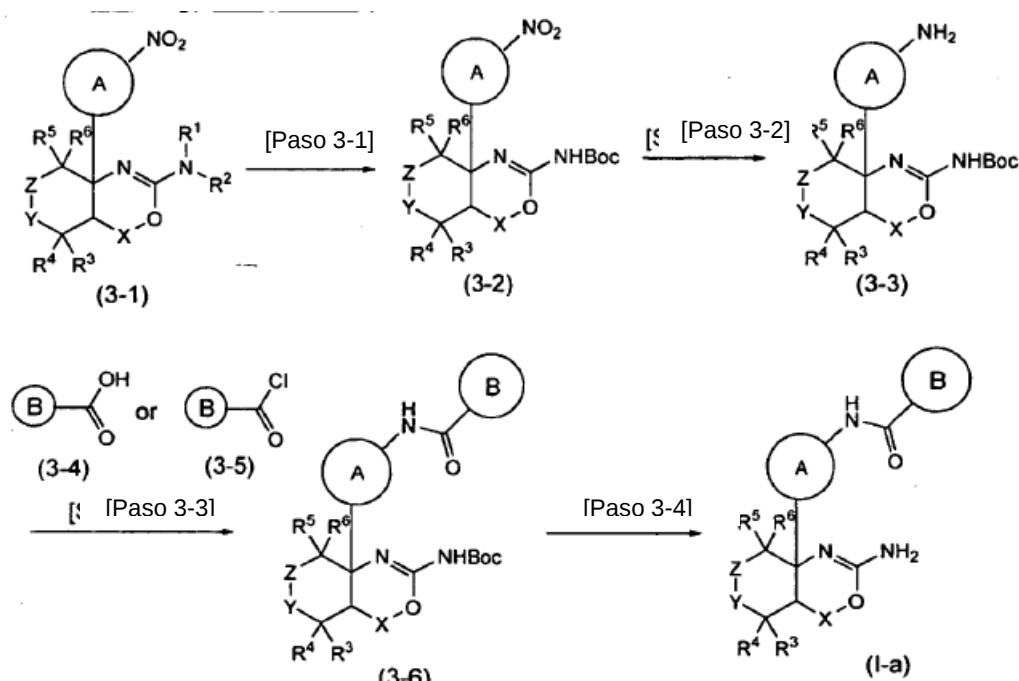
- 25 Este paso es un paso de obtención del compuesto (1-4) sometiendo el compuesto (2-4) a reacción de reducción.

- 30 El compuesto (1-4) se puede obtener por conversión del compuesto (2-4) en un anhídrido de ácido mixto seguido por reacción del anhídrido de ácido mixto con borohidruro de sodio. El anhídrido de ácido mixto puede sintetizarse por un método conocido para una persona experta en la técnica. La síntesis se realiza haciendo reaccionar el compuesto (2-4) con un cloroformiato tal como cloroformiato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina, por ejemplo. Se utilizan uno a dos equivalentes del cloroformiato y la base con respecto al compuesto (2-4). La temperatura de reacción es -30°C a la temperatura ambiente, y con preferencia -20°C a la temperatura ambiente.

- 35 El paso de reacción del anhídrido de ácido mixto con un agente reductor tal como borohidruro de sodio se realiza por reacción en un disolvente tal como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano o en una solución mixta del disolvente y agua, por ejemplo. Se utiliza un equivalente a un gran exceso del agente reductor tal como borohidruro de sodio con respecto al anhídrido de ácido mixto.

- 40 El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 0,5 a 48 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción no está limitada particularmente, y por regla general es -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia -20°C a la temperatura ambiente. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él a cierta proporción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano y éter.

3. Método de Preparación General 3:



En la fórmula, el Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y, Z y el Anillo B son como se define arriba.

El Método de Preparación General 3 es un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, en donde L es -NHCO- y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (3-1) como materia prima por pasos múltiples que van desde el Paso 3-1 al Paso 3-4.

El compuesto (3-1) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 1 o una combinación de tres métodos de preparación, el Método de Preparación General 1, el Método de Preparación General 2 y el Método de Preparación General 4, y puede prepararse también por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos. Los compuestos (3-4) y (3-5) pueden ser cada uno un producto disponible comercialmente utilizado como tal, se pueden preparar también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, y pueden prepararse también por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 3-1:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (3-2) por t-butoxicarbonilación del grupo amino del compuesto (3-1) cuando R^1 y R^2 son ambos hidrógeno.

La reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la t-butoxicarbonilación de un aminocompuesto tal como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition", John Wiley & Sons (1991), p. 327-330. El compuesto (3-2) se puede obtener por reacción del compuesto (3-1) con dicarbonato de di-terc-butilo utilizando trietilamina como base en un disolvente tal como tetrahidrofurano, por ejemplo.

Paso 3-2:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (3-3) a partir del compuesto (3-2).

El compuesto (3-3) se sintetiza por reducción del nitrocompuesto (3-2) por un método de síntesis conocido para una persona experta en la técnica. Ejemplos del método incluyen reducción por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de metal noble tal como níquel Raney, paladio, rutenio, rodio o platino. En este caso, es preferible la reacción de reducción con hierro en condiciones neutras utilizando cloruro de amonio, por ejemplo.

Paso 3-3:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (3-6) por condensación del compuesto (3-3) con el compuesto (3-4) utilizando un agente de condensación. Alternativamente, este paso es un paso de obtención de un compuesto (3-6) por condensación del compuesto (3-3) con el compuesto (3-5) por reacción de acilación.

La reacción de condensación del compuesto (3-3) con el compuesto (3-4) utilizando un agente de condensación se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general y descritas en los documentos siguientes. Ejemplos del método preferido incluyen los de Rosowsky, A.; Forsch, R. A.; Moran, R. G.; Freisheim, J.

H.; J. Med. Chem., 34 (1), 227-234 (1991), Brzostwska, M.; Brossi, A.; Flippen-Anderson, J. L.; Heterocycles, 32 (10), 1968-1972 (1991), y Romero, D. L.; Morge, R. A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P. D.; Palmer, J. R.; Johnson, P. D.; Smith, H. W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R. L.; Reusser, F.; Althaus, I. W.; Downey, K. M.; So, A. G.; Resnick, L.; Tarpley, W. G.; Aristoff, P. A.; J. Med. Chem., 37 (7), 998-1014 (1994).

- 5 El compuesto (3-3) puede ser una forma libre o una sal.

El disolvente en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción. Ejemplos de disolventes incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de metilo, diclorometano, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida, tolueno y xileno. Ejemplos del agente de condensación incluyen CDI (N,N'-carbonyldiimidazol), Bop (hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi(tri(dimetilamino))fosfonio), WSC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida hidroclicloruro), DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), cianuro de dietilfosforilo, PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio) y EDC.HCl (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidroclicloruro). Se utiliza un equivalente a un gran exceso del compuesto (3-4) con respecto al compuesto (3-3). En caso necesario puede añadirse un equivalente a un gran exceso de una base orgánica tal como trietilamina.

- 15 El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 48 horas, con preferencia 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción varía de acuerdo con la materia prima utilizada, el disolvente y análogos, y no está limitada particularmente. Es preferible la temperatura del hielo a la temperatura de reflujo del disolvente.

- 20 El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , puede obtenerse por reacción ulterior del compuesto (I-a) obtenido en el Método de Preparación General 3 con un compuesto haluro correspondiente tal como un haluro de C_{1-6} alquilo.

- 30 Alternativamente, -NHCO- de L en el compuesto (I-a) de la presente invención puede convertirse en -NR^eCO- (en donde R^e es un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α) por reacción ulterior del compuesto (I-a) obtenido en el Método de Preparación General 3 con un compuesto haluro correspondiente tal como un haluro de C_{1-6} alquilo.

El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde L es -NR^eSO₂-, se puede obtener utilizando el compuesto de haluro de sulfonilo correspondiente en lugar del compuesto (3-4) o (3-5) utilizado en el Método de Preparación General 3.

- 35 En el Método de Preparación General 3, el compuesto (3-6) se puede preparar también a partir del compuesto (3-3) y el compuesto (3-4) por un método descrito en el método alternativo (1) o (2) siguiente.

Método Alternativo (1):

- 40 El compuesto (3-6) se puede obtener por conversión del compuesto (3-4) en un anhídrido de ácido mixto seguido por reacción del anhídrido de ácido mixto con el compuesto (3-3). El anhídrido de ácido mixto se puede sintetizar por un medio conocido para una persona experta en la técnica. La síntesis se efectúa por reacción del compuesto (3-4) con cloroformiato tal como cloroformiato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina, por ejemplo. Se utilizan uno a dos equivalentes del cloroformiato y la base con respecto al compuesto (3-4). La temperatura de reacción es -30°C a la temperatura ambiente, y con preferencia -20°C a la temperatura ambiente.

- 45 El paso de condensación del anhídrido de ácido mixto con el compuesto (3-3) se lleva a cabo por reacción del anhídrido de ácido mixto con el compuesto (3-3) en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo. Se utiliza un equivalente a un gran exceso del compuesto (3-3) con respecto al anhídrido de ácido mixto.

El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 48 horas, y con preferencia 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es -20°C a 50°C, y con preferencia -20°C a la temperatura ambiente.

- 50 Método Alternativo (2):

El compuesto (3-6) se puede obtener por conversión del compuesto (3-4) en un éster activo seguido por reacción del éster activo con el compuesto (3-3). El paso de obtención del éster activo se efectúa por reacción del compuesto (3-4) con un reactivo de síntesis de ésteres activos en un disolvente tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida en presencia de un agente de condensación tal como DCC, por ejemplo. Ejemplos del reactivo de síntesis del éster activo incluyen *N*-hidroxisuccinimida. Se utilizan uno a 1,5 equivalentes del reactivo de síntesis de

éster activo y el agente de condensación con respecto al compuesto (3-4). El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 48 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas.

La temperatura de reacción es -20°C a 50°C, y con preferencia -20°C a la temperatura ambiente.

- 5 El paso de condensación del éster activo con el compuesto (3-3) se lleva a cabo por reacción de éster activo con el compuesto (3-3) en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, por ejemplo. Se utiliza un equivalente a un gran exceso del compuesto (3-3) con respecto al éster activo. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 48 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es -20°C a 50°C, y con preferencia -20°C a la temperatura ambiente.

- 10 En esta reacción de acilación, el compuesto (3-6) se puede obtener a partir de los compuestos (3-3) y (3-5) por un método conocido para una persona experta en la técnica.

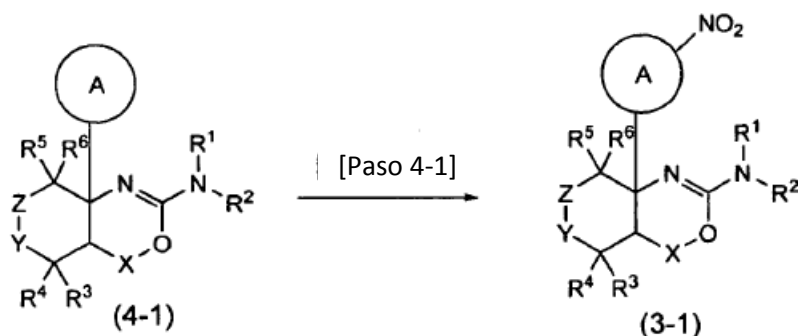
- 15 Ejemplos de la base utilizada en la reacción incluyen trietilamina, piridina, carbonato de potasio y diisopropiletilamina. La temperatura de reacción no está limitada particularmente, y por regla general es -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia -20°C a la temperatura ambiente. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en el mismo en cierta proporción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, éter, tolueno y diclorometano.

Paso 3-4:

Este paso es un paso de obtención del compuesto (1-a) por reacción de desprotección del grupo t-butoxicarbonilo del compuesto (3-6).

- 20 La reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la 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, Second Edition", John Wiley & Sons (1991), pp. 327-330. El compuesto (1-a) se puede obtener por reacción de ácido trifluoroacético con el compuesto (3-6) en un disolvente tal como diclorometano, por ejemplo.

- 25 4. Método de Preparación General 4:



En la fórmula, el Anillo A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y y Z son como se define arriba.

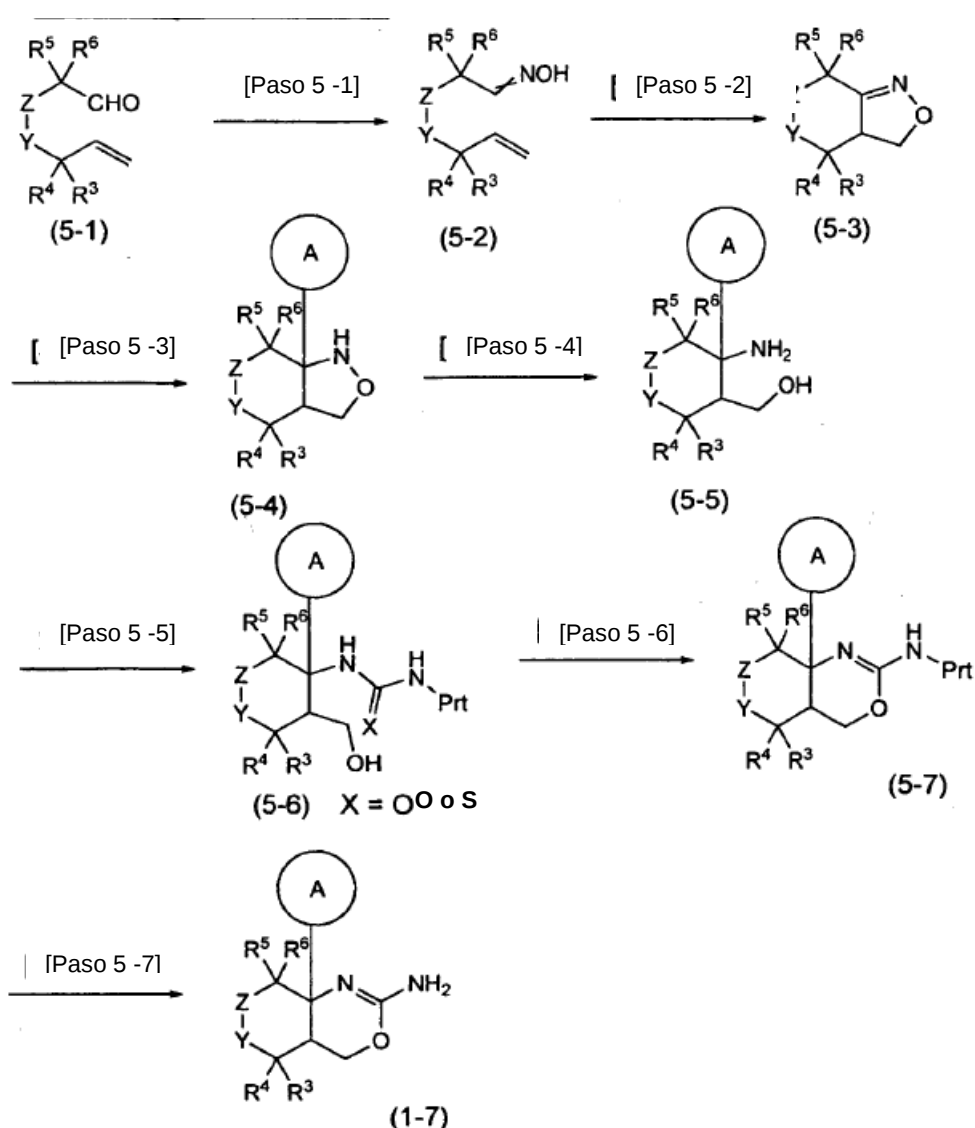
- 30 El Método de Preparación General 4 es un método para preparar un compuesto de la fórmula general (3-1) que es un compuesto intermedio sintético del compuesto de acuerdo con la presente invención y se utiliza en el Método de Preparación General 3 a partir de un compuesto (4-1) como materia prima por el Paso 4-1.

El compuesto (4-1) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 1, el Método de Preparación General 5 o una combinación del Método de Preparación General 1 y el Método de Preparación General 2, y puede prepararse también por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

- 35 Paso 4-1:

- 40 Este paso es un paso de obtención del compuesto (3-1) por reacción de nitración del compuesto (4-1). En esta reacción de nitración, el compuesto (3-1) se puede obtener a partir del compuesto (4-1) por un método conocido para una persona experta en la técnica. Ejemplos del agente de nitración utilizado en la reacción incluyen nitrato de potasio/ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico fumante/anhidrido acético, ácido nítrico concentrado/ácido sulfúrico concentrado, ácido nítrico concentrado y ácido nítrico concentrado/ácido sulfúrico concentrado en TFA. La temperatura de reacción no está limitada particularmente, y por regla general es -20°C a la temperatura ambiente.

5. Método de Preparación General 5:



En la fórmula, Prt representa un grupo protector tal como un grupo benzoílo, un grupo acetilo o un grupo 8-fluorenometiloxycarbonilo (grupo Fmoc), y el Anillo A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y y Z son como se define arriba.

El Método de Preparación General 5 es un método para preparación de un compuesto (1-7) que es un compuesto intermedio sintético del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención a partir de un compuesto (5-1) como materia prima por pasos múltiples que van desde el Paso (5-1) al Paso (5-7).

El compuesto (5-1) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 6 ó 7 descrito más adelante, pudiendo prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido por una persona experta en la técnica, y pudiendo prepararse adicionalmente por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 5-1:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (5-2) por oximación del compuesto (5-1).

La reacción en este paso puede realizarse en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en la reacción de oximación de un compuesto de carbonilo tales como las condiciones descritas en Org. Lett. 9 (2007) 5, 753-756, Tetrahedron: Asymmetry 5 (1994) 6, 1018-1028 y Tetrahedron 54 (1998) 22, 5868-5882.

Específicamente, el compuesto (5-2) se puede obtener por reacción del compuesto (5-1) con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina (tal como hidrocloreto de hidroxilamina o sulfato de hidroxilamina) en presencia de una base o en ausencia de una base, por ejemplo.

El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes orgánicos tales como etanol, metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y diclorometano, y mixturas de estos disolventes y agua. Ejemplos de la base utilizada incluyen acetato de sodio, piridina, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio, hidróxido de bario y 2,6-lutidina. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 5 minutos a 24 horas, y con preferencia 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con más preferencia 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

Paso 5-2:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (5-3) para conversión del compuesto (5-2) en un derivado óxido de nitrilo y realización de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar con el resto olefina en la misma molécula.

La reacción en este paso puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar tales como las condiciones descritas en un documento tal como Org. Lett. 9 (2007) 5, 753-756, Tetrahedron: Asymmetry 5 (1994) 6, 1018-1028 y Tetrahedron 54 (1998) 22, 5868-5882. Ejemplos del reactivo para conversión del compuesto oxima en el óxido de nitrilo incluyen *N*-clorosuccinimida e hipoclorito de sodio. El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. La temperatura de reacción no está limitada particularmente y por regla general es la temperatura del hielo a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 0,5 a 48 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas.

Un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado puede alcanzarse llevando a cabo esta reacción en presencia de una base. Una base de este tipo no está limitada particularmente. Ejemplos de la base incluyen bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio y soluciones de los mismos, así como trietilamina y piridina.

Paso 5-3:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (5-4) por reacción de adición de un reactivo de aril-litio (con inclusión de reactivos heterocíclicos) o un reactivo de Grignard (con inclusión de reactivos heterocíclicos) con el compuesto (5-3).

La reacción en este paso puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las descritas en J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5376-5383, Bull. Chem Soc. Jpn., 66, 2730-2737 (1993) y SINLETT. 2004, No. 8 pp. 1408-1413, por ejemplo.

El reactivo de aril-litio (con inclusión de compuestos heterocíclicos) o el reactivo de Grignard (con inclusión de compuestos heterocíclicos) se pueden preparar por métodos conocidos para una persona experta en la técnica. Específicamente, un reactivo de aril-litio correspondiente (con inclusión de compuestos heterocíclicos) o reactivo de aril-magnesio (con inclusión de compuestos heterocíclicos) se puede preparar por intercambio halógeno-metal entre un compuesto haluro de arilo y un reactivo organometálico disponible comercialmente tal como un reactivo de alquil-litio tal como *n*-, *sec*- o *terc*-butil-litio o un reactivo de Grignard tal como bromuro de isopropilmagnesio, o magnesio metálico, por ejemplo.

El disolvente utilizado en este paso varía de acuerdo con el material de partida y el reactivo utilizado, y no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción, permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción, y sea siempre inerte durante la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes orgánicos tales como dietil-éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno y tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 0,1 a 48 horas, y con preferencia 0,1 a 12 horas. La temperatura de reacción varía de acuerdo con el material de partida, el reactivo utilizado y análogos, y con preferencia se mantiene baja, por ejemplo, a -78°C a fin de minimizar la formación de sub-productos.

Pueden alcanzarse resultados favorables tales como un rendimiento mejorado y un tiempo de reacción reducido por adición de TMEDA (tetrametiletilenodiamina), HMPA (hexametilfosforamida) o un ácido de Lewis tal como un complejo trifluoruro de boro-dietil-éter (BF₃·OEt₂) como aditivo, por ejemplo.

Paso 5-4:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (5-5) por sometimiento del compuesto (5-4) a reacción de escisión reductora del enlace *N*-O.

La reacción de escisión reductora del enlace *N*-O puede llevarse a cabo en condiciones que utilizan cinc-ácido acético, un catalizador metálico tal como hidrógeno-óxido de platino, o hidruro de litio y aluminio, por ejemplo.

- La reacción que utiliza cinc tal como cinc-ácido acético puede realizarse en las mismas condiciones que las descritas en J. Org. Chem. 2003, 68, 1207-215 y Org. Lett. 7 (2005) 25, 5741-5742, por ejemplo. Ejemplos del ácido utilizado incluyen ácido acético, ácido fórmico y ácido clorhídrico. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, 1,4-dioxano, THF y agua. El ácido anterior puede utilizarse también como disolvente. La temperatura de reacción es por regla general -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia la temperatura del hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 5 minutos a 48 horas, y con preferencia 5 minutos a 24 horas.
- 10 La reacción que utiliza un catalizador metálico tal como hidrógeno-óxido de platino puede realizarse en las mismas condiciones que las descritas en Tetrahedron: Asymmetry 5 (1994) 6, 1018-1028 y Tetrahedron, vol. 53, No. 16, pp 5752-5746, 1997, por ejemplo. El compuesto (5-5) puede obtenerse por hidrogenación del compuesto (5-4) utilizando óxido de platino como catalizador en un disolvente tal como metanol, por ejemplo.
- 15 La reacción que utiliza hidruro de litio y aluminio puede realizarse en las mismas condiciones que las descritas en Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 2730-2737 (1993), por ejemplo. El compuesto (5-5) puede obtenerse por adición del compuesto (5-4) utilizando hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como éter, por ejemplo.

