

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 859**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2009 E 09817719 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2332943**

54 Título: **Nuevo derivado de aminodihidrotiazina condensado**

30 Prioridad:

30.09.2008 JP 2008252062

30.09.2008 US 101359 P

17.04.2009 JP 2009100457

17.04.2009 US 170179 P

17.07.2009 JP 2009168490

17.07.2009 US 226365 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MOTOKI, TAKAFUMI;
TAKEDA, KUNITOSHI;
KITA, YOICHI;
TAKAISHI, MAMORU;
SUZUKI, YUICHI y
ISHIDA, TASUKU**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 539 859 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

Nuevo derivado de aminodihidrotiazina condensado

Campo técnico

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

Antecedentes de la técnica

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

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

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

Documentos de la técnica anterior

35 Documentos de patente

[Documento 1 de patente] WO 2007/049532

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

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

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

40 [Documento de patente 5] WO 01/087293

[Documento de patente 6] WO 04/014843

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

[Documento de patente 8] WO 02/96897

[Documento de patente 9] WO 04/043916

45 [Documento de patente 10] WO 2005/058311

[Documento de patente 11] WO 2005/097767

[Documento de patente 12] WO 2006/041404

[Documento de patente 13] WO 2006/041405

[Documento de patente 14] WO 2008/133273

[Documento de patente 15] WO 2008/133274

Documentos no de patente

- 5 [Documento 1 no de patente] Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 14, p. 717-723 (1977)
- [Documento 2 no de patente] Journal of Organic Chemistry, Vol. 33, p. 3126-3132 (1968)
- [Documento 3 no de patente] Klein WL, y otros siete, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceedings of National Academy of Science USA 2003, Sep 2; 100 (18), p. 10417-10422.
- 10 [Documento 4 no de patente] Nitsch RM, y otros dieciséis, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, 22 de mayo; 38, p. 547-554.
- [Documento 5 no de patente] Jarrett JT, y otros dos, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, 32 (18), p. 4693-4697.
- 15 [Documento 6 no de patente] Glenner GG, y otro, Alzheimer's disease: initial report of the purificación and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, 16 de mayo, 120 (3), p. 885-890.
- [Documento 7 no de patente] Masters CL, y otros cinco, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceedings of National Academy of Science USA, 1985, junio, 82 (12), p. 4245-4249.
- 20 [Documento 8 no de patente] Gouras GK, y otros once, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, American Journal of Pathology, 2000, enero, 156 (1), p. 15-20.
- [Documento 9 no de patente] Scheuner D, y otros 20, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, agosto, 2 (8), p. 864-870.
- 25 [Documento 10 no de patente] Forman MS, y otros cuatro, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The Journal of Biological Chemistry, 1997, 19 de diciembre, 272 (51), p. 32247-32253.

Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