Paso 5-5:

- Este paso es un paso de obtención de un compuesto (5-6) a partir del compuesto (5-5). El derivado de urea/tiourea (5-6) se puede obtener a partir del compuesto (5-5) por un método conocido para una persona experta en la técnica.
- 20 Cuando el grupo protector es un grupo benzoílo, el compuesto (5-6) se puede obtener en este paso por reacción del compuesto (5-5) con isocianato/isotiocianato de benzoílo en un disolvente tal como diclorometano o tolueno. Esta reacción puede realizarse en las mismas condiciones que las descritas en J. Med. Chem. 1990, 33, 2393-2407, por ejemplo. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, tolueno, metanol, etanol, 1,4-dioxano y THF. La temperatura de reacción es por regla general -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia la temperatura del hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 5 minutos a 48 horas, y con preferencia 5 minutos a 24 horas.
- 25 Cuando el grupo protector es un grupo 8-fluorenometiloxycarbonilo (grupo Fmoc), el compuesto (5-6) se puede obtener en este paso por reacción del compuesto (5-5) con isocianato/isotiocianato de fluorenometiloxycarbonilo (que se puede preparar de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5401-5402) en un disolvente tal como diclorometano o tolueno. Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las descritas en J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 15796-15806. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, tolueno, metanol, etanol, 1,4-dioxano y THF. La temperatura de reacción es por regla general -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia la temperatura del hielo a la temperatura del flujo del disolvente. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 5 minutos a 48 horas, y con preferencia 5 minutos a 24 horas.
- 30
- 35

Paso 5-6:

- 40 Este paso es un paso de obtención de un compuesto (5-7) por ciclación del compuesto (5-6).
- En esta reacción, el compuesto (5-6) se puede ciclar en diversas condiciones para obtener el compuesto (5-7) por selección de un grupo protector del compuesto (5-6).
- 45 Cuando el grupo protector es benzoílo y X=S, por ejemplo, el compuesto (5-7) se puede obtener en esta reacción por calentamiento del compuesto (5-6) en un disolvente tal como etanol en presencia de un agente deshidratante tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, por ejemplo. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 2 a 24 horas, y con preferencia 8 a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general 80°C a reflujo. Cuando el grupo protector es un grupo Fmoc o un grupo benzoílo y X=O, por ejemplo, el compuesto (5-7) se puede obtener en esta reacción por calentamiento del compuesto (5-6) en un disolvente tal como metanol en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico concentrado, por ejemplo. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como metanol, etanol, 1-propanol y agua, disolventes mixtos de los mismos, y ácidos utilizados como disolvente. La reacción puede llevarse a cabo haciendo que actúe un equivalente hasta un gran exceso de un ácido apropiado en presencia o ausencia de dicho disolvente. Ejemplos del ácido utilizado incluyen ácido clorhídrico concentrado, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y mixturas de los mismos. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 0,5 a 72 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es por regla general la temperatura del hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.
- 50
- 55

5 Cuando el grupo protector es un grupo Fmoc o un grupo benzoílo, el compuesto (5-7) se puede obtener por un
 método alternativo de reacción del compuesto (5-6) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente tal como
 diclorometano en presencia de una base tal como piridina. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado
 particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en
 10 cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-
 dicloroetano, THF, 1,2-dimetoxietano y tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La reacción puede efectuarse
 utilizando 1 a 20 equivalentes de una base apropiada en dicho disolvente. Ejemplos de la base utilizada incluyen
 piridina, 2,6-lutidina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y mixturas de los mismos. El tiempo de reacción no
 está limitado particularmente y por regla general es 0,5 a 24 horas, y con preferencia 0,5 a 12 horas. La temperatura
 15 de reacción es por regla general -78°C a la temperatura ambiente. Alternativamente, cuando X=O, la ciclación puede
 llevarse a cabo utilizando cloruro de tionilo en un disolvente tal como cloroformo. Se apreciará por los expertos en la
 técnica que cuando X=S, la transformación de (5-6) en (5-7) puede realizarse en cierta gama de condiciones, por
 ejemplo por tratamiento de (5-6, donde X=S) con N,N'-diciclohexilcarbodiimida en un disolvente tal como etanol.
 Estas reacciones se pueden realizar en las mismas condiciones que las descritas en Organic Preparations y
 20 Procedures International, 1988, 20, 73-82, por ejemplo.

Quando el grupo protector es un grupo benzoílo y X=O, el compuesto (5-7) se puede obtener por un método
 alternativo 2 de reacción del compuesto (5-6) con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono (o bromo) en un
 disolvente tal como diclorometano. Las condiciones de reacción son iguales que las de bromación de un alcohol
 primario que son conocidas para una persona con experiencia en la técnica.

20 Paso 5-7:

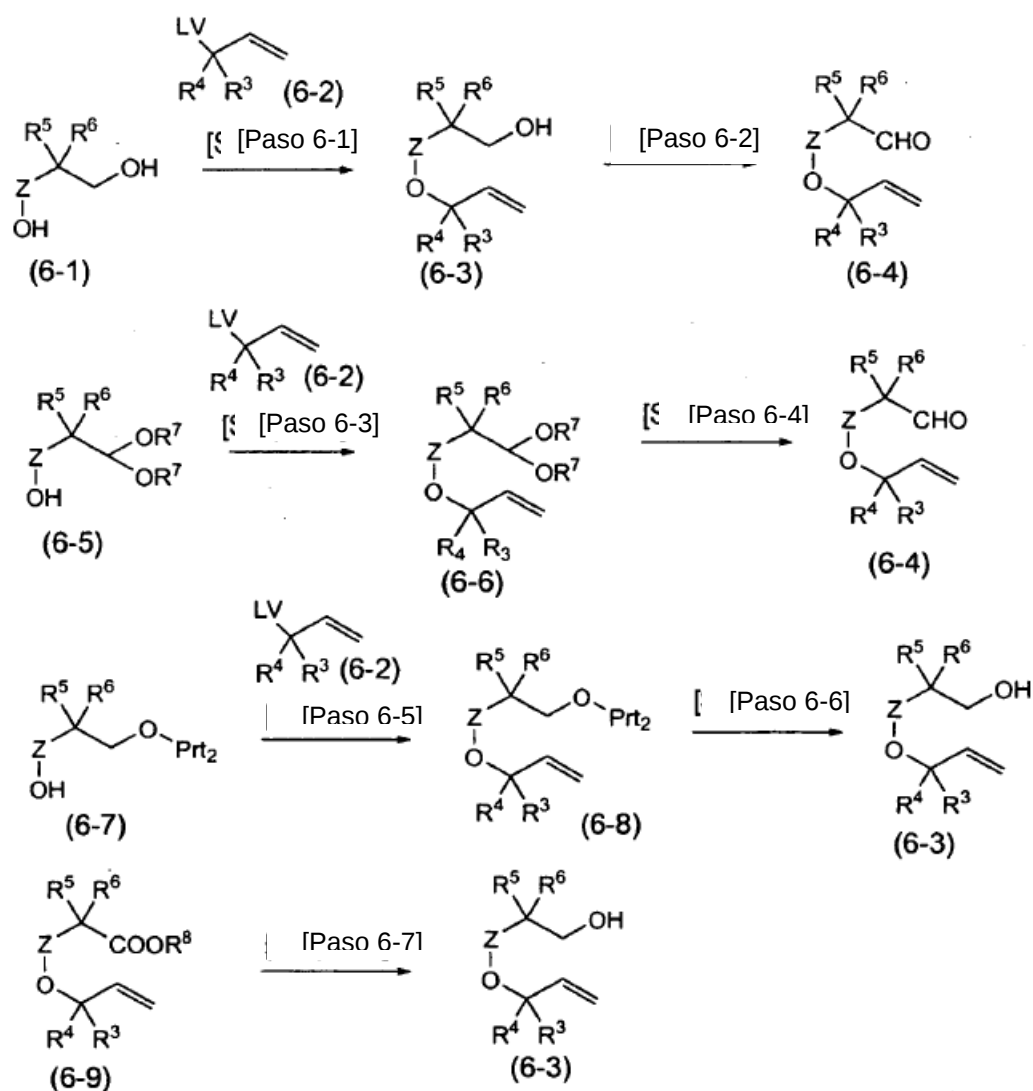
Este paso es un paso de obtención del compuesto (1-7) por desprotección del grupo protector del compuesto (5-7).
 El compuesto (1-7) se puede obtener en condiciones de desprotección conocidas por una persona experta en la
 técnica.

25 Cuando el grupo protector es un grupo Fmoc, por ejemplo, el compuesto (1-7) se puede obtener en las mismas
 condiciones que las utilizadas generalmente en la desprotección de un grupo protector 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, Third Edition", John Wiley & Sons, p. 506-507 y J. Org. Chem. 1998, 63, 196-200). En esta
 30 reacción, el compuesto (1-7) se puede obtener por reacción del compuesto (5-7) con un exceso de una amina tal
 como pirrolidina en un disolvente tal como acetonitrilo, por ejemplo. El disolvente utilizado en la reacción no está
 limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva
 en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, THF y acetonitrilo. La reacción puede
 efectuarse haciendo que un equivalente hasta un gran exceso de una base apropiada actúe en presencia de dicho
 disolvente. Ejemplos de la base utilizada incluyen piperidina, morfolina, pirrolidina, TBAF y DBU. El tiempo de
 35 reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 72 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas. La
 temperatura de reacción es por regla general la temperatura del hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Pueden conseguirse resultados favorables tales como un rendimiento mejorado y un tiempo de reacción reducido
 por adición de un compuesto tiol tal como 1-octanotiol como aditivo, por ejemplo.

40 Cuando el grupo protector es un grupo benzoílo, el compuesto (1-7) se puede obtener en esta reacción por
 calentamiento del compuesto (5-7) en un disolvente tal como metanol en presencia de una base tal como DBU, por
 ejemplo. Esta reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las descritas en Sinth. Commun. 32
 (2), 265-272 (2002), por ejemplo. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que
 el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos
 del disolvente incluyen disolventes tales como metanol, etanol y 1-propanol. La reacción puede llevarse a cabo
 45 utilizando 1 a 20 equivalentes de una base apropiada en dicho disolvente. Ejemplos de la base utilizada incluyen
 DBU. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 24 horas, y con preferencia
 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general la temperatura ambiente hasta la temperatura de
 reflujo del disolvente.

6. Método de Preparación General 6:



En la fórmula, Prt_2 representa un grupo protector de hidroxilo primario, R^8 representa un grupo C_{1-6} alquilo, y Z , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y LV son como se define arriba.

El Método de Preparación General 6 es un método para preparación de un compuesto (6-4) que es un compuesto (5-1) como material de partida para el Método de Preparación General 5, en donde Y es un átomo de oxígeno.

Los compuestos (6-1), (6-2), (6-5), (6-7) y (6-9), pueden ser cada uno un compuesto disponible comercialmente utilizado como tal, o pueden prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, pudiendo prepararse adicionalmente por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

10 Paso 6-1:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (6-3) por reacción del compuesto (6-1) con el compuesto (6-2).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en la reacción de alquilación en O de un compuesto alcohol (tales como las condiciones descritas en Tetrahedron Lett. 46 (2005) 45, 7751-7755). En esta reacción, el compuesto (6-3) se puede obtener por adición de una base tal como hidruro de sodio a una solución del compuesto (6-1) en THF para preparar un alcóxido, seguido por reacción del alcóxido con el compuesto (6-2), por ejemplo. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como THF, DMF y dimetil-sulfóxido. La reacción puede llevarse a cabo haciendo que 1 a 3 equivalentes de una base apropiada actúen en presencia de dicho disolvente. Ejemplos de la base utilizada incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, y t-butoxipotasio. El tiempo de reacción no está limitado

particularmente, y por regla general es 0,5 a 72 horas, y con preferencia 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general -20°C a 50°C.

Un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado puede obtenerse añadiendo una sal tal como yoduro de tetrabutilamonio en esta reacción.

5 Paso 6-2:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto aldehídico (6-4) por sometimiento del compuesto alcohol (6-3) a reacción de oxidación. El compuesto aldehído se puede obtener a partir del compuesto alcohol por un método conocido para una persona experta en la técnica.

10 Ejemplos del método de oxidación conocido utilizado en la reacción incluyen oxidación Swern, oxidación Corey-Kim, oxidación Moffatt, oxidación PCC, oxidación PDC, oxidación Dess-Martin, oxidación SO₃-piridina y oxidación TEMPO.

El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen dimetil-sulfóxido, tetrahydrofurano, tolueno, diclorometano y cloroformo.

15 La temperatura de reacción no está limitada particularmente y por regla general es -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia -78°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción no está limitado particularmente y por regla general es 0,5 a 48 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas.

Paso 6-3:

20 Este paso es un paso de síntesis de un compuesto (6-6) a partir del compuesto (6-5) como materia prima utilizando el método descrito en el método de preparación anterior (Paso 6-1).

Paso 6-4:

Este paso es un paso de obtención del compuesto (6-4) por desprotección del grupo acetal del compuesto (6-6).

25 Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la desprotección de un grupo aldehído tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, p. 293-329.

Paso 6-5:

Este paso es un paso de síntesis de un compuesto (6-8) a partir del compuesto (6-7) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 6-1).

Paso 6-6:

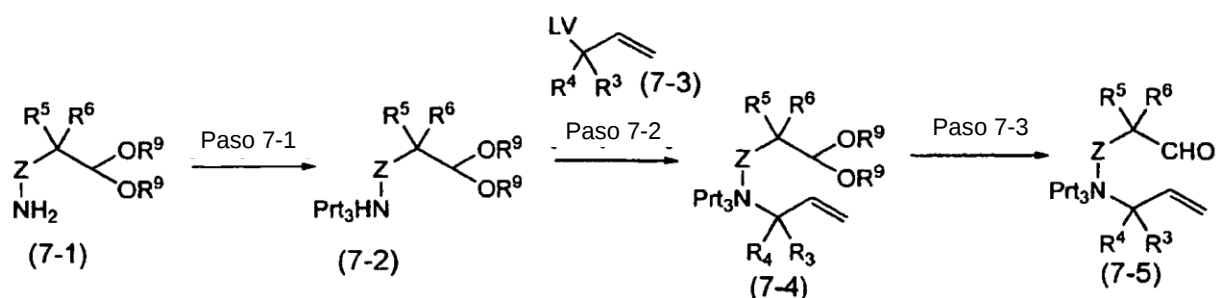
30 Este paso es un paso de obtención del compuesto (6-3) por desprotección del grupo protector hidroxilo del compuesto (6-8). El grupo protector de hidroxilo utilizado en este paso no está limitado particularmente.

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la desprotección de un grupo protector alcohol tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, p. 17-245.

35 Paso 6-7:

Este paso es un paso de síntesis del compuesto (6-3) a partir del compuesto (6-9) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior ((Paso 1-3) o (Pasos 2B-1 y 2)).

7. Método de Preparación General 7:



En la fórmula, R^9 representa un grupo C_{1-6} alquilo, o dos R^9 juntos pueden formar un anillo, Prt_3 representa un grupo protector tal como un grupo 2,4-dimetoxibencilo, y Z, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z y LV son como se define arriba.

El Método de Preparación General 7 es un método para preparación de un compuesto (7-5) que es un compuesto (5-1) como material de partida para el Método de Preparación General 5, en donde Y es un átomo de nitrógeno.

- 5 Los compuestos (7-1) y (7-3) pueden ser cada uno un producto disponible comercialmente utilizado como tal, si bien pueden prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, y pueden prepararse adicionalmente por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 7-1:

- 10 Este paso es un paso de obtención de un compuesto (7-2) por protección del grupo amino del compuesto (7-1).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la protección de un grupo amino tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, p. 494-572 y J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508.

- 15 Paso 7-2:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (7-4) por reacción de *N*-alquilación del compuesto (7-2) con el compuesto (7-3).

- 20 Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en la reacción de *N*-alquilación de un compuesto (7-2) (tales como las condiciones descritas en J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508). En esta reacción, el compuesto (7-4) se puede obtener por adición de una base tal como hidróxido de sodio en polvo a una solución del compuesto (7-2) en tolueno, seguido por reacción de la mezcla con el compuesto (7-3), por ejemplo. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como tolueno, THF, DMF y dimetil-sulfóxido. La reacción puede llevarse a cabo haciendo
- 25 que 1 a 5 equivalentes de una base apropiada actúen en presencia de un disolvente de este tipo. Ejemplos de la base utilizada incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y *t*-butoxipotasio. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 72 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es por regla general -20°C a 100°C .

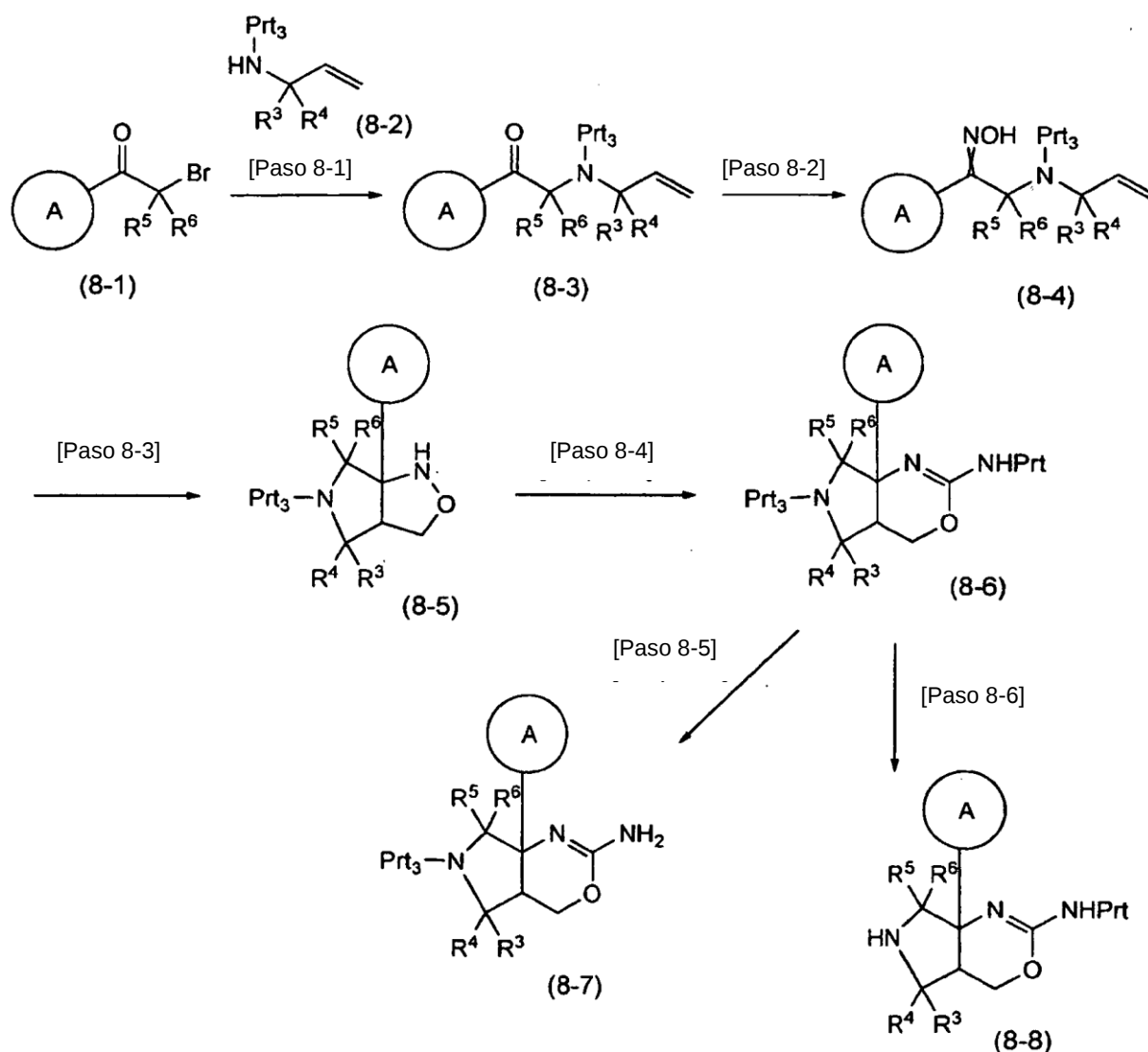
- 30 Un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado puede obtenerse añadiendo una sal tal como yoduro de tetrabutilamonio en esta reacción.

Paso 7-3:

Este paso es un paso de obtención del compuesto (7-5) por desprotección del grupo acetal del compuesto (7-4).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la desprotección de un grupo aldehído tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, p. 293-329.

8. Método de Preparación General 8:



En la fórmula, Prt representa un grupo protector tal como un grupo benzoílo, un grupo acetilo o un grupo 8-fluorenometiloxycarbonilo (grupo Fmoc), Prt₃ representa un grupo protector tal como un grupo 2,4-dimetoxibencilo, y el Anillo A, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se define arriba.

El Método de Preparación General 8 consiste en pasos del método para preparación de compuestos de las fórmulas generales (8-7) y (8-8) que son compuestos intermedios sintéticos del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención en el Método de Preparación General 5, en donde Y es un átomo de nitrógeno y Z es un enlace simple. Estos compuestos se pueden preparar a partir de un compuesto (8-1) como materia prima por los pasos arriba indicados.

El compuesto (8-1) puede ser un producto disponible comercialmente y utilizado como tal, o puede prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, y se puede preparar adicionalmente por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los

Ejemplos. Un compuesto (8-2) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, y se puede preparar adicionalmente por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 8-1:

- 5 Este paso es un paso de obtención del compuesto (8-3) por reacción del compuesto (8-1) con el compuesto (8-2). Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en la reacción de *N*-alquilación de un aminocompuesto (tales como las condiciones descritas en J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 y J. Med. Chem. 2000, 43, 3808-3812). En esta reacción, el compuesto (8-3) se puede obtener por reacción del compuesto (8-1) con el compuesto (8-2) en un disolvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, THF, acetonitrilo y DMF. La reacción puede llevarse a cabo haciendo que 1 a 10 equivalentes de una base apropiada actúen en dicho disolvente. Ejemplos de la base utilizada incluyen *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de sodio y carbonato de potasio. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 72 horas, y con preferencia 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general la temperatura del hielo hasta 50°C.

Paso 8-2:

Este paso es un paso de obtención del compuesto (8-4) por oximación del compuesto (8-3).

- 20 La reacción en este paso puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en la reacción de oximación de un compuesto de carbonilo tales como las condiciones descritas en J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 y J. Med. Chem. 2000, 43, 3808-3812.

- 25 Específicamente, el compuesto (8-4) se puede obtener por reacción del compuesto (8-3) con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina (tal como hidrocloreto de hidroxilamina o sulfato de hidroxilamina) en presencia de una base o en ausencia de una base, por ejemplo. El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes orgánicos tales como etanol, metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y diclorometano, y mezclas de estos disolventes y agua. Ejemplos de la base utilizada incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, piridina, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio, hidróxido de bario y 2,6-lutidina. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 5 minutos a 24 horas, y con preferencia 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con más preferencia la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

Paso 8-3:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (8-5) por sometimiento del compuesto oxima (8-4) a una reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

- 35 La reacción en este paso puede realizarse en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar tales como las condiciones descritas en J. Org. Chem. 1993, 58, 4538-4546 y Tetrahedron Letters, Vol. 29, No. 41, pp 5312-5316.

- 40 Específicamente, el compuesto (8-5) se puede obtener por calentamiento del compuesto (8-4) a reflujo en tolueno como disolvente, por ejemplo. El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes orgánicos tales como tolueno, xileno y clorobenceno. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 5 minutos a 24 horas, y con preferencia 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y con más preferencia desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

- 45 Pueden alcanzarse resultados favorables tales como un rendimiento mejorado y un tiempo de reacción reducido por adición de un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc como aditivo, por ejemplo.

Pueden obtenerse resultados favorables tales como un tiempo de reacción reducido y un rendimiento mejorado por realización de esta reacción utilizando un reactor de microondas.

Ejemplo 8-4:

- 50 El compuesto (8-6) puede sintetizarse a partir del compuesto (8-5) utilizando una serie de métodos descritos en el método de preparación anterior ((Paso 5-4) a (Paso 5-6)).

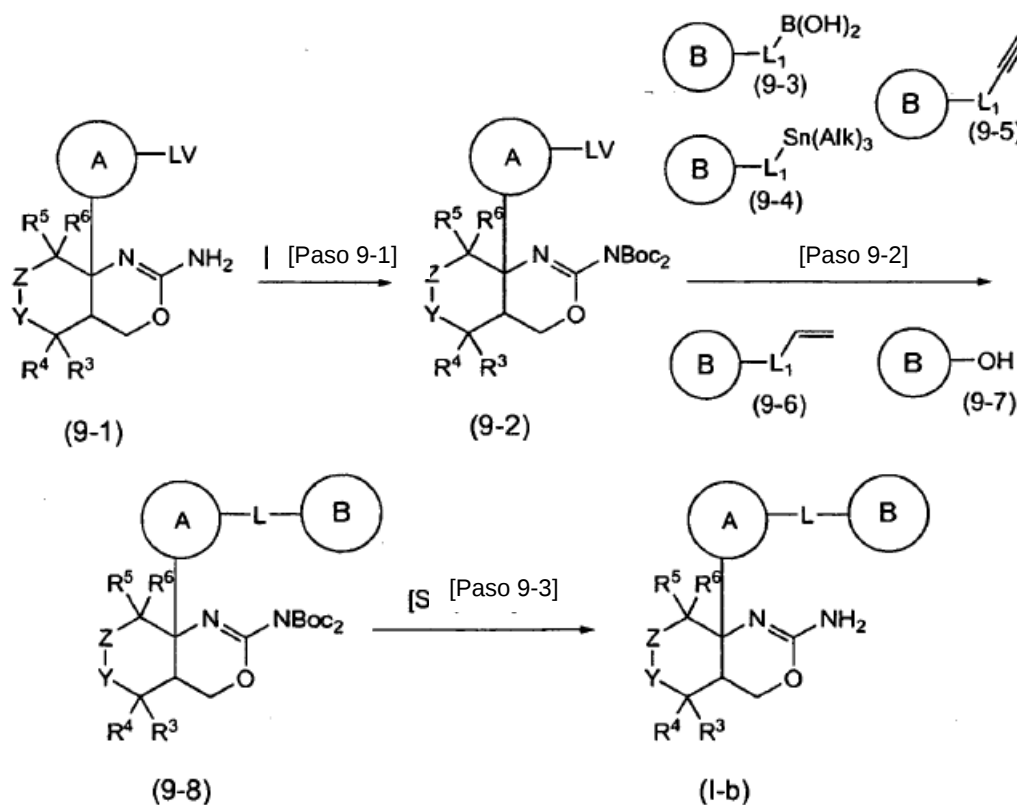
Paso 8-5:

Este paso es un paso de síntesis del compuesto (8-7) a partir del compuesto (8-6) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 5-7).

Paso 8-6:

- 5 Este paso es un paso de obtención del compuesto (8-8) por desprotección del grupo amino del compuesto (8-6). El grupo protector de amino utilizado en este paso no está limitado particularmente. Cuando Prt_3 es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, por ejemplo, este paso se puede realizar en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente (tales como las condiciones descritas en un documento tal como Tetrahedron Vol. 47, No. 26, pp 4591-4602, 1991). Cuando Prt_3 es un grupo 2,4-dimetoxibencilo en este paso, el disolvente utilizado en este paso no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Por ejemplo, el disolvente de la reacción de primera etapa puede ser cloruro de metileno o cloroformo, y el disolvente de reacción de la segunda etapa puede ser metanol. La temperatura de reacción en este paso es por regla general 0°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción en este paso no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 24 horas, y con preferencia 0,5 a 12 horas.

9. Método de Preparación General 9:



- 15 En la fórmula, L_1 representa un enlace simple o un grupo C_{1-6} alquileo en los compuestos (9-3) y (9-4), y representa un enlace simple o un grupo C_{1-4} alquileo en los compuestos (9-5) y (9-6), L representa un enlace simple, un átomo de oxígeno, un grupo C_{1-6} alquileo, un grupo C_{2-6} alquenileno o un grupo C_{2-6} alquinileno, Alk representa un grupo C_{1-6} alquilo, y anillo A, Anillo B, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z y LV son como se define arriba.

- 20 El Método de Preparación General 9 es un método para preparar el compuesto (I-b) de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, donde L es un enlace simple, un átomo de oxígeno, un grupo C_{1-6} alquileo, un grupo C_{2-6} alquenileno o un grupo C_{2-6} alquinileno, y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (9-1) como materia prima por los pasos anteriores.

- 25 El compuesto (9-1) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 1, el Método de Preparación General 5 o una combinación del Método de Preparación General 1 y el método 2B del Método de Preparación General 2, y se puede preparar también por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos. Los compuestos (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) y (9-7), pueden ser cada uno un producto disponible comercialmente utilizado como tal, y pueden prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, pudiendo prepararse además por un método descrito en los Ejemplo de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 9-1:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (9-2) por di-*t*-butoxicarbonilación del compuesto (9-1). Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la *t*-butoxicarbonilación de un compuesto amídico tal como las condiciones descritas en T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, p. 642-643 y J. Org. Chem. 2005, 70, 2445-2454.

El compuesto (9-2) se puede obtener por reacción del compuesto (9-1) con dicarbonato de di-*tert*-butilo utilizando 4-dimetilaminopiridina como base en un disolvente tal como THF, por ejemplo.

El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo 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 disolventes mixtos de los mismos. Ejemplos de la base utilizada incluyen trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, DBU y mezclas de las mismas. Se utiliza una cantidad catalítica hasta un exceso de, y con más preferencia 0,1 a 5 equivalentes de la base con respecto al compuesto (9-1). Se utilizan dos equivalentes hasta un exceso de, y con más preferencia 2 a 10 equivalentes de dicarbonato de di-*tert*-butilo con respecto al compuesto (9-1). El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 5 minutos a 24 horas, y con preferencia 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es por regla general -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y con más preferencia 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

Paso 9-2:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (9-8) por reacción de acoplamiento del compuesto (9-2) por el compuesto (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) o (9-7) utilizando un metal de transición. Esta reacción puede llevarse a cabo en las condiciones utilizadas por regla general en una reacción de acoplamiento utilizando un metal de transición (tal como la reacción de Suzuki-Miyaura, la reacción de Stille, la reacción de Sonogashira, la reacción de Heck o la reacción de síntesis de aril-éteres de Buchwald et al.).

Ejemplos de la reacción de Suzuki-Miyaura incluyen reacciones contenidas en documentos tales como J. Org. Chem. 2007, 72, 7207-7213, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028 J. Org. Chem. 2007, 72, 5960-5967. Ejemplos de la reacción de acoplamiento de Stille incluyen la reacción en un documento tal como J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3093-3100. Ejemplos de la reacción de Sonogashira incluyen reacciones en documentos tales como J. Org. Chem. 2007, 72, 8547-8550 y J. Org. Chem. 2008, 73, 234-240. Ejemplos de la reacción de Heck incluyen la reacción en un documento tal como J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 16900-16911. Ejemplos de la reacción de síntesis de aril-éteres de Buchwald et al. incluyen la reacción en un documento tal como Buchwald, S. L. et al., J Am Chem Soc (1999) 121 (18), 4369-4378. El catalizador organometálico utilizado en esta reacción no está limitado particularmente. Ejemplos preferibles del catalizador organometálico incluyen catalizadores metálicos tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), bis(*tert*-butilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) y [1,3-bis(difenilfosfina)propano]níquel (II), y mezclas de estos catalizadores metálicos. La cantidad del catalizador organometálico utilizada es aproximadamente 0,001 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. La cantidad del compuesto (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) o (9-7) utilizada no está limitada particularmente, y por regla general es 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (9-2). El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, *N,N*-dimetilformamida, 1-butil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción no está limitada particularmente, y por regla general está comprendida entre la temperatura del hielo y la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 48 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas.

Puede conseguirse un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado realizando esta reacción en presencia de una base o una sal. Una base o una sal de este tipo no está limitada particularmente. Ejemplos preferibles de la base o la sal incluye bases o sales tales como perclorato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de bario, carbonato de cesio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio y soluciones de los mismos, y trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, cloruro de litio y yoduro de cobre (I).

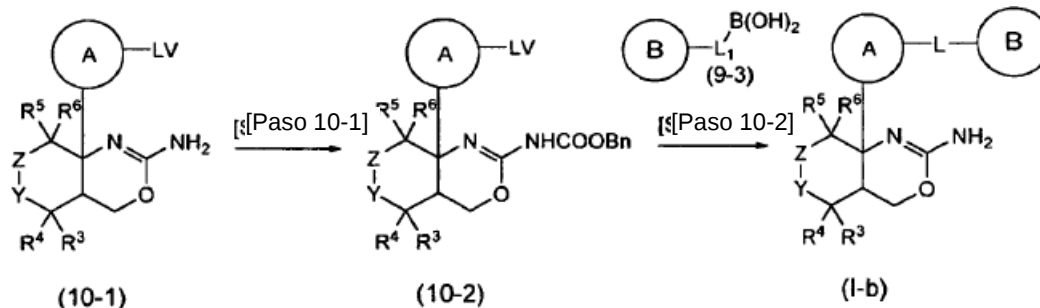
Paso 9-3:

Este paso es un paso de síntesis del compuesto (I-b) a partir del compuesto (9-8) como materia prima utilizando los métodos descritos en un método de preparación anterior (Paso 3-4).

El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en el que al menos uno de R¹ y R² es un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente

α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , puede obtenerse por reacción ulterior del compuesto (I-b) obtenido en el Método de Preparación General 9 con un compuesto haluro correspondiente tal como un haluro de C_{1-6} alquilo.

10. Método de Preparación General 10:



5

En la fórmula, Anillo A, Anillo B, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z, Y, L_1 , L y LV son como se define arriba.

El Método de Preparación General 10 es un método para preparación del compuesto (I-b) de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, en donde L es un enlace simple y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (10-1).

- 10 El compuesto (10-1) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 1, el Método de Preparación General 5 o una combinación del Método de Preparación General 1 y el método 2B del Método de Preparación General 2, y puede prepararse también por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 10-1:

- 15 Este paso es un paso de obtención de un compuesto (10-2) por benciloxycarbonilación del compuesto (10-1).

La reacción puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la benciloxycarbonilación de un aminocompuesto tales como las condiciones descritas en un documento tal como T.W. Green y P.G.M. Wuts. "Protective Groups in Organic Chemistry, 3ª edición", John Wiley & Sons p. 531-537. El compuesto (10-2) se puede obtener por reacción del compuesto (10-1) con cloroformiato de bencilo en un disolvente mixto de 1,4-dioxano y solución saturada de bicarbonato de sodio, por ejemplo.

20

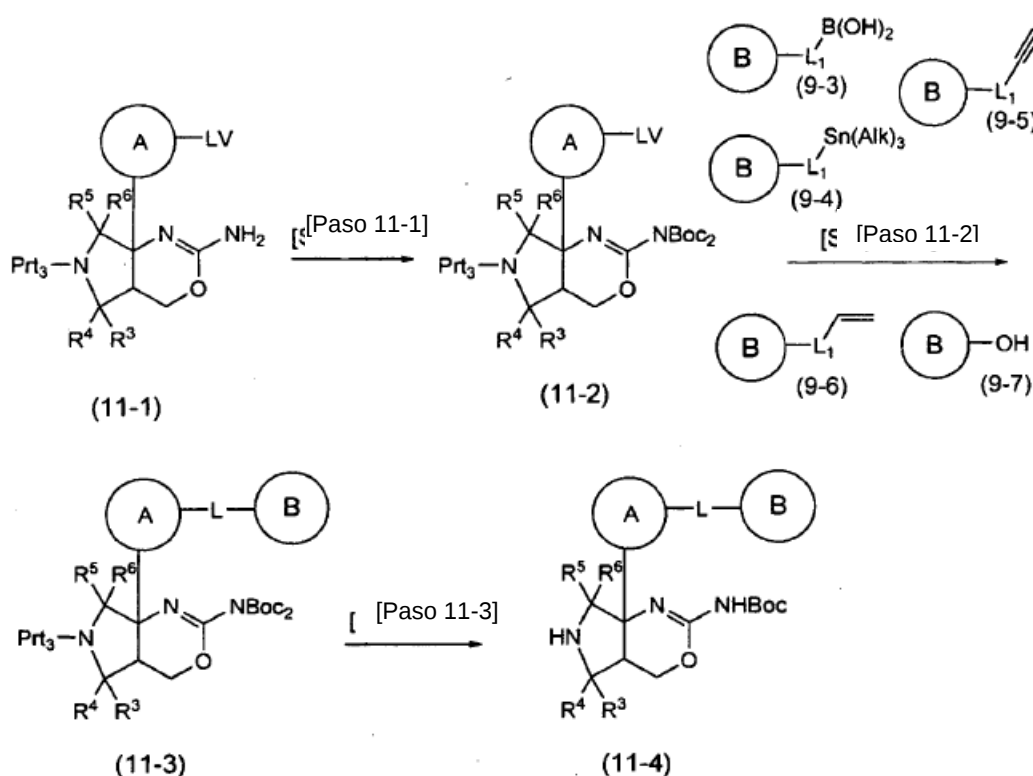
Paso 10-2:

Este paso es un paso de síntesis del compuesto (I-b) a partir del compuesto (10-2) como materia prima utilizando el mismo método que la reacción Suzuki-Miyaura descrita en el método de preparación anterior (Paso 9-2).

- 25 El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en el que al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener por reacción ulterior del compuesto (I-b) obtenido en el Método de Preparación General 10 con un compuesto haluro correspondiente tal como un haluro de C_{1-6} alquilo.

30

11. Método de Preparación General 11:



En la fórmula, Anillo A, Anillo B, R³, R⁴, R⁵, R⁶, L₁, L y LV, Alk y Prt₃ son como se define arriba.

El Método de Preparación General 11 muestra el Método de Preparación General 9 en el caso en que Y es un átomo de nitrógeno y Z es un enlace simple en la fórmula general. El método es un método para preparación de un compuesto (11-4) que es un compuesto intermedio sintético del compuesto (I) de acuerdo con la presente invención a partir de un compuesto (11-1).

El compuesto (11-1) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 5 o el Método de Preparación General 8, pudiendo prepararse también por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 11-1:

Este paso es un paso de síntesis de un compuesto (11-2) a partir del compuesto (11-1) como materia prima utilizando el método descrito en el método de preparación anterior (Paso 9-1).

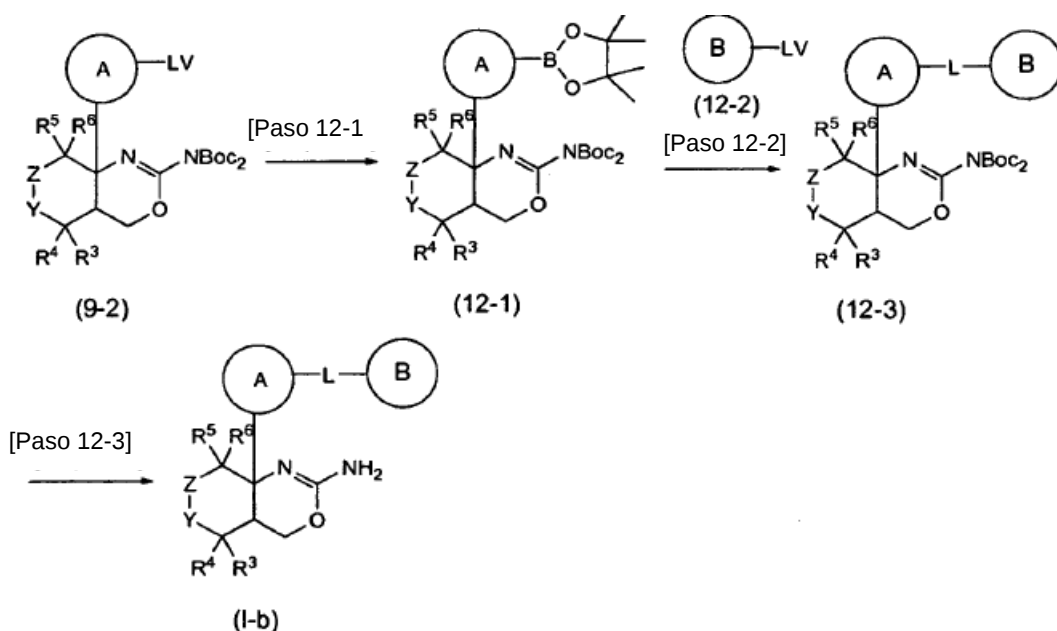
Paso 11-2:

Este paso es un paso de síntesis de un compuesto (11-3) a partir del compuesto (11-2) como materia prima utilizando el método descrito en el método de preparación anterior (Paso 9-2).

Paso 11-3:

Este paso es un paso de obtención del compuesto (11-4) por desprotección del grupo amino del compuesto (11-3). El grupo protector de amino utilizado en este paso no está limitado particularmente. Cuando Prt₃ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, por ejemplo, este paso se puede realizar en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente (tales como las condiciones descritas en un documento tal como Tetrahedron Vol. 47, No. 26, pp 4591-4602, 1991). En este paso, cuando Prt₃ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, un grupo Boc puede desprotegerse simultáneamente con desprotección del grupo 2,4-dimetoxibencilo. Cuando Prt₃ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo en este paso, el disolvente utilizado en este paso no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Por ejemplo, el disolvente de la reacción del primer paso puede ser cloruro de metileno o cloroformo, y el disolvente de la reacción del segundo paso puede ser metanol. La temperatura de reacción en este paso es por regla general 0°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción en este paso no está limitado particularmente y por regla general es 0,5 a 24 horas, y con preferencia 0,5 a 12 horas.

12. Método de Preparación General 12:



- 15 En la fórmula, Anillo A, Anillo B, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, Z, L y LV son como se define arriba.

El Método de Preparación General 12 es un método para preparación del compuesto (I-b) de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, en donde L es un enlace simple y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (9-2).

- 20 El compuesto (9-2) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 9, y puede prepararse también por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos. Un compuesto (12-2) puede ser un producto disponible comercialmente utilizado como tal, se puede preparar también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, y puede prepararse adicionalmente por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

25 Paso 12-1:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (12-1) por reacción de acoplamiento del compuesto (9-2) utilizando un metal de transición.

- 30 La reacción en este paso puede realizarse en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general en la reacción de acoplamiento empleando un metal de transición tales como las condiciones descritas en Org. Lett. 2007, vol. 9. No. 4, 558-562 y Bioorg. Med. Chem. 14 (2006), 4944-4957. Específicamente, el compuesto (12-1) se puede obtener por reacción del compuesto (9-2) con bis(pinacolato)diborano en condiciones de calentamiento en un disolvente tal como DMF en presencia de un catalizador tal como acetato de potasio o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), por ejemplo.

- 35 El catalizador organometálico utilizado en esta reacción no está limitado particularmente. Ejemplos preferibles del catalizador organometálico incluyen catalizadores metálicos tales como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) dicloruro, bis(terc-butilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II). La cantidad del catalizador organometálico utilizada es aproximadamente 0,001 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción no está limitada particularmente y por regla general es la temperatura del hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 72 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas.

- 45 Un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado puede conseguirse realizando esta reacción en presencia de una base. Una base de este tipo no está limitada particularmente. Los ejemplos preferibles de la base incluyen bases tales como acetato de potasio, acetato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina.

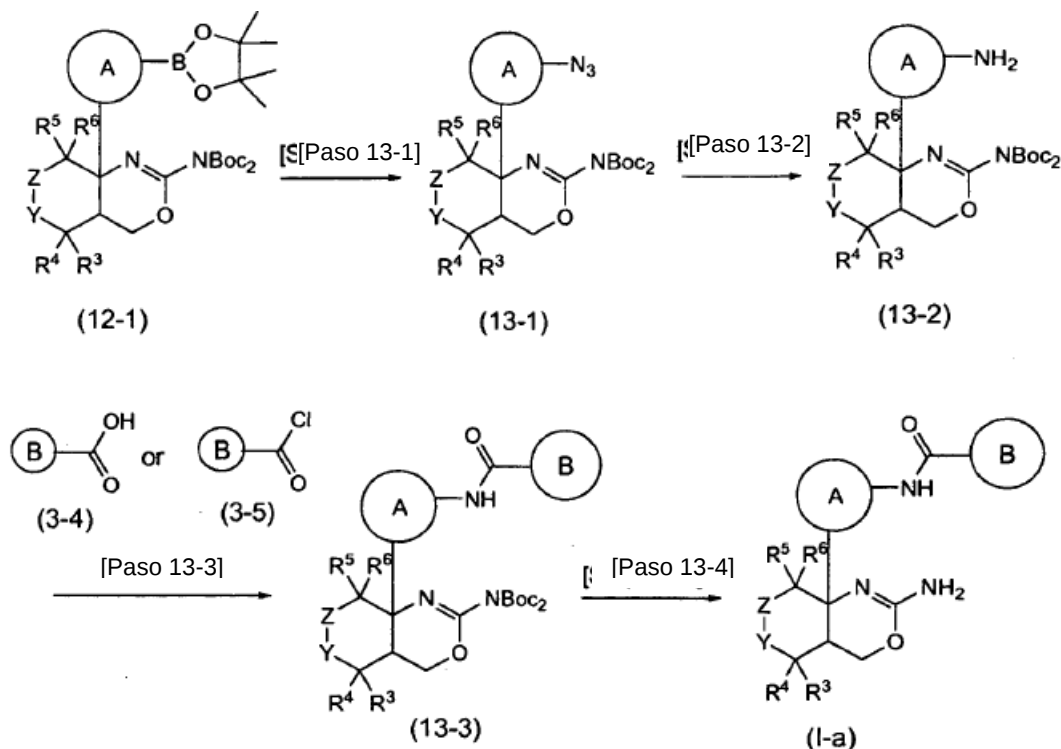
Paso 12-2:

Este paso es un paso de síntesis de un compuesto (12-3) a partir del compuesto (12-1) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 9-2).

Paso 12-3:

- 5 Este paso es un paso de síntesis del compuesto (I-b) a partir del compuesto (12-3) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 3-4).

El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener por reacción ulterior del compuesto (I-b) obtenido en el Método de Preparación General 12 con un compuesto haluro correspondiente tal como un haluro de C_{1-6} alquilo.

13. Método de Preparación General 13:

En la fórmula, Anillo A, Anillo B, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y y Z son como se define arriba.

- 20 El Método de Preparación General 13 es un método para preparar el compuesto (I-a) de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, en donde L es $-NHCO-$ y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (12-1).

El compuesto (12-1) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 12, y puede prepararse también por el método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 13-1:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (13-1) por reacción del compuesto (12-1) con azida de sodio en presencia de un catalizador de cobre.

La reacción en este paso puede efectuarse en las mismas condiciones que las descritas en Org. Lett. 2007, vol. 9, No. 5, 761-764 y en Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3525-3529, por ejemplo. Específicamente, el compuesto (13-1) se puede obtener por reacción del compuesto (12-1) con azida de sodio a la temperatura ambiente utilizando un disolvente tal como metanol en presencia de un catalizador tal como acetato de cobre (II), por ejemplo.

- 5 El catalizador utilizado en esta reacción no está limitado particularmente. Ejemplos preferibles del catalizador incluyen catalizadores metálicos tales como acetato de cobre (II), sulfato de cobre (II), yoduro de cobre (I) y cloruro de cobre (I). La cantidad del catalizador utilizada no está limitada particularmente, y por lo general es aproximadamente 0,1 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. El disolvente utilizado en esta reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen metanol, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, propionitrilo y diclorometano. La temperatura de la reacción no está limitada particularmente, y por regla general es la temperatura del hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 100 horas, y con preferencia 1 a 72 horas.

Puede alcanzarse un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado por realización de esta reacción en atmósfera de oxígeno.

Paso 13-2:

- 20 Este paso es un paso de obtención de un compuesto (13-2) por reacción de reducción de la azida del compuesto (13-1). La reacción en este paso puede efectuarse en las mismas condiciones que las descritas en J. Org. Chem. 2003, 68, 4693-4699, por ejemplo. Específicamente, el compuesto (13-2) se puede obtener por disolución del compuesto (13-1) en un disolvente tal como metanol, y reacción de la solución con borohidruro de sodio, por ejemplo.

Paso 13-3:

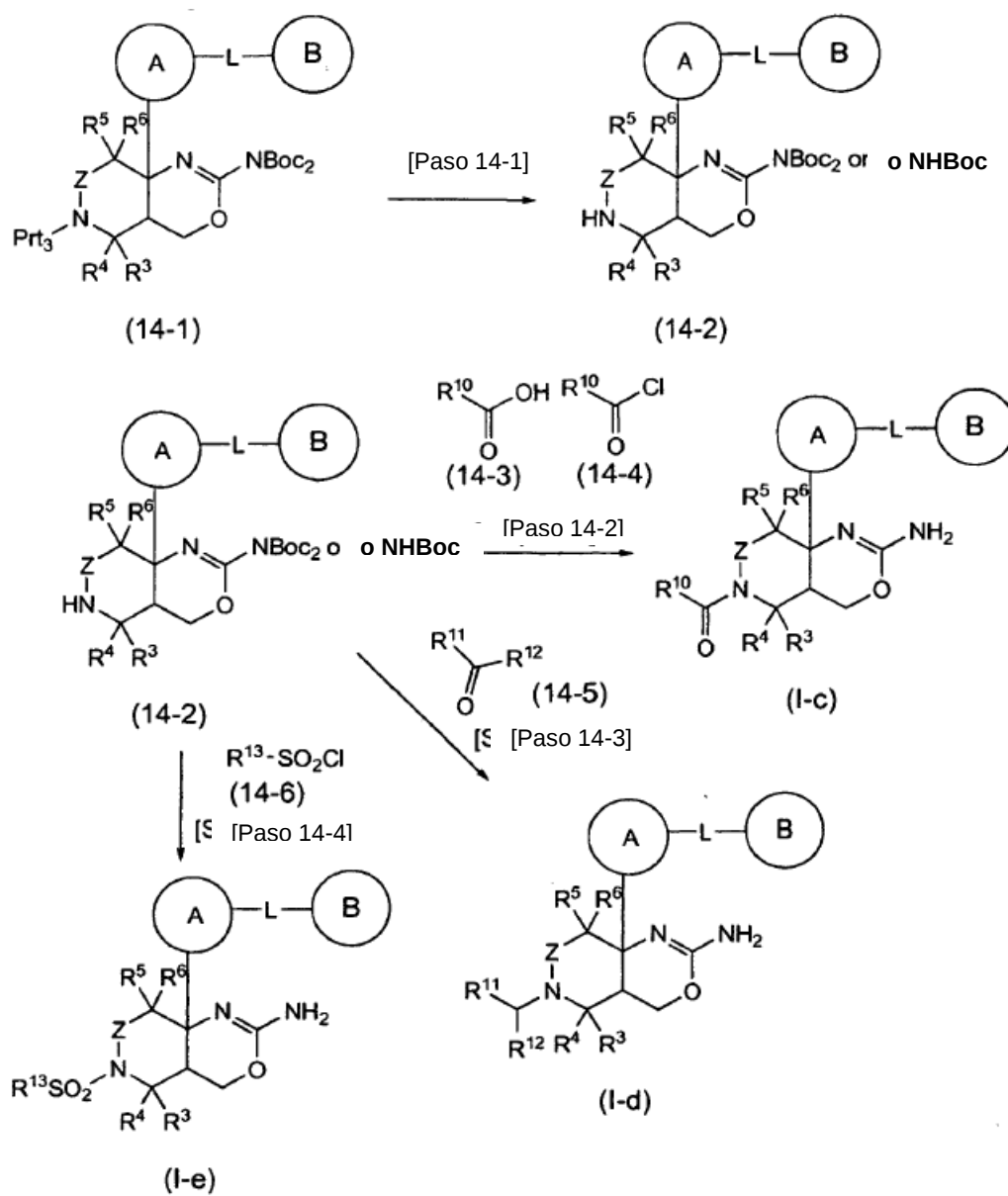
- 25 Este paso es un paso de síntesis de un compuesto (13-3) a partir del compuesto (13-2) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 3-3).

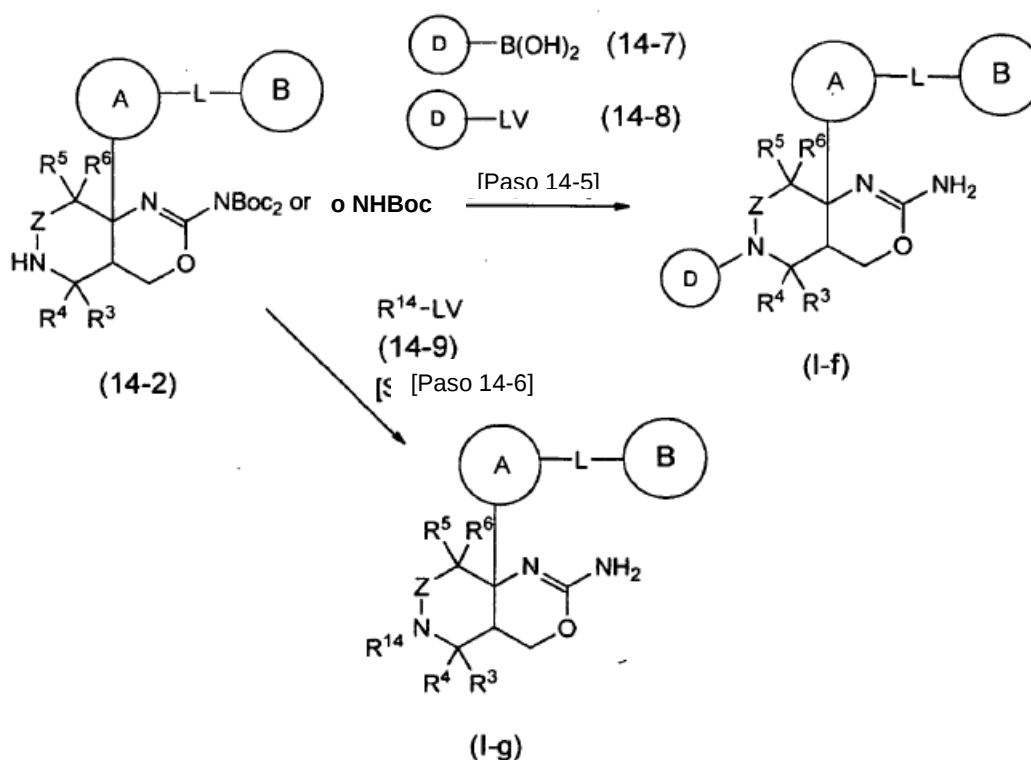
Paso 13-4:

Este paso es un paso de síntesis del compuesto (I-a) a partir del compuesto (13-3) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 3-4).

- 30 El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener por reacción ulterior del compuesto (I-a) obtenido en el Método de Preparación General 13 con un compuesto haluro correspondiente tal como un haluro de C_{1-6} alquilo.
- 40 Alternativamente, $-NHCO-$ de L en el compuesto (I-a) de la presente invención se puede convertir en $-NR^eCO-$ (en donde R^e es un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α) por reacción ulterior del compuesto (I-a) obtenido en el Método de Preparación General 13 con un compuesto haluro correspondiente tal como un haluro de C_{1-6} alquilo.
- 45 El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde L es $-NR^eSO_2-$, se puede obtener utilizando un compuesto haluro de sulfonilo correspondiente en lugar del compuesto (3-4) o (3-5) utilizado en el Método de Preparación General 13.

14. Método de Preparación General 14.





En la fórmula, Anillo A, Anillo B, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L, Z, Prt_3 y LV son como se define arriba; Anillo D representa un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; R^{10} representa un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{3-8} cicloalquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{3-8} cicloalquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o R^{11} y R^{12} pueden formar juntos un anillo; R^{13} representa un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{3-8} cicloalquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; y R^{14} representa un grupo C_{7-12} aralquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α .

El Método de Preparación General 14 es un método para preparación de los compuestos (I-c) a (I-g) de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, en donde Y es un átomo de nitrógeno y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (14-1).

El compuesto (14-1) se puede preparar a partir de un producto disponible comercialmente por el Método de Preparación General 5, el Método de Preparación General 8, el Método de Preparación General 9, el Método de Preparación General 10, el Método de Preparación General 11, el Método de Preparación General 12 o una combinación de los mismos, y puede prepararse también por un método descrito en Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Los compuestos (14-3), (14-4), (14-5), (14-6), (14-7), (14-8) y (14-9) pueden ser cada uno un producto disponible comercialmente utilizado como tal, pudiendo prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica, pudiendo prepararse también por un método descrito en Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Paso 14-1:

Este paso es un paso de obtención de un compuesto (14-2) por desprotección del grupo amino del compuesto (14-1).

- 5 La reacción puede realizarse en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente en la desprotección de un grupo protector de un aminocompuesto tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, p. 494-572.

El grupo protector de amino utilizado en este paso no está limitado particularmente. Cuando Pr^t_3 es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, por ejemplo, este paso puede realizarse en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente (tales como las condiciones descritas en un documento tal como Tetrahedron, vol. 47, No. 26, pp. 4591-4602, 1991).

- 10 Un grupo Boc puede desprotegerse simultáneamente con la desprotección del grupo 2,4-dimetoxibencilo. El disolvente utilizado en este paso no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Por ejemplo, el disolvente de reacción del primer paso puede ser cloruro de metileno o cloroformo, y el disolvente de reacción del segundo paso puede ser metanol. La temperatura de reacción en este paso es por regla general 0°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción en este paso no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 24 horas, y con preferencia 0,5 a 12 horas.

Cuando Pr^t_3 es un grupo benciloxicarbonilo, el compuesto (14-2) puede obtenerse por desprotección del compuesto (14-1) por hidrogenación utilizando paladio-carbono como catalizador en un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo.

20 Paso 14-2:

Este paso es un paso para la síntesis del compuesto (I-c) a partir del compuesto (14-2) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior ((Paso 3-3) y (Paso 3-4)).

Paso 14-3:

- 25 Este paso es un paso para la síntesis del compuesto (I-d) utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 3-4) después de reacción de aminación reductora del compuesto (14-2) con el compuesto (14-5).

La reacción de aminación reductora puede efectuarse en las mismas condiciones que las utilizadas habitualmente en la reacción de aminación reductora de un compuesto de carbonilo con un aminocompuesto. La reacción de reducción en este paso no está limitada particularmente. Ejemplos de la reacción de reducción incluyen la reacción de aminación reductora utilizando un agente reductor tal como borano o un compuesto complejo de hidruro de boro. 30 Ejemplos de la reacción de aminación reductora utilizando un compuesto complejo de hidruro de boro incluyen un método descrito en un documento tal como J. Org. Chem. 1996, 61, 3849. Ejemplos del compuesto complejo de hidruro de boro que pueden utilizarse incluye borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.

- 35 Cuando el compuesto complejo de hidruro de boro se utiliza como agente reductor, el disolvente no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos específicos del disolvente que pueden utilizarse incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado puede conseguirse llevando a cabo esta reacción en presencia de un ácido. Un ácido de este tipo no está limitado particularmente. Ejemplos preferibles del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, y ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc, un complejo 40 trifluoruro de boro-dietiléter y tetraisopropóxido de titanio (IV).

Paso 14-4:

- 45 Este paso es un paso de síntesis del compuesto (I-e) utilizando un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 3-4) después de sulfonilación del grupo amino del compuesto (14-2). Para la sulfonilación, la reacción que utiliza un derivado de cloruro de sulfonilo es conocida por una persona experta en la técnica.

Paso 14-5:

- 50 Este paso es un paso de síntesis del compuesto (I-f) que utiliza un método descrito en el método de preparación anterior (Paso 3-4) después de reacción de acoplamiento del compuesto (14-2) con el compuesto (14-7) o (14-8). En este paso se utiliza una reacción tal como acoplamiento utilizando un complejo de metal de transición o análogos o sustitución aromática nucleófila (reacción $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$).

La reacción de acoplamiento en este paso puede efectuarse en las mismas condiciones que las descritas en Org. Lett. 2007, vol. 9, No. 5, 761-764 y Org. Lett. 2003, vol. 5, No. 23, 4397-4400, por ejemplo. Específicamente, la reacción de acoplamiento puede efectuarse por reacción del compuesto (14-2) con el compuesto (14-7) a la

temperatura ambiente a 50°C utilizando un disolvente tal como diclorometano en presencia de tamiz molecular 4A y un catalizador tal como acetato de cobre (II), por ejemplo.

El catalizador utilizado en esta reacción no está limitado particularmente. Ejemplos preferibles del catalizador incluyen catalizadores metálicos tales como acetato de cobre (II), sulfato de cobre (II), yoduro de cobre (I) y cloruro de cobre (I). La cantidad del catalizador utilizada no está limitada particularmente, y por lo general es aproximadamente 0,1 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. El disolvente utilizado en la reacción no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos preferibles del disolvente incluyen *N,N*-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, propionitrilo y diclorometano. La temperatura de reacción no está limitada particularmente y por regla general es desde la temperatura del hielo a la temperatura de reflujo del disolvente, y con preferencia desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 100 horas, y con preferencia 1 a 72 horas.

Un resultado más preferible tal como un rendimiento mejorado puede conseguirse efectuando esta reacción en una atmósfera de oxígeno.

Cuando este paso es acoplamiento utilizando un complejo de metal de transición o análogo como catalizador, la reacción puede llevarse a cabo utilizando en el compuesto (14-2) y el compuesto (14-8) que es un derivado de haluro de arilo, un derivado de haluro de heteroarilo, un derivado de ariloxi-trifluorometanosulfonato o un derivado de heteroariloxi-trifluorometanosulfonato en las mismas condiciones que las utilizadas por regla general (tales como las condiciones descritas en un documento tal como Org. Lett. 2002, vol. 4, No. 4, 581). El derivado de haluro de arilo, el derivado de haluro de heteroarilo, el derivado de ariloxi-trifluorometanosulfonato o el derivado de heteroariloxi-trifluorometanosulfonato utilizado en este paso puede ser un producto disponible comercialmente utilizado como tal, y puede prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica. Ejemplos del complejo de metal de transición utilizado en este paso incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) y un complejo de cobre con ligando de diol. En esta reacción, un ligando de fósforo (tal como con preferencia trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) puede añadirse ulteriormente a fin de obtener resultados favorables (tales como una temperatura de reacción reducida, un tiempo de reacción reducido y un rendimiento mejorado). Cuando el complejo de metal de transición utilizado en su complejo de paladio, la reacción en este paso se efectúa con preferencia en atmósfera de nitrógeno o argón. El disolvente utilizado en este paso no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Por ejemplo, cuando el complejo de metal de transición utilizado es un complejo de paladio, puede utilizarse *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidona, 1,4-dioxano, tolueno, xileno o análogos. Cuando el complejo de metal de transición utilizado es un complejo cobre-di-ol, pueden utilizarse 2-propanol o análogos. La temperatura de reacción es por regla general la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está limitado particularmente, y por regla general es 0,5 a 72 horas, y con preferencia 0,5 a 24 horas.

Cuando este paso es sustitución aromática nucleófila (reacción S_NAr) la reacción puede efectuarse utilizando el compuesto (14-2) y el compuesto (14-8) que es un derivado de haluro de arilo, un derivado de haluro de heteroarilo, un derivado de ariloxi-trifluorometanosulfonato o un derivado de heteroariloxi-trifluorometanosulfonato en presencia de una base en las mismas condiciones que las utilizadas habitualmente. El derivado de haluro de arilo, el derivado de haluro de heteroarilo, el derivado de ariloxi-trifluorometanosulfonato o el derivado de heteroariloxi-trifluorometanosulfonato utilizado en este paso puede ser un producto disponible comercialmente utilizado como tal, y puede prepararse también a partir de un producto disponible comercialmente por un método conocido para una persona experta en la técnica. La sustitución aromática nucleófila (reacción S_NAr) utilizada en este paso puede efectuarse en las mismas condiciones que las utilizadas generalmente (tales como las condiciones de acuerdo con el método descrito en documentos tales como Org. Prep. Proced. Int. 39 (2007) 4, 399-402, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 9, 2409-2413 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 3, 719-723). El disolvente utilizado en este paso no está limitado particularmente, siempre que el mismo no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él en cierta proporción. Ejemplos del disolvente que pueden utilizarse incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidona, dimetil-sulfóxido y acetonitrilo. La base utilizada en este paso no está limitada particularmente. Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio y fluoruro de tetrabutilamonio. Se utilizan con preferencia carbonato de potasio, carbonato de sodio y fluoruro de tetrabutilamonio. La temperatura de reacción en este paso es por regla general la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. La temperatura de reacción en este paso no está limitada particularmente, y por regla general es 0,5 a 24 horas, y con preferencia 0,5 a 12 horas.

Paso 14-6:

Este paso es un paso de síntesis del compuesto (I-g) a partir del compuesto (14-2) como materia prima utilizando un método descrito en el método de preparación anterior ((Paso 8-1) y (Paso 3-4)).

El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en el cual al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo C_{6-14} arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , puede obtenerse por reacción ulterior de cualquiera de los compuestos (I-c) a (I-g) obtenidos en el Método de Preparación General 14 con un compuesto haluro correspondiente tal como un haluro de C_{1-6} alquilo.

El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención obtenido de esta manera puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable por un método convencional en caso necesario. La sal se puede preparar por un método en el cual se combinan de manera apropiada métodos utilizados típicamente en el campo de la química de síntesis orgánica y análogos. Ejemplos específicos del método incluyen titulación hasta neutralización de una solución libre del compuesto de la presente invención con una solución ácida. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se puede convertir en un solvato sometiendo el compuesto a una reacción de formación de solvato conocida *per se* en caso necesario.

El derivado condensado de aminodihidro-oxacina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la presente invención tiene un efecto inhibidor extremadamente excelente de la producción de $A\beta$ o efecto inhibidor de BACE1, y es extremadamente útil como agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa causada por $A\beta$ y tipificada por la demencia de tipo Alzheimer.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa. Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen la demencia de tipo Alzheimer y el síndrome de Down.

El derivado condensado de aminodihidro-oxacina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la presente invención puede formularse por un método convencional. Ejemplos preferibles de la forma de dosificación incluyen tabletas, tabletas recubiertas tales como tabletas de film y tabletas con recubrimiento de azúcar, gránulos finos, gránulos ordinarios, polvos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyecciones, ungüentos, gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas para el oído, cataplasmas y lociones.

Estas preparaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos pueden contener generalmente 0,01 a 100% en peso, y con preferencia 0,1 a 100% en peso del derivado condensado de aminodihidro-oxacina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la presente invención como ingrediente activo.

El ingrediente activo se formula por mezcladura de los ingredientes utilizados generalmente como materiales para una preparación farmacéutica y adición de un excipiente, un desintegrante, un aglomerante, un lubricante, un colorante y un corrector utilizados típicamente, y adición de un estabilizador, un emulsionante, un promotor de absorción, un agente tensioactivo, un ajustador de pH, un conservante y un antioxidante en caso necesario, por ejemplo, utilizando un método convencional. Ejemplos de tales ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo de buey y glicérato sintético; hidrocarburos tales como aceite de parafina, escualano y parafina sólida; aceites éster tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárilico y alcohol behenílico; una resina de silicona; aceite de silicona; agentes tensioactivos tales como éster polioxietileno-ácido graso, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de glicerol, éster de ácido graso de poli(oxietilen-sorbitán), polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado y un copolímero de bloques polioxietileno-polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, poli(ácido acrílico), un polímero de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polivalentes 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 purificada. Ejemplos del excipiente utilizado incluyen lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio. Ejemplos del aglomerante utilizado incluyen poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(vinilpirrolidona), un copolímero de bloques polipropilenglicol-polioxietileno y meglumina. Ejemplos del desintegrante utilizado incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa cálcica. Ejemplos del lubricante utilizado incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado. Ejemplos de colorante utilizado incluyen los permitidos para adición a productos farmacéuticos. Ejemplos del corrector utilizado incluyen polvo de cacao, mentol, empasma, aceite de menta, borneol y canela en polvo. Obviamente, los ingredientes no están limitados a los ingredientes aditivos anteriores.

Por ejemplo, se prepara una formulación oral por adición del derivado condensado de aminodihidro-oxacina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la presente invención como ingrediente activo, un excipiente y, en caso necesario, un aglomerante, un desintegrante, un lubricante, un colorante, un corrector y análogos, seguido por conformación de la mixtura en polvo, gránulos finos, gránulos ordinarios, tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas o análogos por un método convencional. Obviamente, las tabletas o gránulos pueden recubrirse adecuadamente, por ejemplo, recubrirse de azúcar, en caso necesario.

Por ejemplo, un jarabe o una preparación de inyección se prepara por adición de un ajustador del pH, un solubilizador, un agente isotonzante y análogos, y un agente solubilizante, un estabilizador y análogos en caso necesario por un método convencional. La inyección puede ser una solución preparada previamente, o puede ser polvo propiamente dicho o polvo que contiene un aditivo adecuado, que se disuelve antes de su utilización. La inyección puede contener por regla general 0,01 a 100% en peso, y con preferencia 0,1 a 100% en peso del ingrediente activo. Adicionalmente, una preparación líquida para administración oral tal como una suspensión o un jarabe puede contener habitualmente 0,01 a 100% en peso, y con preferencia 0,1 a 100% en peso del ingrediente activo.

Por ejemplo, una preparación externa puede formularse por cualquier método convencional sin limitaciones específicas. Como material base, puede utilizarse cualquier uno de diversos materiales utilizados habitualmente para una composición farmacéutica, un cuasi-fármaco, un cosmético o análogos. Ejemplos del material base incluyen materiales tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites éster, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicona, agentes tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polivalentes, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla y agua purificada. En caso necesario pueden añadirse un ajustador de pH, un antioxidante, un formador de quelatos, un conservante y fungicida, un colorante, un saborizante o análogos. Adicionalmente, se pueden incorporar en la mezcla en caso necesario ingredientes tales como un ingrediente que tenga un efecto inductor de diferenciación, un intensificador del flujo sanguíneo, un bactericida, un antiflogístico, un activador celular, vitamina, aminoácido, un humectante y un agente queratolítico.

La dosis del derivado condensado de aminodihidro-oxacina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la presente invención varía de acuerdo con el grado de los síntomas, edad, sexo, peso corporal, modo de administración, tipo de sal y tipo específico de enfermedad, por ejemplo. Típicamente, el ingrediente activo se administra por vía oral a un adulto a aproximadamente 30 µg a 10 g, con preferencia 100 µg a 5 g, y con más preferencia 100 µg a 1 g por día, o se administra a un adulto por inyección de aproximadamente 30 µg a 1 g, con preferencia 100 µg a 500 mg, y con más preferencia 100 µg a 300 mg por día, en una o varias dosis, respectivamente.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo medicamentos reivindicados como útiles como tratamientos modificadores de enfermedades o sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer. Ejemplos adecuados de tales otros agentes terapéuticos pueden ser agentes sintomáticos, por ejemplo los conocidos para modificar la transmisión colinérgica tales como agonistas o moduladores alostéricos de los receptores muscarínicos M1 y M3, antagonistas muscarínicos M2, inhibidores de acetilcolinesterasa (tales como tetrahidroaminoacridina, hidrocloreuro de donepezil y rivastigmina), agonistas o moduladores alostéricos de receptores nicotínicos (tales como agonistas $\alpha 7$ o moduladores alostéricos o agonistas o moduladores alostéricos $\alpha 4\beta 2$), agonistas PPAR (tales como agonistas PPAR γ), agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT $_4$, antagonistas H3 de histamina, antagonistas del receptor 5-HT $_6$ o ligandos del receptor 5-HT1A y antagonistas o moduladores del receptor de NMDA, o agentes modificadores de enfermedades tales como inhibidores de β -secretasa.

Así, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones a las que se ha hecho referencia arriba pueden presentarse convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y por tanto formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido arriba junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse sea secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo, la dosis de cada compuesto puede diferir de la utilizada cuando el compuesto se utiliza solo. Dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

Así pues, un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de preparación de una composición farmacéutica, que implica mezclar al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y/o con uno o más agentes terapéuticos o profilácticamente activos distintos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de inhibición de la producción de proteína amiloide- β y/o de tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, tal como demencia de tipo Alzheimer y síndrome de Down, implicando el método administrar a un individuo humano que adolece de la afección una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de la composición farmacéutica arriba descrita o de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. “Cantidad eficaz” significa una cantidad suficiente para causar un beneficio al individuo o al menos para causar un cambio en la afección del individuo.

La presente invención se describirá a continuación más específicamente con referencia a Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Ejemplo de Test. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos. Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos son abreviaturas convencionales conocidas por una persona experta en la técnica. Algunas abreviaturas se presentan a continuación.

LCMS, LC/MS & LC-MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas); MS (espectrometría de masas); MDAP (auto-purificación dirigida por masa); NMR (resonancia magnética nuclear); s, d, t, dd, m, br (singulete, doblete, triplete, doblete de dobletes, multiplete, ancho); Ph, Me, Et, Pr, Bu, Bn (fenilo, metilo, etilo propilo, butilo, bencilo); THF (tetrahidrofurano); DCM (diclorometano); DMF (N,N-dimetilformamida); h, hr, hrs (horas); EDC & EDAC (N-3-(dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida hidrocloreto); DMAP (4-N,N-dimetilaminopiridina); DMSO (dimetilsulfóxido); UV (ultravioleta); RT & rt (temperatura ambiente); Rt (tiempo de retención); min & mins (minutos); EtOAc (acetato de etilo); Et₂O (diétil-éter); MeCN (acetonitrilo); EtOH (etanol); MeOH (metanol); PhCH₃ & PhMe (tolueno); tlc (cromatografía en capa delgada); TFA (ácido trifluoroacético); NaOH (hidróxido de sodio); HCl (ácido clorhídrico); NMP (N-metilpirrolidinona or 1-metil-2-pirrolidinona); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio); BuLi (n-butil-litio); PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio; Pd₂DBA₃ tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio; Pd(t-Bu₃P)₂: bis(tri-t-butilfosfina)paladio; TFA: ácido trifluoroacético; pTLC: cromatografía preparativa en capa delgada.

Los espectros ¹H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Serie AM que operaba a una frecuencia (indicada) de 400 MHz. Los desplazamientos típicos en los espectros de resonancia magnética nuclear del protón se registran en unidades δ (ppm) con relación a tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (J) se registran en Hertz (Hz). Los patrones se designan como s: singulete, d: doblete, t: triplete, b: ancho.

La “temperatura ambiente” en los Ejemplos y Ejemplos de Preparación que siguen se refiere por lo general a aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 35°C. “%” indica % en peso, a no ser que se especifique otra cosa.

Análisis

UPLC-MS Analítica Waters

Método Waters A: Corto_5_95:

LCMS (Acquity UPLC C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m, 0,6 ml por min, 40°C, gradiente 5-95% MeCN en agua (0,1% ácido fórmico) durante 1,50 min - mantenido durante 0,50 min).

Método Waters B:Corto_20_95:

LCMS (Acquity UPLC C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m, 0,6 ml por min, 40°C, gradiente 20-95% MeCN en agua (0,1% ácido fórmico) durante 1,50 min - mantenido durante 0,50 min).

Método Waters C: UPLC largo_5_95:

LCMS (Acquity UPLC C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m, 0,6 ml por min, 40°C, gradiente 5-95% MeCN en agua (0,1% ácido fórmico) durante 3,00 min - mantenido durante 1,00 min).

Método Waters D: UPLC largo_20_95:

LCMS (Acquity UPLC C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m, 0,6 ml por min, 40°C, gradiente 20-95% MeCN en agua (0,1% ácido fórmico) durante 3,00 min - mantenido durante 1,00 min).

LCMS Analítica, Agilent

Método Agilent A: ANALÍTICO RÁPIDO:

LCMS (Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4,6 x 150 mm, 5,0 μ m, 1,5 ml por min, gradiente 5-95% MeCN en agua (0,1% ácido fórmico) durante 5,00 min –mantenido durante 3,00 min).

Método Agilent B: TLC operación No. 2:

LCMS (Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4,6 x 150 mm, 5,0 μ m, 1,5 ml por min, gradiente 0-100% MeCN en agua (0,1% ácido fórmico) durante 2,00 min - mantenido durante 2,00 min).

Purificación (HPLC preparatoria)**HPLC preparatoria de fase inversa y en gran escala, Gilson****Método MANUAL 2.GCT:**

5 HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna C18, 250 x 50 mm, 10 μ m, 80 ml por min, gradiente 20% a 95% (a lo largo de 25 min), y luego 95% (10 min) MeCN en H₂O [ácido acético al 0,1%]).

HPLC preparatoria de fase inversa en gran escala, Agilent**Método PREP4.M:**

HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna C18, 250 x 50 mm, 10 μ m, 80 ml por min, gradiente 35% a 100% (durante más de 20 min), y luego 100% (5 min) MeCN en H₂O [ácido acético al 0,1%]).

10 **HPLC preparatoria de fase inversa Waters****i) Tamponada:**

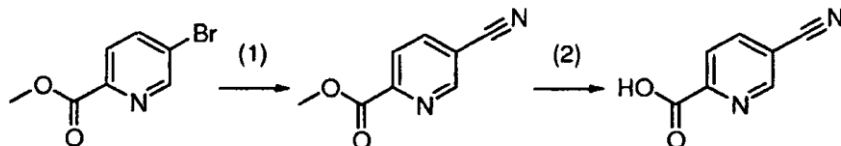
HPLC de fase inversa (XBridge Prep C18, 19 x 150 mm, 5 μ m, 20 ml por min, gradiente xx % a xx % (a lo largo de 12 min), y luego 95% (3 min) MeCN en agua [ácido acético al 0,1%]).

ii) No tamponada:

15 HPLC de fase inversa (ACE 5 AQ, 21,2 x 150 mm, 5 μ m, 20 ml por min, gradiente xx % a xx % (a lo largo de 12 min), y luego 95% (3 min) MeCN en agua).

[No se incluyen los Ejemplos de Preparación 1 a 12]

Ejemplo de Preparación 13

Síntesis de ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico

20

Síntesis de 5-cianopiridina-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (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 solución de reacción a la temperatura ambiente, y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó luego sobre MgSO₄ anhidro. El agente desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (sistema EtOAc-heptano) para obtener el compuesto del título (920 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

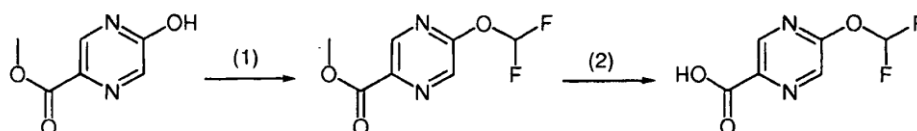
25

Síntesis de ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico

30 Una solución del compuesto del Ejemplo de Preparación 13-(1) (920 mg) y una solución de NaOH 5N (2,26 ml) en etanol (30 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió ácido clorhídrico 5N (5,2 ml) a la solución de reacción a la temperatura ambiente, seguido por extracción con EtOAc. El extracto se secó sobre MgSO₄ anhidro. El agente desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆) 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).

35

Ejemplo de Preparación 14

Síntesis de ácido 5-difluorometoxipirazina-2-carboxílico

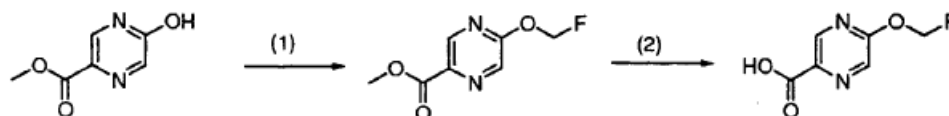
(1) Síntesis de 5-difluorometoxipirazina-2-carboxilato de metilo

Se añadieron carbonato de potasio (8,82 g) y clorodifluoroacetato de sodio (6,53 g) a una solución de un compuesto (CAS 13924-95-3) (3,3 g) en DMF (42,8 ml). La solución de reacción se agitó a 100°C durante 30 min, y se añadió luego NH₄Cl acuoso saturado, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y una solución saturada de NaCl, y se secó luego sobre MgSO₄. El agente desecante se separó por filtración y se evaporó luego el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (928 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,04 (s, 3H), 7,49 (t, J = 71,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-difluorometoxipirazina-2-carboxílico

Se añadieron agua (1,54 ml) y una solución de NaOH 5N (492 ml) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(1) (250 mg) en THF (4,60 ml). La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 min y se añadió luego una solución de ácido clorhídrico 2 N, seguido por extracción con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl y se secaron luego sobre MgSO₄. El agente desecante se separó por filtración y el disolvente se concentró después a presión reducida para obtener el compuesto del título (200 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,51 (t, J = 71,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 15

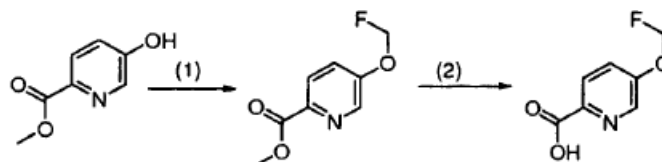
Síntesis de ácido 5-fluorometoxipirazina-2-carboxílico(1) Síntesis de 5-fluorometoxipirazina-2-carboxilato de metilo

Se añadieron tolueno-4-sulfonato de fluorometilo (Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 46 (6)), 555-566; 2003) (344 mg) y carbonato de cesio (824 mg) a una solución de 5-hidroxipirazina-2-carboxilato de metilo (130 mg) en DMF (2,0 ml). La solución de reacción se agitó a 70°C durante 5 horas y 30 min y se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se añadió agua a la presión de reacción, seguida por extracción con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de NH-gel de sílice para obtener el compuesto del título (18,0 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,03 (s, 3H), 6,14 (d, J = 51,2 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-fluorometoxipirazina-2-carboxílico

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (18,6 mg) a una solución de 5-fluorometoxipirazina-2-carboxilato de metilo obtenida en el Ejemplo de Preparación 15-(1) (18,0 mg) en THF (1,0 ml). La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y EtOAc a la solución de reacción, y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. El agente desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (10,2 mg). El compuesto se utilizó para la reacción subsiguiente sin purificación ulterior. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,16 (d, J = 50,8 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 16

Síntesis de ácido 5-fluorometoxipiridina-2-carboxílico(1) Síntesis de 5-fluorometoxipiridina-2-carboxilato de metilo

Una solución que contenía tolueno-4-sulfonato de fluorometilo (233 mg) en DMF se añadió a una solución que contenía 5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (100 mg) y carbonato de cesio (532 mg) en DMF (5 ml). La solución de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadieron la solución de reacción EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se

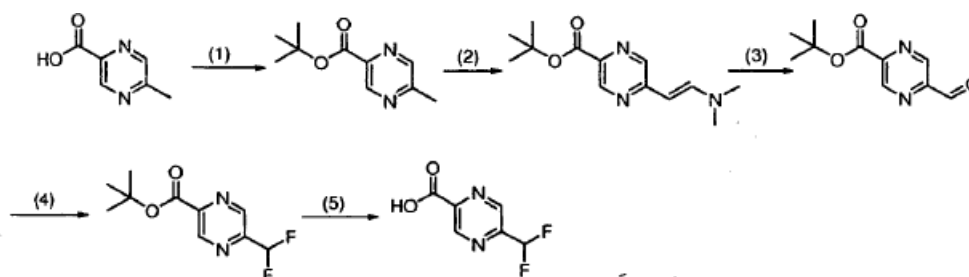
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (51 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4,00 (s, 3H), 5,80 (d, $J = 45,1$ Hz, 2H), 7,51 (ddd, $J = 0,8, 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 0,4, 8,8$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-fluorometoxipiridina-2-carboxílico

- 5 Se añadió NaOH 5N (81 μl) a una solución que contenía 5-fluorometoxipiridina-2-carboxilato de metilo (50 mg) en THF/agua (2 ml, 3/1), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió agua (1 ml) a la solución de reacción, seguido por agitación ulterior durante 20 min. La solución de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 5 N. Se añadieron EtOAc y una solución saturada de NaCl a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (22,6 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5,81 (d, $J = 53,2$ Hz, 2H), 7,61 (ddd, $J = 0,8, 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 17

Síntesis de ácido 5-difluorometilpirazina-2-carboxílico



(1) Síntesis de 5-metilpirazina-2-carboxilato de t-butilo

- 15 Se añadió gota a gota un complejo de trifluoruro de boro-dietil-éter (91,7 μl) a una suspensión de ácido 2-metilpirazina-5-carboxílico (1 g) y 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo (4,75 g) en THF (20 ml) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se calentó a la temperatura ambiente, seguido por agitación durante 2 horas. Se añadieron a la solución de reacción una solución saturada de NaCl y EtOAc, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,4 g). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,65 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 8,57 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de 5-((E)-2-dimetilamino-vinil)-pirazina-2-carboxilato de t-butilo

- 25 Una mezcla de 5-metilpirazina-2-carboxilato de t-butilo (1,35 g), DMF (25 ml) y *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal (25 ml) se agitó a 130°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se enfrió con EtOAc. La mezcla se lavó con una solución saturada de NaCl 3 veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (648 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,63 (s, 9H), 3,00 (s, 6H), 5,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

(3) Síntesis de 5-formilpirazina-2-carboxilato de t-butilo

- 35 Se añadió peryodato de sodio (1,67 g) a una solución de 5-((E)-2-dimetilaminovinil)-pirazina-2-carboxilato de t-butilo (645 mg) en THF 50%-agua (26 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron una solución saturada de NaHCO_3 y EtOAc a la solución de reacción, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La materia insoluble se separó por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (249 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,68 (s, 9H), 9,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,2 (s, 1H).

(4) Síntesis de 5-difluorometilpirazina-2-carboxilato de t-butilo

- 40 Se añadió gota a gota trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (662 μl) a una solución de 5-formilpirazina-2-carboxilato de t-butilo (249 mg) en CH_2Cl_2 (12 ml) en atmósfera de N_2 bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó durante 2 horas mientras se dejaba volver gradualmente a la temperatura ambiente. Se añadieron a la solución de reacción una solución saturada de NaHCO_3 y EtOAc y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La materia insoluble se separó por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener

el compuesto del título (175 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,67 (s, 9H), 6,75 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H), 9,02 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 9,25 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H).

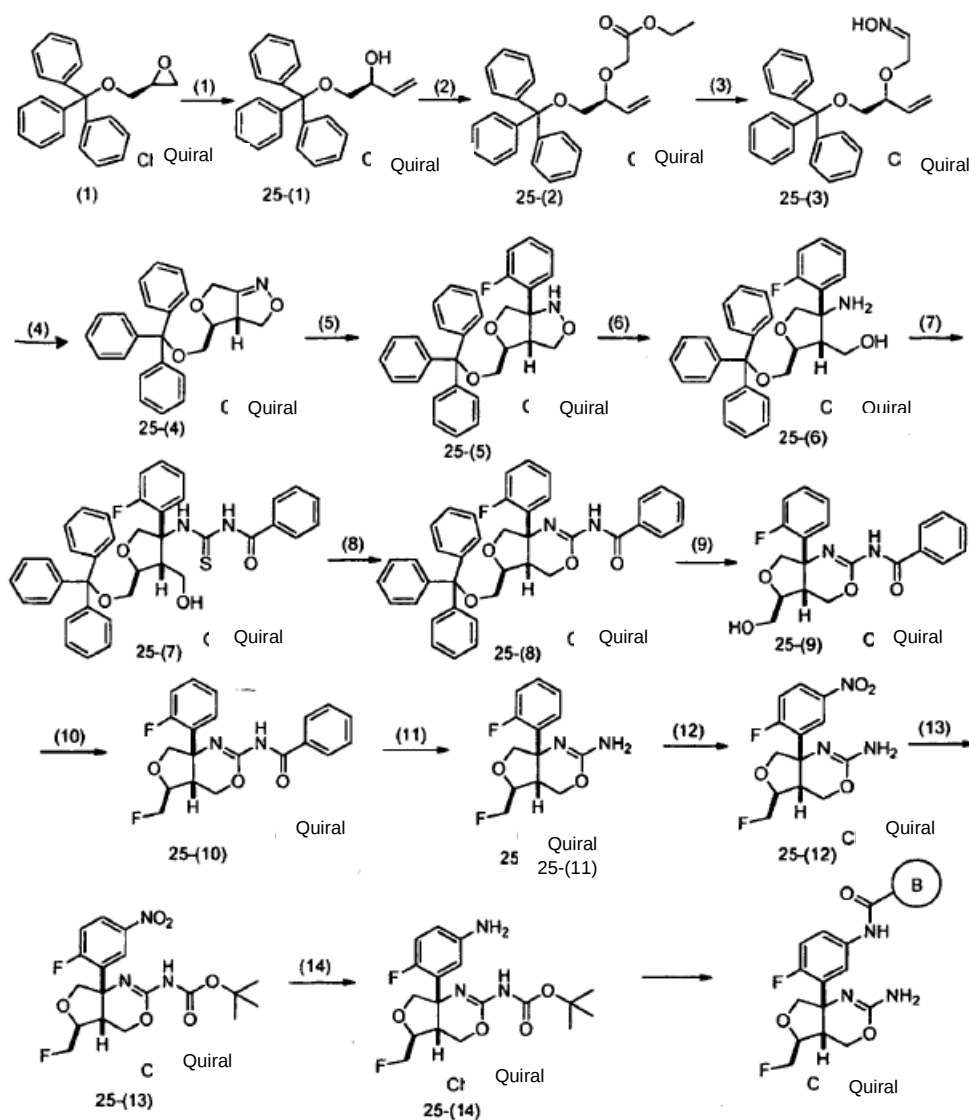
(5) Síntesis de ácido 5-difluorometilpirazina-2-carboxílico

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 5-difluorometilpirazina-2-carboxilato de *t*-butilo (175 mg) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron éter y NaOH 5 N a la solución de reacción. La capa acuosa se separó y se acidificó con ácido clorhídrico 5 N. Se añadió EtOAc a la capa acuosa, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (100 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6,80 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

10 [No se incluyen los Ejemplos de Preparación 18 a 24]

Ejemplo de Preparación 25

Síntesis de [(4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)-carbamato de *tert*-butilo 25-(14)]



15

25-(1) Síntesis de (S)-1-tritiloxibut-3-en-2-ol

Se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en hexano (2,6 M; 182 ml) gota a gota a una solución de yoduro de trimetilsulfonio (96,8 g) en THF (800 ml) a -30°C . Después de agitar a -20°C durante 20 min, se añadió (S)-tritil-

glicidil-éter (50,0 g) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con dietil-éter. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro. La materia insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (52,0 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,09-3,13 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 1H), 4,26-4,29 (m, 1H), 5,14-5,32 (m, 2H), 5,76-5,84 (m, 1H), 7,23-7,45 (m, 15H).

25-(2) Síntesis de ((S)-1-tritiloximetilaliloxi)acetato de etilo.

Se añadieron hidruro de sodio (60%, 6,18 g) y acetato de bromoetilo (17,1 ml) a una solución que contenía el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(1) (25,5 g) en *N*-metil-2-pirrolidona (210 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas y se agitó a 100°C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl a la solución de reacción a 0°C , seguido por extracción con dietil-éter. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro. La materia insoluble se separó por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (15,5 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,98-4,27 (m, 5H), 5,28-5,33 (m, 2H), 5,74-5,76 (m, 1H), 7,20-7,47 (m, 15H).

25-(3) Síntesis de ((S)-1-tritiloximetilaliloxi)acetaldehído-oxima

Se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1,0 M; 55,2 ml) a una solución que contenía el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(2) (15,5 g) en CH_2Cl_2 (74,0 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 2N a la solución de reacción, seguido por extracción con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La materia insoluble se separó por filtración y se concentró el filtrado. Se añadieron al residuo metanol (70,0 ml), acetato de sodio (6,04 g) e hidrocloreuro de hidroxilamina (3,84 g) a la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadieron EtOAc y agua a la solución de reacción, y la capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La materia insoluble se separó por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (11,3 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,08-3,12 (m, 1H), 3,24-3,26 (m, 1H), 3,81-4,42 (m, 3H), 5,23-5,30 (m, 2H), 5,70-5,72 (m, 1H), 6,95-6,96 (m, 0,5H), 7,21-7,47 (m, 15H), 7,52-7,53 (m, 0,5H).

25-(4) Síntesis de (3aR,4S)-4-tritiloximetil-3a,4-dihidro-3H,6H-furo[3,4-c]isoxazol

Se añadió gota a gota una solución de hipoclorito de sodio al 5% (52,2 ml) a una solución que contenía el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(3) (11,3 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió una solución de bisulfito de sodio a la solución de reacción a la misma temperatura. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La materia insoluble se separó por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,20 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,21-3,35 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 3H), 4,47-4,57 (m, 3H), 7,23-7,42 (m, 15H).

25-(5) Síntesis de (3aR,4S,6aS)-6a-(2-fluorofenil)-4-tritiloximetiltetrahidrofuro[3,4-c]isoxazol

Se añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexano (2,60 M; 10,4 ml) a una solución que contenía 2-bromofluorobenceno (2,93 ml) en THF/tolueno (10,8 ml/108 ml) en atmósfera de N_2 a -78°C . La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadieron sucesivamente gota a gota a la solución de reacción un complejo trifluoruro de boro-dietiléter (3,33 ml) y una solución que contenía el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(4) (5,20 g) en tolueno (50 ml) a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 40 min, se añadió NH_4Cl acuoso a la solución de reacción, seguido por calentamiento a la temperatura ambiente. Se añadieron a la solución de reacción agua y EtOAc , y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (6,23 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,24-3,49 (m, 3H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,07-4,35 (m, 3H), 7,00-7,62 (m, 19H).

25-(6) Síntesis de [(2S,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-tritiloximetil-tetrahidrofuran-3-il]metanol

Se añadió cinc en polvo (8,44 g) a una solución que contenía el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(5) (6,22 g) en ácido acético (50,0 ml) a la temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La materia insoluble se separó por filtración a través de Celita y se concentró el filtrado. Se añadieron al residuo EtOAc y una solución de NaHCO_3 , y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La materia insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,10 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,63-2,65 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 4,15-4,26 (m, 1H), 4,37-4,41 (m, 1H), 7,00-7,52 (m, 19H).

25-(7) Síntesis de 1-benzoil-3-[(3S,4R,5S)-3-(2-fluorofenil)-4-hidroximetil-5-tritiloximetil-tetrahidrofuran-3-il]tiourea

Se añadió isotiocianato de benzoílo (1,37 ml) a una solución que contenía el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(6) (4,10 g) en CH₂Cl₂ (16,0 ml), y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 10 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,32 g). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,19-3,36 (m, 3H), 3,79-4,05 (m, 3H), 4,57-4,58 (m, 2H), 7,03-7,89 (m, 24H), 8,89 (br, 1H).

25-(8) Síntesis de N-[(4aR,5S,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-tritiloxi-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]-benzamida

Se añadió N,N'-diciohexilcarbodiimida (1,00 g) a una solución que contenía el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(7) (2,20 g) en EtOH (35 ml). La reacción se calentó luego a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 6 horas. La solución de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (1,46 g). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,13-3,18 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 7,05-7,45 (m, 22H), 8,15-8,18 (m, 2H), 11,90 (br, 1H).

25-(9) Síntesis de N-[(4aR,5S,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-hidroximetil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]-benzamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(8) (1,29 g) se disolvió en ácido fórmico (13 ml) y la solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. La mixtura de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 a 100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (0,63 g). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,00-2,04 (m, 1H), 3,32 (br d, J 8,3 Hz, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 3,0, 9,6 Hz, 1H), 4,32-4,51 (m, 4H), 7,16-7,28 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 5H), 8,24-8,27 (m, 2H), 12,05 (br s, 1H).

25-(10) Síntesis de N-[(4aR,5S,7aS)-5-fluorometil-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]benzamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(9) (600 mg) se disolvió en THF seco (13 ml) en atmósfera de N₂ a 0°C. Se añadieron trietilamina (1,35 ml, 9,76 milimoles), trihidrofluoruro de trietilamina (0,53 ml, 3,25 milimoles) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (0,58 ml, 3,23 milimoles) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mixtura de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y bicarbonato de sodio saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica reunida se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de 10% EtOAc en hexano hasta 100% EtOAc para proporcionar el compuesto del título (474 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,35 (br d, J 7,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,48-4,66 (m, 3H), 4,70-4,78 (m, 1H), 7,16-7,30 (m, 2H), 7,41-7,59 (m, 5H), 8,26 (d, J 7,3 Hz, 2H), 12,05 (br s, 1H).

25-(11) Síntesis de (4aR,5S,7aS)-5-fluorometil-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-ilamina

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(10) (465 mg) se disolvió en metanol (5 ml), se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (509 mg), y la solución se calentó a reflujo moderado (temperatura del bloque de calentamiento 65°C). Después de 16 horas, la mixtura de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% a 60% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (298 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,94 (dt, J 2,3, 8,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 3,0, 8,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, J 2,5, 11,4 Hz, 1H), 4,04 (dd, J 1,8, 11,4 Hz, 1H), 4,30 (br s, 2H), 4,51-4,72 (m, 2H), 7,06 (ddd, J=13,6, 8,1, 1,1 Hz, 1H) 7,18 (td, J=7,5, 1,1 Hz, 1H) 7,24-7,34 (m, 1H) 7,67 (td, J=8,1, 1,8 Hz, 1H).

25-(12) Síntesis de (4aR,5S,7aS)-5-(fluorometil)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-amina

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(11) (315 mg) se disolvió en TFA (2 ml), y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió ácido sulfúrico (concentrado, 0,50 ml), seguido por ácido nítrico fumante (56 µl) gota a gota. Después de agitar a 0°C durante 45 min, la mixtura de reacción se vertió en hielo (25 g) y se basificó a pH 12 con NaOH 5N (acuoso). Después de dejar que se fundiera el hielo, la mixtura se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), y las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (464 mg) que se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,80 (br d, J=7,8 Hz, 1H) 3,67 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1H) 3,79 (dd, J=11,7, 2,4 Hz, 1H) 3,88-3,92 (m, 1H) 4,14-4,29 (m, 2H) 4,37 (d, J=4,3 Hz, 1H) 4,49 (d, J=4,3 Hz, 1H) 7,03 (dd, J=9,1, 10,9 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J 3,0, 4,0, 8,8 Hz, 1H) 8,43 (dd, J=6,8, 3,0 Hz, 1H)

25-(13) Síntesis de [(4aR,5S,7aS)-5-fluorometil-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo

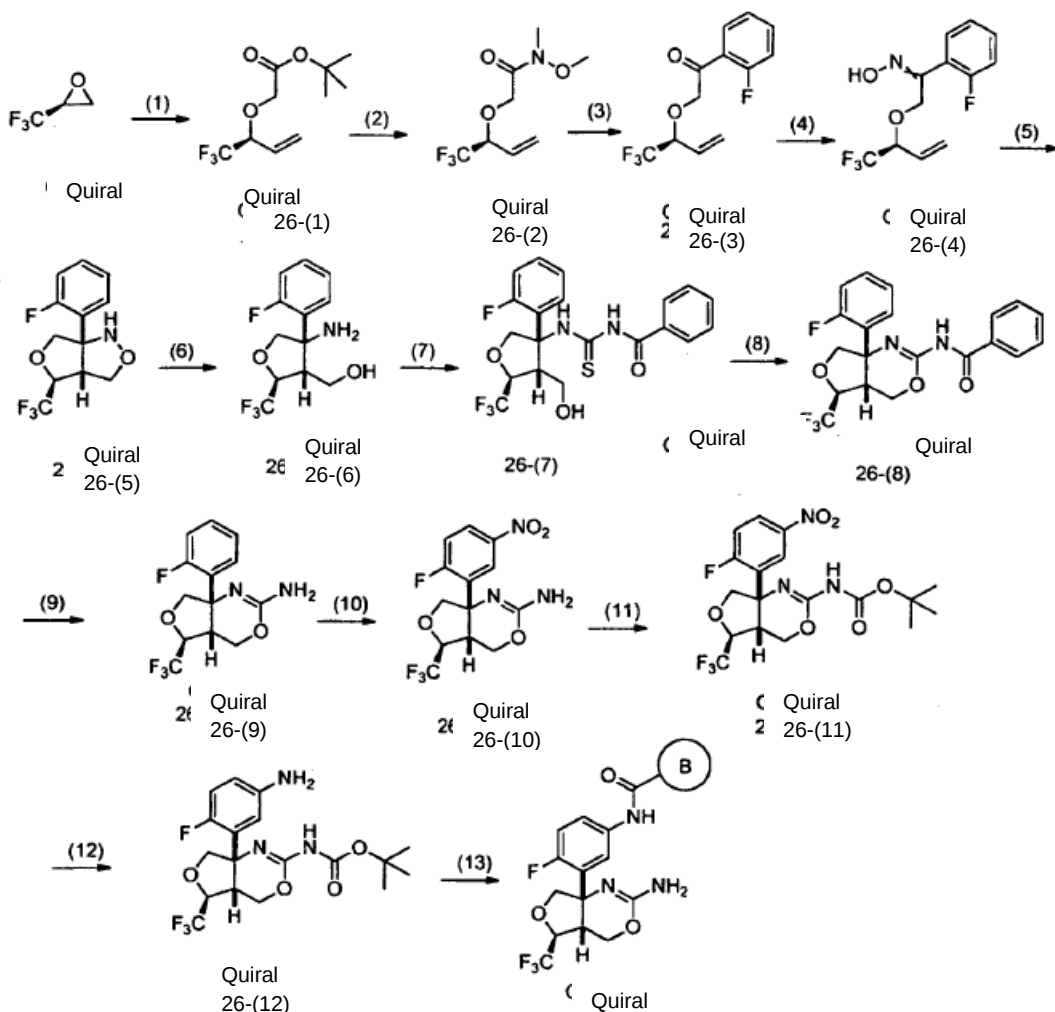
El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(12) (464 mg) se disolvió en DCM (10 ml), y se añadieron trietilamina (355 mg) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (460 mg). Después de agitar durante 16 horas, se añadieron porciones adicionales de trietilamina (100 mg) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (100 mg). Después de agitar durante 4 horas más, la mixtura de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (169 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,51 (s, 9H) 3,16 (br s, 1H) 3,99 (br s, 1H) 4,14 (br s, 1H) 4,28 (d, J 11,9 Hz, 1H), 4,40-4,51 (m, 2H), 4,53-4,64 (m, 1H) 4,65-4,76 (m, 1H) 7,28 (t, J 9,7 Hz, 1H) 8,18- 8,34 (m, 1H) 8,44- 8,62 (m, 1H).

25-(14) Síntesis de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (169 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió cloruro de estaño dihidratado (277 mg). Después de agitar durante 18 h, la solución se vertió en NaOH (acuoso 2 N, 20 ml), y la mixtura resultante se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (150 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (m, 9H) 3,09 (d, J=7,8 Hz, 1H) 3,64 (br s, 2H) 3,90 (dd, J=9,6, 2,8 Hz, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,32-4,43 (m, 2H) 4,43-4,53 (m, 1H) 4,54-4,66 (m, 1H) 6,50- 6,58 (m, 1H) 6,67 (dd, J =6,6, 2,8 Hz, 1H) 6,86 (dd, J=8,8, 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 26

Síntesis de [(4aS,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]-carbamato de terc-butilo



26-(1) Síntesis de [(2S)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il]oxi]acetato de terc-butilo

A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (110 g) en THF (500 ml) a -30°C se añadió hexametildisilazida de litio (530 ml, 1 N en THF) poco a poco a lo largo de 45 min. Después de agitar a -20°C durante 20 min, se añadió (S)-2-trifluorometiloxirano (37,97 g) a la misma temperatura durante 15 min, y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió poco a poco la suspensión espesa a una solución de bromoacetato de terc-butilo enfriada con hielo (105,68 g) en NMP (200 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 2 días, antes de dilución con EtOAc (1 l). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso, 4 x 400 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5% en hexanos) para obtener el compuesto del título (70,1 g) que se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (s, 9H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,14-4,21 (m, 1H), 5,34-5,48 (m, 2H), 5,56-5,71 (m, 1H).

26-(2) Síntesis de (S)-N-metoxi-N-metil-2-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)acetamida

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(1) (70,1 g, bruto) se disolvió en ácido fórmico enfriado en hielo (200 ml). La mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida, se añadió tolueno (200 ml), se concentró la mezcla, antes de una segunda adición de tolueno (200 ml) y concentración para dar un aceite. El residuo se disolvió en DCM (600 ml), se enfrió en un baño de hielo, y se añadió poco a poco N,N'-carbonil-diimidazol (35 g) durante 20 minutos. Después de agitar durante 45 min, se añadió hidrócloruro de N-O-dimetil-hidroxilamina (22 g), y la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron luego NaHCO₃ saturado (500 ml) y salmuera (250 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 750 ml). Las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1% a 30% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (25,17 g). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,21 (s, 3H), 3,71 (m, 3H), 4,36-4,51 (m, 3H), 5,54-5,69 (m, 2H), 5,84 (ddd, J = 17,7, 10,4, 7,3 Hz, 1H).

26-(3) Síntesis de (S)-1-(2-fluorofenil)-2-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)etanona

Se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en hexano (2,50 M; 90 ml) durante 25 minutos a una solución que contenía 2-bromofluorobenceno (40,35 g) en THF (250 ml) en atmósfera de N₂ a -78°C. La solución de reacción se dejó calentar a -60°C y se agitó durante 60 min. El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(2) (40 g) en THF (25 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción, y después de agitar a -60°C durante 2 horas, se añadió NH₄Cl acuoso (100 ml) a la solución de reacción, seguido por calentamiento a la temperatura ambiente. Se añadió salmuera (200 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1% a 10% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (33,59 g). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,40 (pentete, J 6,3 Hz, 1H) 4,81-4,87 (m, 2H), 5,54- 5,69 (m, 2H), 5,86 (ddd, J 17,4, 10,4, 7,3 Hz, 1H) 7,12-7,22 (m, 1H) 7,24-7,34 (m, 1H) 7,54- 7,63 (m, 1H) 7,94- 8,02 (m, 1H).

26-(4) Síntesis de (S)-1-(2-fluorofenil)-2-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)etanona-oxima

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(3) (41,22 g, bruto) se disolvió en metanol anhidro (400 ml) y se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (14,0 g) y acetato de sodio (19,0 g). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 90 min, se enfrió luego a la temperatura ambiente, se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice (2% a 15% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros geométricos. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,04-4,15 (m, 0,8H), 4,18-4,26 (s, 0,2H), 4,44-4,57 (m, 0,4H) 4,79- 4,90 (m, 1,6H) 5,37- 5,56 (m, 2H) 5,64-5,78 (m, 1H) 7,03 -7,26 (m, 2H) 7,33-7,54 (m, 2H), 7,90 (bs s, 0,2H), 8,51 (br s, 0,8H).

26-(5) Síntesis de (3aR,4S)-4-(trifluorometil)-3,3a,4,6-tetrahidrofuro[3,4-c]isoxazol

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(4) (40,54 g) se disolvió en xilenos (400 ml) y se añadió hidroquinona (4,0 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (temperatura del bloque de calentamiento 140°C) durante 22 horas, se enfrió luego y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1% a 30% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (28,76 g). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,71-3,81 (m, 1H), 4,04-4,35 (m, 3H), 4,51-4,62 (m, 1H), 5,38-5,54 (m, 1H), 7,07- 7,26 (m, 2H), 7,32- 7,42 (m, 1H), 7,54-7,67 (m, 1H).

26-(6) Síntesis de ((2S,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-3-il)metanol

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(5) (28,76 g) se disolvió en ácido acético (200 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió cinc (50 g), y la reacción se dejó calentar y se mantuvo en agitación a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (500 ml) y se filtró a través de Celita, lavando con 500 ml adicionales de EtOAc. Las porciones orgánicas reunidas se evaporaron, se disolvieron en cloroformo (200 ml) y se añadió lentamente amoníaco (al 28%, acuoso, 250 ml). Se separaron las capas, y la porción acuosa se extrajo ulteriormente con cloroformo (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (31,12 g) que se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación ulterior. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,93 (ddd, J=7,7, 4,9, 2,5 Hz, 1H), 3,84 (dd, J=12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=12,4, 2,3 Hz, 1H), 4,31 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,72

(quin, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J=13,1$, 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (td, $J=7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,31- 7,40 (m, 1H), 7,51 (td, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H).

26-(7) Síntesis de *N*-(((3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-3-il)carbamotioil)-benzamida

- 5 Se añadió isotiocianato de benzoilo (19,0 ml) a una solución que contenía el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(6) (28,72 g) en DCM (150 ml), y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió luego bicarbonato de sodio (saturado, acuoso, 200 ml), y la mixtura se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% a 30% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (37,07 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,22 (dd, $J=8,1$, 4,5 Hz, 1H), 3,31 (td, $J=8,0$, 3,0 Hz, 1H), 3,94-4,07 (m, 1H), 4,31-4,46 (m, 1H), 4,53 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,97- 7,14 (m, 1H), 7,22 (td, $J=7,7$, 1,3 Hz, 1H), 7,31-7,45 (m, 1H), 7,49- 7,61 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 1H), 7,75 (td, $J=8,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,79-7,93 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

26-(8) Síntesis de *N*-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il)benzamida

- 15 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(7) (31,1 g) se disolvió en piridina (150 ml), y la mixtura se enfrió a -20°C . Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (14,0 ml) durante 30 min y la reacción se dejó calentar a 0°C . Después de agitar durante 2 horas, la reacción se extinguió por la adición de cloruro de amonio (saturado, acuoso, 400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (2% a 30% EtOAc/hex) para obtener el compuesto del título (6,88 g, pureza aproximada 50%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,54-3,59 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 1H), 4,30-4,72 (m, 4H), 7,16-7,33 (m, 2H), 7,41-7,59 (m, 5H), 7,82-7,91 (m, 1H), 8,23-8,27 (m, 1H).

26-(9) Síntesis de (4*aR*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-*amina*

- 25 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(8) (8,28 g, material bruto de pureza aproximada 50%) se disolvió en metanol (30 ml), se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,38 g), y la solución se calentó a reflujo (temperatura del bloque de calentamiento 80°C). Después de 16 horas, la mixtura de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% a 60% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,91 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,29 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J=8,2$, 2,4 Hz, 1H), 3,94- 4,02 (m, 1H), 4,02- 4,26 (m, 3H), 4,50 (quin, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,07 (ddd, $J=12,5$, 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 1H), 7,60-7,71 (m, 1H).

26-(10) Síntesis de (4*aR*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2- *amina*

- 35 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(9) (5,15 g) se disolvió en TFA (40 ml), y la solución se enfrió a 0°C . Se añadió ácido sulfúrico (concentrado, 8 ml), seguido por ácido nítrico fumante (824 μl) gota a gota. Después de agitar a 0°C durante 90 minutos, la mixtura de reacción se vertió en hielo (200 g) y se basificó a pH 12 con NaOH 2N (acuoso). Después de dejar que se fundiera en hielo, la mixtura se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), y las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (8,12 g) que se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,31 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,85-4,04 (m, 2H), 4,30 (br s, 1H), 4,47- 4,59 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 8,20- 8,29 (m, 1H), 8,67 (dd, $J=6,7$, 2,9 Hz, 1H).

26-(11) Síntesis de ((4*aR*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il)carbonato de *terc*-butilo

- 45 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(10) (8,12 g, bruto) se disolvió en THF (100 ml), se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (6 g) y la mixtura de reacción se calentó a 60°C . Después de agitar durante 16 horas, la mixtura de reacción se enfrió y se añadió bicarbonato de sodio (saturado, acuoso, 100 ml). La mixtura se extrajo luego con EtOAc (3 x 150 ml) y las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% a 25% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (4,57 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,55 (m, 9H), 3,38 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,47-4,66 (m, 2H), 6,74 (br s, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 8,22-8,31 (m, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H).

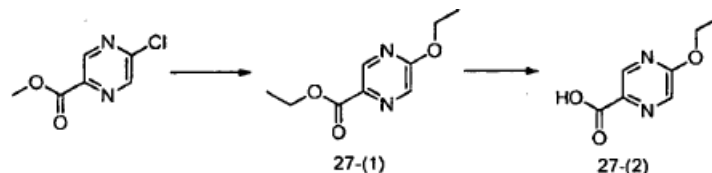
26-(12) Síntesis de ((4*aR*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-amino-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]-oxazin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

- 55 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 26-(11) (4,57 g) se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió cloruro de estaño dihidratado (7,0 g). Después de agitar durante 18 horas, se vertió la solución en NaOH (acuoso, 2N, 200 ml), y la mixtura resultante se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las porciones orgánicas reunidas se secaron

sobre MgSO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (3,16 g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,48 (s, 9H), 3,36 (q, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,70 (br s, 2H), 3,97 (dd, $J=9,1, 3,3$ Hz, 1H), 4,18-4,41 (m, 3H), 4,71 (dd, $J=11,7, 6,9$ Hz, 1H), 6,54 (dt, $J=8,6, 3,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=12,0, 8,7$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J=6,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H).

Ejemplo de Preparación 27

5 Síntesis de ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico (27-(2))



Síntesis de 5-etoxipirazina-2-carboxilato de etilo 27-(1)

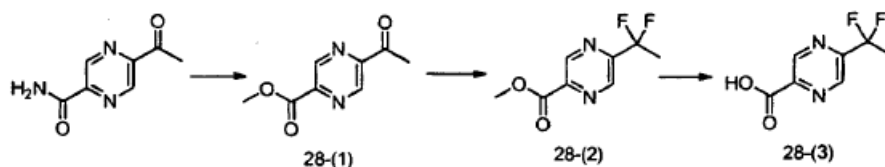
Una solución agitada de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (0,50 g) en etanol (10 ml) se enfrió a 0°C , y se añadió etóxido de sodio (solución al 21% p/p en etanol, 1 ml) durante 10 minutos. Después de dejar calentar a la temperatura ambiente y agitar durante 2 horas, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título. (0,65 g, pureza aproximada 85%) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,46 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 4,48 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,49 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J=1,3$ Hz, 1H).

Síntesis de ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico 27-(2)

Se disolvió 5-etoxipirazina-2-carboxilato de etilo (0,65 g, pureza aproximada 85%) en dioxano (3 ml) y se añadió agua (3 ml), seguido por hidróxido de litio monohidratado (255 mg, poco a poco durante 10 minutos). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 24 horas, se añadieron dietil-éter (25 ml) y NaHCO_3 (saturado, acuoso, 25 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con NaOH (1 N, acuoso, 25 ml). Las porciones acuosas reunidas se acidificaron con HCl 6N a pH 2, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos en EtOAc reunidos se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,98 ($J = 1,2$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 28

Síntesis de ácido 5-etoxipirazina-2-carboxílico (28-(3))



5-Acetilpirazina-2-carboxilato de metilo 28-(1)

Se disolvió 5-acetilpirazina-2-carboxamida (3,275 g) en HCl metanólico (1,25 N, 150 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. Después de enfriar, se añadió bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (3,79 g, pureza aproximada 90%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2,78 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 9,33 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,36 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

5-(1,1-Difluoroetil)pirazina-2-carboxilato de metilo 28-(2)

Se disolvió 5-acetilpirazina-2-carboxilato de metilo (300 mg, pureza aproximada 90%) en DCM (15 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,61 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio (saturado, acuoso) y se extrajo la mezcla con DCM. Las porciones orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (35% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (155 mg) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,00 (t, $J = 18,8$ Hz, 3H), 4,01 (s, 3H), 8,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,24 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

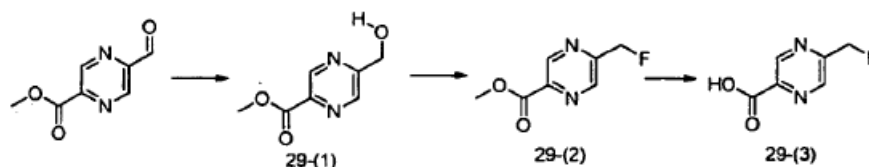
40 Ácido 5-(1,1-difluoroetil)pirazina-2-carboxílico 28-(3)

Se disolvió 5-(1,1-difluoroetil)pirazina-2-carboxilato de metilo (0,65 g, pureza aproximada 85%) en dioxano (2 ml) y se añadió agua (2 ml), seguido por hidróxido de litio monohidratado (54 mg, poco a poco). Después de agitar a la

temperatura ambiente durante 90 minutos, la mixtura se concentró a 2 ml y se añadió dietil-éter (20 ml). La mixtura se extrajo luego con NaOH (1 N, acuoso, 20 ml), y las porciones acuosas se acidificaron con HCl 6N a pH 2. La porción acuosa se extrajo luego con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (119 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,11 (t, J=18,8 Hz, 3H), 9,01 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,47 (d, J=1,3 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 29

Síntesis de ácido 5-(fluorometil)pirazina-2-carboxílico 29-(3)



5-(Hidroximetil)pirazina-2-carboxilato de metilo 29-(1)

A una solución de 5-formilpirazina-2-carboxilato de metilo (2,47 g) en THF (20 ml) se añadió borohidruro de sodio (170 mg) poco a poco durante 10 minutos. Después de agitar durante 1 hora, se añadió metanol (10 ml). La mixtura de reacción se agitó durante 20 minutos más, y se añadieron luego HCl (1 N, acuoso, 20 ml) y salmuera (20 ml). La mixtura se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (1,31 g). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,07 (s, 3H); 4,98 (br.s., 2H), 8,80 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

5-(Fluorometil)pirazina-2-carboxilato de metilo 29-(2)

A una solución de 5-(hidroximetil)pirazina-2-carboxilato de metilo (0,64 g) en THF (20 ml) se añadió trietilamina (2,30 g) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió luego trihidrofluoruro de trietilamina (1,22 g), seguido por fluoruro de nonafluorobutanilosulfonilo (2,28 g) gota a gota durante 5 minutos. Después de calentar a la temperatura ambiente y agitar durante 2 horas, se añadió NaHCO₃ (saturado, acuoso, 100 ml), y la mixtura se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (5% a 50% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (94 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,07 (s, 3H), 5,67 (d, J = 46,5 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

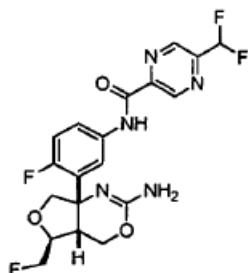
Ácido 5-(fluorometil)pirazina-2-carboxílico 29-(3)

Se disolvió 5-(fluorometil)pirazina-2-carboxilato de metilo (94 mg) en dioxano (1 ml) y se añadió agua (1 ml), seguida por hidróxido de litio monohidratado (60 mg). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió dietil-éter (20 ml) y la mixtura se extrajo luego con NaOH (1 N, acuoso, 2 x 20 ml). Las porciones acuosas se acidificaron con HCl 6N a pH 1, se extrajeron con EtOAc (2 x 40 ml), se secaron sobre MgSO₄ las porciones orgánicas reunidas, y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (71 mg). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,70 (b, J = 46,2 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

Procedimiento general A: Acoplamiento de las anilinas preparadas en los Ejemplos de Preparación 25-(14) y 26-(12) con ácidos aril-carboxílicos

La anilina (100 mg) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadieron el ácido aril-carboxílico (1,2-1,6 equivalentes), N,N-diisopropiletilamina (3 equivalentes) y hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidin-1-il)fosfonio (1,2-1,6 equivalentes). La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente 16 horas-3 días, y se añadió bicarbonato de sodio (saturado, acuoso, 25 ml). La mixtura se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml), las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos) para proporcionar la amida como un sólido blanco. La amida se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1-3 horas, la mixtura de reacción se evaporó y se añadió bicarbonato de sodio (saturado, acuoso, 25 ml). La mixtura se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml), y las porciones orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar en compuesto deseado como un sólido blanco. En las ocasiones en el que el producto no era puro, se efectuó una purificación por cromatografía en gel de sílice (gradientes MeOH/EtOAc/DCM).

Ejemplo 1: N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida

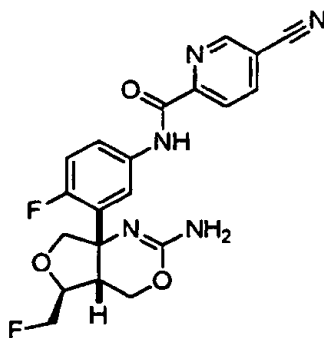


Quiral

Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 25-(14) y ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.94 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=8.6$, 2.5 Hz, 1H), 3.89-4.05 (m, 2H), 4.28-4.66 (m, 4H), 6.72 (t, $J=54.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=11.6$, 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=7.1$, 2.8 Hz, 1H), 7.91-8.03 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H)

Ejemplo 2: N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida

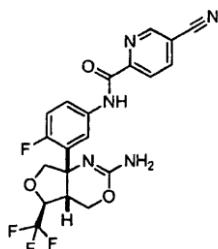


Quiral

Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 25-(14) y ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 2.93 (dt, $J=7.8$, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=8.5$, 2.7 Hz, 1H), 3.90-4.02 (m, 2H), 4.28-4.77 (m, 6H), 7.04 (dd, $J=11.6$, 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=7.1$, 2.8 Hz, 1H), 7.91-8.01 (m, 1H), 8.14 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=8.2$, 0.9 Hz, 1H), 8.82 (dd, $J=1.9$, 0.9 Hz, 1H), 9.82 (br s, 1H)

Ejemplo 3: N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida

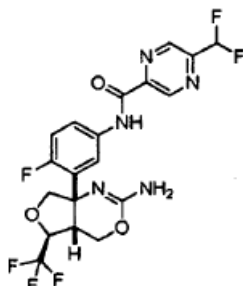


Quiral

Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-cianopiridina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.11-4.85 (m, 4H), 7.06 (dd, $J=11.4$, 9.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=6.6$, 2.5 Hz, 1H), 7.87-8.00 (m, 1H), 8.14 (ddd, $J=8.1$, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.79-8.88 (m, 1H), 9.82 (br s, 1H).

Ejemplo 4: N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida

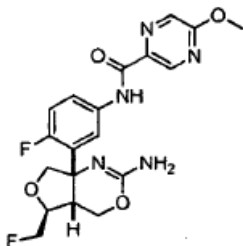


Quiral

- 5 Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,39 (d, J=7,8Hz, 1H), 3,88 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 4,15-4,27 (m, 1H), 4,42-4,66 (m, 2H), 6,97 (t, J 54,6, 1H), 7,21 (dd, J=11,9, 8,8 Hz, 1H), 7,93 (ddd, J=8,8, 4,2, 2,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=7,3, 2,8 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

Ejemplo 5: N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida



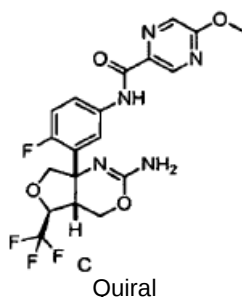
Quiral

- 15 Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 25-(14) y ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico de acuerdo con el

Procedimiento General A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,03 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J=9,0, 2,4 Hz, 1H), 3,93-4,14 (m, 5H), 4,29-4,41 (m, 2H), 4,43-4,53 (m, 1H), 4,54-4,67 (m, 1H), 7,03 (dd, J=11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=7,1, 2,8 Hz, 1H), 7,88-7,98 (m, 1H), 8,09 (d J=1,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J=1,3 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H)

Ejemplo 6: *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida

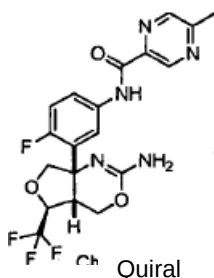


- 5 Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

¹HMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,25 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J*=8,1, 2,3 Hz, 1H), 3,90- 4,07 (m, 5H), 4,22 (br s, 2H), 4,37-4,52 (m, 2H), 7,03 (dd, *J*=11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J*=7,1, 2,8 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J*=8,8, 4,2, 2,9 Hz, 1H), 8,05- 8,11 (m, 1H), 8,94 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H)

10

Ejemplo 7: *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida

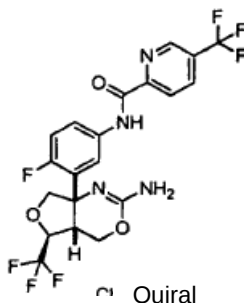


- 15 Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,71 (s, 3H), 3,44 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 4,05 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,13-4,29 (m, 2H), 4,47-4,65 (m, 2H), 7,15 (dd, *J*=11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J*=6,9, 2,7 Hz, 1H), 7,98- 8,08 (m, 1H), 8,42- 8,49 (m, 1H), 9,36 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H)

20

Ejemplo 8: *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida

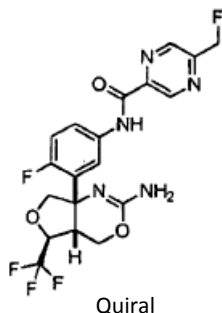


- 25 Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-(trifluorometil)-picolínico de acuerdo con el Procedimiento General A.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 3,81 (dd, *J*=8,2, 2,1 Hz, 1H), 3,89-3,98 (m, 1H), 3,98- 4,10 (m, 1H), 4,17 (br s, 2H), 4,36-4,53 (m, 2H), 7,05 (dd, *J*=11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=7,1, 2,8 Hz, 1H), 7,91- 8,01 (m, 1H), 8,10 (dd, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,75-8,87 (m, 1H), 9,89 (s, 1H)

30

Ejemplo 9: *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirazina-2-carboxamida

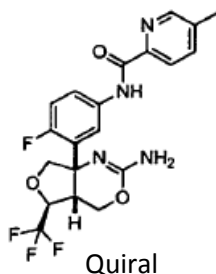


- 5 Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-fluorometil-pirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,33 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,89 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J*=11,6, 1,8 Hz, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 4,36 (br s, 2H), 4,46-4,61 (m, 2H), 5,67 (d, *J*=46,5 Hz, 2H), 7,13 (dd, *J*=11,4, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J*=7,1, 2,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J*=8,7, 3,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,71 (s, 1H)

10

Ejemplo 10: *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metilpicolinamida

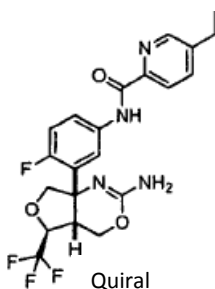


Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-metil-picolínico de acuerdo con el Procedimiento General A.

25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,47 (s, 3H), 3,62 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 4,43-4,59 (m, 2H), 4,63 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,66-4,76 (m, 1H), 7,29 (dd, *J*=11,9, 8,8 Hz, 1H), 7,81 -7,93 (m, 2H), 8,07-8,20 (m, 2H), 8,57 (d, *J*=2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 11: *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etilpicolinamida

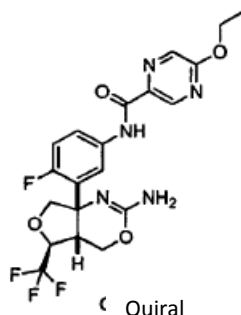
30



Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-etil-picolínico de acuerdo con el Procedimiento General A.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 2,77 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,40 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,07- 4,25 (m, 2H), 4,44- 4,62 (m, 2H), 7,13 (dd, $J=11,6$, 8,8 Hz, 1H), 7,70- 7,81 (m, 2H), 8,04 (ddd, $J=8,8$, 4,1, 3,0 Hz, 1H), 8,20 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,39- 8,50 (m, 1H), 10,06 (s, 1H)

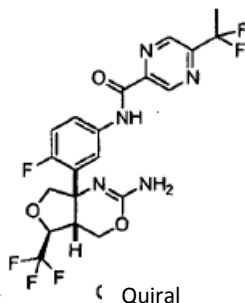
Ejemplo 12: N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida



- 10 Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-metoxipirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,46 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 3,47 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,21 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,45-4,62 (m, 4H), 7,14 (dd, $J=11,7$, 9,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=6,9$, 2,7 Hz, 1H), 7,96-8,06 (m, 1H), 8,14 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 9,60 (s, 1H)

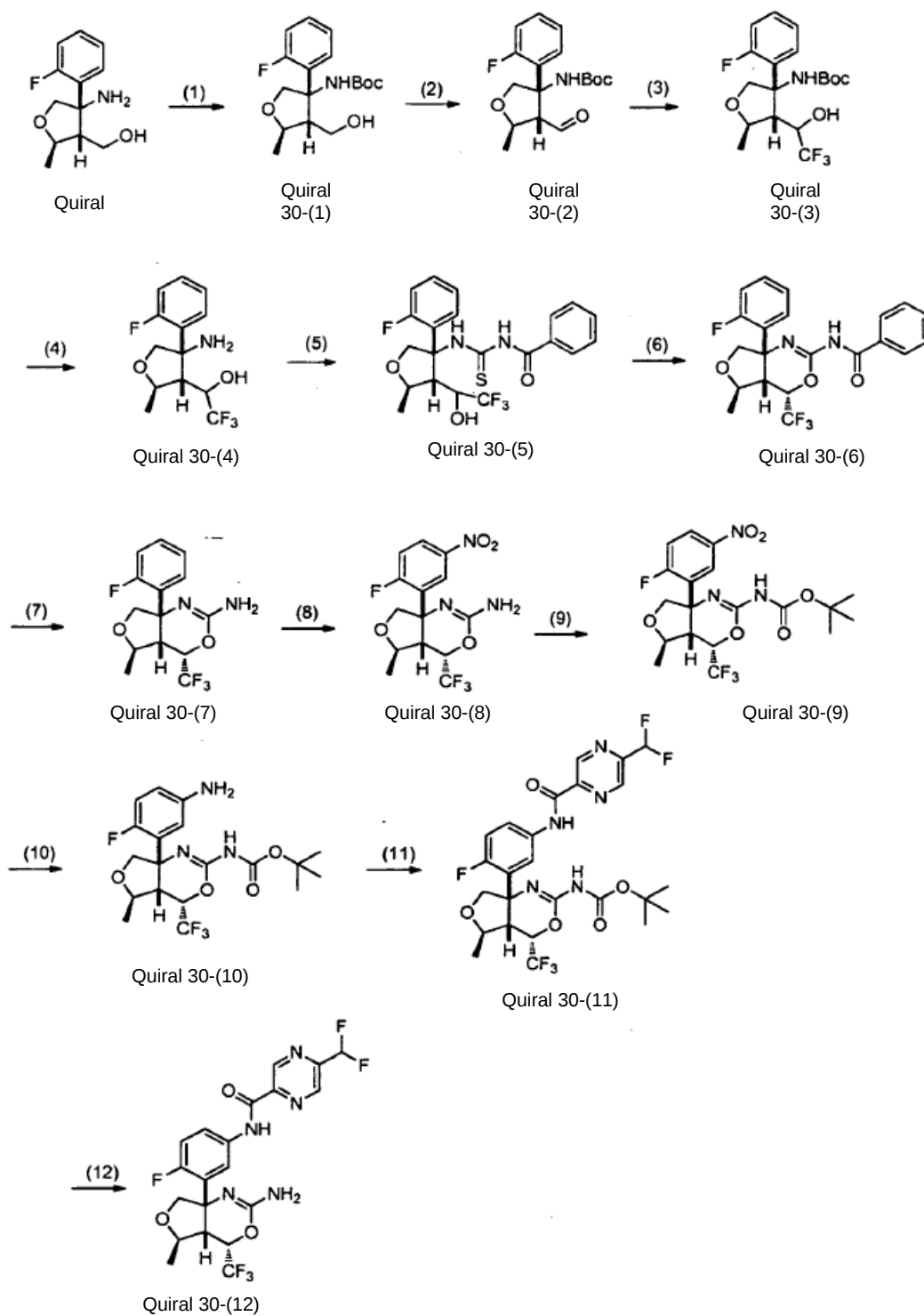
Ejemplo 13: N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(1,1-difluoroetil)pirazina-2-carboxamida

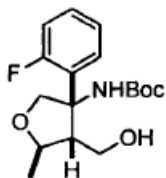


- 20 Se sintetizó a partir de [(4aR,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo 26-(12) y ácido 5-(1,1-difluoroetil)pirazina-2-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General A.

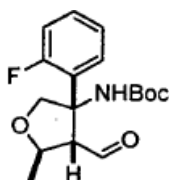
- 25 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,13 (t, $J=18,8$ Hz, 3H), 3,35 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J=11,7$, 1,9 Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,24 (br s, 2H), 4,53 (quin, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=11,5$, 8,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=6,8$, 2,6 Hz, 1H), 8,06 (dt, $J=8,8$, 3,5 Hz, 1H), 8,92- 8,99 (m, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,71 (s, 1H)

Ejemplo de Preparación 30

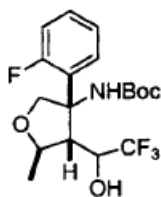


30-(1) Síntesis de ácido [(3S,4R,5R)-3-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-metil-tetrahydro-furan-3-il]-carbámico, éster terc-butílico

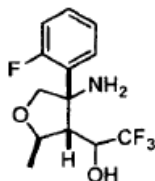
Se disolvió [(2R,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metil-tetrahydro-furan-3-il]-metanol (2,5 g, 11,10 milimoles) en THF. Se añadió *N,N*-dietiletanamina (1,34 g, 13,31 milimoles) a la mezcla de reacción, seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (2,66 g, 12,20 milimoles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente. La reacción se siguió por TLC (R_f 0,60 en hexano/EtOAc 50%). Después de 18 horas, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml), se extrajo luego con EtOAc (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La mezcla se purificó luego por cromatografía flash (hexano/EtOAc 0-40%). Se aislaron 2,70 g (rendimiento 75%) del compuesto del título.

30-(2) Síntesis de ácido [(3S,4S,5R)-3-(2-fluorofenil)-4-formil-5-metil-tetrahydrofuran-3-il]-carbámico, éster terc-butílico

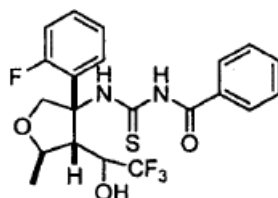
Se disolvió ácido [(3S,4R,5R)-3-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-5-metil-tetrahydro-furan-3-il]-carbámico, éster terc-butílico (Ejemplo de Preparación 30-(1)) (1,2 g, 3,60 milimoles) en DCM (26,5 g, 20 mililitros). Se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-2-benciodoxol-3(1H)-ona (3,12 g, 7,3 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente. La reacción se siguió por TLC en hexano/EtOAc 40%. El R_f del producto era 0,52. La reacción se completó al cabo de 2 horas. Tratamiento: Se añadieron 20 ml de NaHCO_3 acuoso saturado y 20 ml de bisulfito de sodio saturado. La mezcla se extrajo luego con 3 x 50 ml de éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash, hexano/EtOAc (5-30%). Se aislaron 900 miligramos del compuesto del título (rendimiento 76%).

30-(3) Síntesis de ácido [(3S,4R,5R)-3-(2-fluorofenil)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tetrahydro-furan-3-il]-carbámico, éster terc-butílico

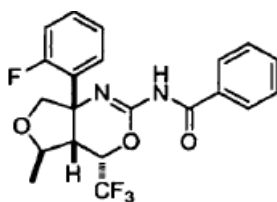
Se disolvió ácido [(3S,4S,5R)-3-(2-fluorofenil)-4-formil-5-metil-tetrahydrofuran-3-il]-carbámico, éster terc-butílico (Ejemplo de Preparación 30-(2)) (2,00 g, 0,62 milimoles) en THF (20 ml). Se añadió trimetil(trifluorometil)-silano (175,89 mg, 1,23 milimoles), seguido por TBAF (0,080 g, 0,30 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente y se monitorizó por LCMS (Método Agilent A), tiempo de retención 5,61 min (NH^+ 294). La reacción llegó a completarse después de 2 horas. La reacción se concentró luego, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 concentrado y se purificaron por cromatografía flash (hexano/EtOAc 5-40%). Se aislaron 1,20 g (rendimiento, 49%) del compuesto del título como una mezcla de los 2 epímeros (85/15).

30-(4) Síntesis de 1-[(2R,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metil-tetrahydrofuran-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanol

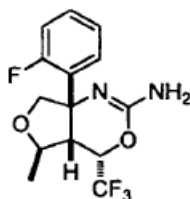
- Se disolvió ácido [(3S,4S,5R)-3-(2-fluorofenil)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tetrahydro-furan-3-il]-carbámico, éster terc-butílico (Ejemplo de Preparación 30-(3)) (1,20 g, 0,23 milimoles) en DCM (20 ml). Se añadió TFA (10 ml).
 5 La mezcla de reacción se agitó durante una noche (16 horas). Se concentró luego la reacción, se añadieron 10 ml de carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo luego con DCM (2 x 40 ml). Se aislaron 900 miligramos (86%) de una mezcla del compuesto del título (85%) y su epímero en la posición CF₃ (15%).

30-(5) Síntesis de 1-benzoil-3-[(3S,4R,5R)-3-(2-fluorofenil)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tetrahydro-furan-3-il]-tiourea

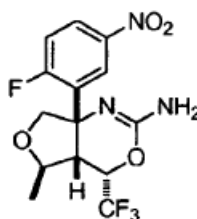
- Se disolvió 1-[(2R,3R,4S)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metil-tetrahydrofuran-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanol (Ejemplo de Preparación 30-(4)) (550 mg, 1,87 milimoles) en DCM (15 ml) y se transfirió al matraz de reacción. La solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota isotiocianato de benzoilo (1,22 g, 7,50 milimoles) durante 20 minutos como una solución en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La TLC en EtOAc puro demostró que la mancha débil de SM desaparecía después de Rf 0,10. El producto se encontraba a Rf 0,40. El producto (EtOAc:Hex 4:6), se concentró. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo luego con DCM (3 x 40 ml). Las fases orgánicas reunidas se combinaron y se purificaron por cromatografía flash (hexano/EtOAc 0-50%). El compuesto del título, 0,75 g (rendimiento 87%) (85%) y su epímero en la posición CF₃ (15%) se aislaron como un sólido pardo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,36 (d, J=6,06 Hz, 3H) 2,66 (d, J=7,33 Hz, 1H) 4,53-4,59 (m, 1H) 4,59-4,69 (m, 2H) 4,89 (d, J=9,73 Hz, 1H) 7,05 (ddd, J=12,54, 8,18, 1,14 Hz, 1H) 7,12-7,17 (m, 1H) 7,28-7,32 (m, 1H) 7,43 (td, J=8,12, 1,58 Hz, 1H) 7,46-7,51 (m, 2H) 7,58-7,64 (m, 1H) 7,79-7,84 (m, 2H) 9,20 (s, 1H) 11,73 (s, 1H).
 15
 20

30-(6) Síntesis de N-[(4S,4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]-oxazin-2-il]benzamida

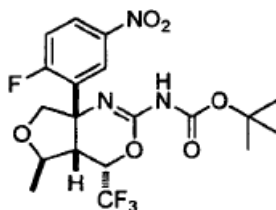
- Se disolvió 1-benzoil-3-[(3S,4R,5R)-3-(2-fluorofenil)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tetrahydro-furan-3-il]-tiourea (Ejemplo de Preparación 30-(5)) (300 mg, 0,65 milimoles) en piridina (1,39 g, 17,61 milimoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió anhídrido trifílico (250 mg, 0,88 milimoles) gota a gota durante 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de 1 hora, la reacción se concentró y se añadió luego HCl 1M (50 ml), seguido por extracción con DCM (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla resultante se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 10-50%). Se aislaron como una mezcla 278 mg (rendimiento 93%) del compuesto del título (85%) y su isómero (15%).
 25
 30

30-(7) Síntesis de (4S,4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]-oxazin-2-amina

Se disolvió N [(4S,4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]benzamida (Ejemplo de Preparación 30-(6)) (300 mg, 0,71 milimoles) en metanol (5 ml). Se añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (0,22 g, 1,45 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 13 horas, la reacción indicó conversión completa: LCMS (Método Agilent A) tiempo de retención 3,38 min, ES⁺: 319 [MH]⁺. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 20-100%). Se aislaron como una mezcla 226 miligramos (99%) del compuesto del título (85%) y su isómero (15%).

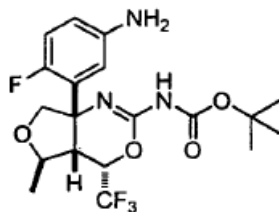
30-(8) Síntesis de (4S,4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-amina

Se disolvió (4S,4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-amina (Ejemplo de Preparación 30-(7)) (226 miligramos, 0,71 milimoles) en ácido nítrico (4,80 g, 76,20 milimoles). La reacción se agitó luego a la temperatura ambiente durante 90 minutos. LCMS (Método Agilent A), tiempo de retención 3,25 min, ES⁺: 364 [MH]⁺. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 20-100%). Se aislaron como una mezcla 218 miligramos (rendimiento 84%) del compuesto del título (85%) y su isómero (15%).

30-(9) Síntesis de [(4S,4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo

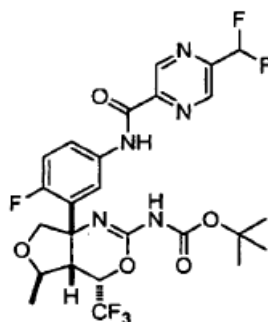
Se disolvió (4S,4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-2-amina (Ejemplo de Preparación 30-(8)) (218 miligramos, 0,60 milimoles) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se inyectó N,N-dietiletanamina (0,19 g, 1,92 milimoles). Se transfirió dicarbonato de di-terc-butilo (235,63 mg, 1,08 milimoles) poco a poco a lo largo de 20 minutos al matraz de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. LCMS (Método Agilent A), tiempo de retención 6,53 min, ES⁺: 464 [MH]⁺. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 20-100%). Se aislaron como una mezcla 255 miligramos (89%) del compuesto del título (85%) y su isómero (15%).

30-(10) Síntesis de ((4S,4aS,5R,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il)carbamato de terc-butilo



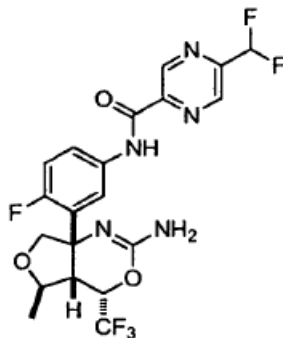
Se disolvió [(4S,4aS,5R,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]-oxazin-2-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo de Preparación 30-(9)) (231,88 miligramos, 0,50 milimoles) en etanol (20 ml). La solución se redujo por H-cube® (ThalesNano), utilizando un catalizador Pd/C al 10%, a la temperatura ambiente, H₂ total. Se aislaron como una mezcla 217 mg (100%) del compuesto del título (85%) y su isómero (15%).

30-(11) Síntesis de ácido ((1S,4aS,5R,7aS)-7a-{5-[(5-difluorometil-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-fluorofenil}-5-metil-4-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il)carbámico, éster terc-butílico



Se disolvió ((4S,4aS,5R,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-4-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]-oxazin-2-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo de Preparación 30-(10)) (110,25 mg, 0,25 milimoles) en DCM. Se añadió ácido 5-(difluorometil)pirazina-2-carboxílico (66,43 mg, 0,38 milimoles), seguida por *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (65,75 miligramos, 0,51 milimoles) y hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metilideno]-*N*-metilmetanaminio (0,14 g, 0,38 milimoles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente. LCMS (Método Agilent A), tiempo de retención 5,44 min, ES⁺: 535 [MH]⁺. Después de 15 min, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1M (2 x 5 ml) y se lavó luego con NaHCO₃ saturado (2 x 5 ml). La fase orgánica se concentró luego y la mezcla bruta se purificó por cromatografía flash. Se aislaron como una mezcla de 140 mg (100%) del compuesto del título (85%) y su isómero (15%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,45 (d, *J*=6,19 Hz, 3H) 1,55 (s, 9H) 2,95 (dd, *J*=8,84, 2,65 Hz, 1H) 3,89 (dd, *J*=8,84, 2,53 Hz, 1H) 4,30 (qd, *J*=6,91, 2,27 Hz, 1H) 4,48 (quin, *J*=6,44 Hz, 1H) 4,56 (dd, *J*=11,68, 9,03 Hz, 1H) 6,82 (t, *J*=54,20 Hz, 1H) 7,22 (dd, *J*=11,6, 7,87 Hz, 1H) 7,55 (dd, *J*=6,88, 2,84 Hz, 1H) 8,26 (ddd, *J*=8,87, 4,14, 2,78 Hz, 1H) 8,97 (s, 1H) 9,55 (s, 1H) 9,70 (s, 1H)

30-(12) Síntesis de ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico [3-((1S,4aS,5R,7aS)-2-amino-5-metil-4-trifluorometil-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil]amida (Ejemplo 14)



Ácido ((1S,4aS,5R,7aS)-7a-{5-[(5-difluorometil-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-fluorofenil}-5-metil-4-trifluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il)carbámico, éster terc-butílico (Ejemplo de Preparación 30-(11)) (140,23 miligramos, 0,24 milimoles), disuelto en DCM, se transfirió al matraz de reacción. Se añadió TFA a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una noche (16 h). Se concentró luego la reacción, se añadieron

10 ml de carbonato de sodio acuoso y se extrajo después con DCM (2 x 20 ml) para dar 90 miligramos (87%) de una mezcla del compuesto deseado (85%) y su epímero en la posición CF₃ (15%). La mezcla se purificó ulteriormente por HPLC preparativa (Gilson). Se aislaron 30 miligramos del compuesto deseado, que era el compuesto del título. Se aislaron 28 miligramos de los epímeros mixtos. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,45 (d, J=6,19 Hz, 3H) 2,95 (d, J=6,44 Hz, 1H) 3,78 (d, J=8,46 Hz, 1H) 4,30 (s, 1H) 4,44 (d, J=8,72 Hz, 1H) 4,54 (t, J=6,19 Hz, 1H) 6,82 (t, J=54,2 Hz, 1H) 7,14 (d, J=0,51 Hz, 1H) 7,63-7,73 (m, 1H) 8,05 (d, J=8,72 Hz, 1H) 8,98 (s, 1H) 9,54 (s, 1H) 9,69 (s, 1H)

Ejemplo de Test 1

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

(1) Cultivo de neuronas primarias de rata

- 10 Se prepararon cultivos neuronales primarios a partir de la corteza cerebral de embriones de ratas Wistar de 18 días (Charles River Japan, Yokohama, Japón). Específicamente, se retiraron asépticamente los embriones de ratas preñadas bajo anestesia con éter. Se aisló el cerebro del embrión y se sumergió en un medio L15 enfriado en hielo (tal como Invitrogen Corp. Cat. #11415-064, Carlsbad, CA, EE.UU., o SIGMA L1518). Se recogió la corteza cerebral del cerebro aislado bajo un microscopio estereoscópico. Los fragmentos de corteza cerebral recogidos se trataron
- 15 enzimáticamente en una solución de enzima que contenía 0,25% de tripsina (Invitrogen Corp. Cat. #15050-065, Carlsbad, CA, EE.UU.) y 0,01% de DNasa (SIGMA D5025, St. Louis, MO, EE.UU.) a 37°C durante 30 minutos para dispersar las células. En este momento, se detuvo la reacción enzimática por adición de suero desactivado de caballo a la solución. La solución tratada enzimáticamente se centrifugó a 1500 rpm durante cinco minutos para eliminar el sobrenadante. Se añadieron 5 a 10 ml de un medio a la masa de células resultante. Se utilizó medio neurobasal (Invitrogen Corp. Cat. #21103-049, Carlsbad, CA, USA) complementado con 2% de suplemento B27 (Invitrogen Corp. Cat. #17504-044, Carlsbad, CA, USA), 2-mercaptoetanol 25 μM (2-ME, WAKO Cat. #139-06861, Osaka, Japón), L-glutamina 0,5 mM (Invitrogen Corp. Cat. #25030-081, Carlsbad, CA, USA), y Antibióticos-Antimicóticos (Invitrogen Corp. Cat. #15240-062, Carlsbad, CA, USA) como medio (Neurobasal/B27/2-ME). Sin embargo, se utilizó para el ensayo el medio Neurobasal anterior no complementado con 2-ME (Neurobasal/B27).
- 25 Las células se redispersaron por pipeteado suave de la masa de células a la que se añadió el medio. La dispersión de células se filtró a través de una malla de nailon de 40 μm (Cell Strainer, Cat. #35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) para eliminar la masa de células remanente, y se obtuvo así una suspensión de células neuronales. La suspensión de células neuronales se diluyó con el medio y se extendió luego en placas en un volumen de 100 μl/pocillo a una densidad inicial de células de 5 x 10⁵ células/cm² en una placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos prerrecubierta con poli-L o D-lisina (Falcon Cat. #35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) recubierta con poli-L-lisina utilizando el método que se indica más adelante, o BIOCOA™ cell environments Poly-D-lysine cell ware 96-well plate, Cat. #35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.). El recubrimiento de poli-L-lisina se realizó como sigue. Se prepararon asépticamente 100 μg/ml de una solución de poli-L-lisina (SIGMA P2636, St. Louis, MO, EE.UU.) con un tampón de borato 0,15 M (pH 8,5). Se añadieron 100 microgramos/pocillo de la solución a la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos y se incubó a la temperatura ambiente durante una o más horas o a 4°C durante una noche o más. Después de ello, la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos recubierta se lavó con agua estéril cuatro veces o más, y se secó luego o se enjuagó con, v.g., PBS o medio estéril, y se utilizó para extensión de las células en placas. Las células extendidas en placas se cultivaron en la placa de cultivo a 37°C en 5% CO₂-95% aire durante un día. Después de
- 40 ello, la cantidad total del medio se reemplazó con un medio Neurobasal™/B27/2-ME nuevo, y finalmente se cultivaron las células durante tres días más.

(2) Adición del compuesto

- Se añadió el fármaco a la placa de cultivo el día 4 de cultivo como sigue. La cantidad total del medio se retiró de los pocillos, y se añadieron a ello 180 microlitros/pocillo de medio Neurobasal que no contenía 2-ME y que contenía 2% de B-27 (Neurobasal/B27). Una solución del compuesto de test en DMSO se diluyó con Neurobasal/B27 a una concentración 10 veces mayor que la concentración final. Se añadieron 20 microlitros/pocillo de la dilución y se mezclaron suficientemente con el medio. La concentración final de DMSO era 1% o menos. Se añadió únicamente DMSO al grupo de control.

(3) Toma de Muestras

- 50 Las células se cultivaron durante tres días después de la adición del compuesto, y se recogió la cantidad total del medio. El medio resultante se utilizó como una muestra ELISA. La muestra no se diluyó para la determinación ELISA de Aβx-42 y se diluyó 5 veces con un diluyente suministrado con un kit ELISA para la medición ELISA de Aβx-40.

(4) Evaluación de la supervivencia de las células

- La supervivencia de las células se evaluó por un ensayo MTT de acuerdo con el procedimiento siguiente. Después de la recogida del medio, se añadieron a los pocillos 100 μl/pocillo de un medio precalentado. Se añadieron luego a los pocillos 8 microlitros/pocillo una solución de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, EE.UU.) en D-PBS(-) (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, EE.UU.). La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se incubó en una incubadora a 37°C en 5% CO₂-95% aire durante 20 minutos. Se

añadieron a ella 100 microlitros/pocillo en un tampón de lisis MTT, y los cristales de MTT-formazano se disolvieron suficientemente en el tampón en la incubadora a 37°C en 5% CO₂-95% aire. Se midió luego la absorbancia a 550 nm en cada pocillo. El tampón de lisis MTT se preparó como sigue. Se disolvieron 100 g de SDS (dodecilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio), WAKO 191-07145, Osaka, Japón) en una solución mixta de 250 ml de N,N-dimetilformamida (WAKO 045-02916, Osaka, Japón) con 250 ml de agua destilada. Se añadieron ulteriormente a la solución 350 µl de cada uno de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético, para dejar que la solución alcanzara un pH final de aproximadamente 4,7.

Después de la medición, los pocillos que no tenían células en placas y que contenían únicamente el medio y la solución MTT se fijaron como fondo (bkg). Los valores medidos se aplicaron respectivamente a la fórmula siguiente incluyendo la sustracción de los valores de fondo (bkg) de los mismos. Se calculó así la proporción contra el grupo de control (grupo no tratado con el fármaco, CTRL) (% de CTRL) para comparar y evaluar las actividades de supervivencia de las células. % de CTRL = (A550_muestra – A550_bkg)/(A550_CTRL - bkg) x 100

(A550_muestra: absorbancia a 550 nm del pocillo de muestra, A550_bkg: absorbancia a 550 nm del pocillo de sustrato, A550_CTRL: absorbancia a 550 nm del pocillo del grupo de control).

(5) ELISA de Aβ

Se utilizaron para el ELISA de Aβ Amiloide β humano/rata (42) ELISA Kit WAKO (#290-62601) y Amiloide β humano/rata (40) ELISA Kit WAKO (#294-62501) de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. El ensayo ELISA de Aβ se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos recomendados por los fabricantes, descritos en los documentos que acompañaban a los kits. Sin embargo, la curva de calibración de Aβ se creó utilizando el péptido-β-amiloide 1-42 de rata y el péptido-β-amiloide 1-40, de rata (Calbiochem, #171596 [Aβ₄₂], #171593 [Aβ₄₀]). Los resultados deberían representarse como porcentaje para la concentración de Aβ en el medio del grupo de control (% de CTRL).

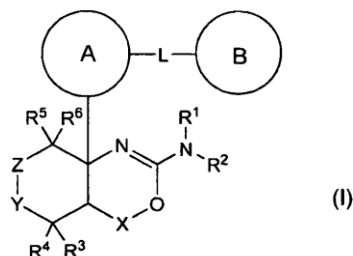
Los compuestos de la presente invención tienen un efecto reductor de la producción de Aβ₄₂.

El compuesto de la fórmula general (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la presente invención tiene un efecto reductor de la producción de Aβ₄₂. Por tanto, la presente invención puede proporcionar particularmente un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa causada por Aβ tal como la demencia de tipo Alzheimer o el síndrome de Down.

Como se mida por el Ejemplo de Test 1, los compuestos de los ejemplos 1 a 14 exhibían valores CI₅₀ inferiores a 1 µM.

REIVINDICACIONES

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, en donde

- 5 el anillo A es un grupo C₆₋₁₄ arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico benzocondensado de 9 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α;

- 10 L es un enlace simple, un átomo de oxígeno, una fórmula -NR^eCO- (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), una fórmula -NR^eSO₂- (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), una fórmula -NR^e- (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo C₁₋₆ alquileo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₂₋₆ alquilenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo C₂₋₆ alquinileno que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α;

- 15 el anillo B es un grupo C₃₋₈ cicloalquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α;

X es un enlace simple o un grupo C₁₋₃ alquileo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α;

- 25 Y es un enlace simple, -NR^y- (en donde R^y es un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un sulfóxido o una sulfona;

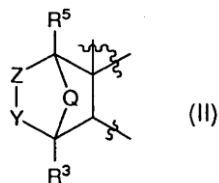
Z es un enlace simple, un grupo C₁₋₃ alquileo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo C₂₋₃ alquilenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α;

- 35 R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alquilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilcarbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alquilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₆₋₁₄ arilsulfonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α; y

- 45 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo C₁₋₆ alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo C₁₋₆ alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente

α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; o

R^4 y R^6 forman juntos un anillo representado por la fórmula (II):



5 en donde Y, Z, R^5 y R^3 son iguales que se ha definido arriba y Q es un átomo de oxígeno, un grupo metileno o un grupo etileno;

10 en donde el Grupo Sustituyente α es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo C_{1-6} alquiltio, un grupo C_{6-14} arilo, un grupo C_{6-14} ariloxycarbonilo, un grupo C_{6-14} arilcarbonilo, un grupo ciano, un grupo C_{3-8} cicloalcoxi, un grupo C_{3-8} cicloalquilo, un grupo C_{3-8} -cicloalquiltio, un grupo sulfonilamino (en donde el grupo sulfonilamino está sustituido opcionalmente con un grupo C_{1-6} alquilo), un grupo C_{2-6} alquenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo C_{2-6} alquinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamoilo que está sustituido opcionalmente con uno ó dos grupos C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β y un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β ; y

15 en donde el Grupo Sustituyente β es: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-6} alcoxi, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{3-8} cicloalquilo y un grupo oxo.

20 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 anterior en donde X es un metileno que tiene opcionalmente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α .

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde Y es un átomo de oxígeno.

25 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Z es un enlace simple.

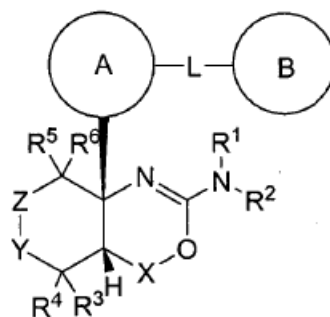
5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde L es un enlace simple, una fórmula $-NR^eCO-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α) o una fórmula $-NR^eSO_2-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α).

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde L es una fórmula $-NR^eCO-$ (en donde R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-6} alquilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α).

35 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el Anillo A es un grupo C_{6-14} arilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α .

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el Anillo B es un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α .

40 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el compuesto tiene la estereoquímica siguiente:



10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el compuesto se selecciona de:

- 5 *N*-(3-((4a,5,7a)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;
- N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;
- N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluoro-metoxi)pirazina-2-carboxamida;
- 10 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluoro-metoxi)-pirazina-2-carboxamida;
- N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida;
- N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolin-amida;
- 15 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-ciano-picolinamida;
- N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida;
- N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-picolinamida;
- 20 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)-picolinamida;
- N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)-picolinamida;
- N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipicolinamida;
- 25 *N*-(3-(2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometoxi)-picolinamida;
- N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida;
- N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(difluorometil)pirazina-2-carboxamida;
- 30 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida;
- N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-metilpirazina-2-carboxamida;
- 35 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)picolinamida;
- N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirazina-2-carboxamida;
- N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-

metilpicolinamida;

N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etilpicolinamida;

5 *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-etoxipirazina-2-carboxamida;

N-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(1,1-difluoroetil)pirazina-2-carboxamida; y

ácido 5-difluorometil-pirazina-2-carboxílico [3-((1S,4aS,5R,7aS)-2-amino-5-metil-4-trifluorometil-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluoro-fenil]-amida.

10 11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-cianopicolinamida.

15 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-(3-((4aR,5S,7aS)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirazina-2-carboxamida.

13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en la inhibición de la enzima 1 que escinde la proteína precursora de amiloide- β en el sitio- β (BACE1).

20 14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad neurodegenerativa es demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.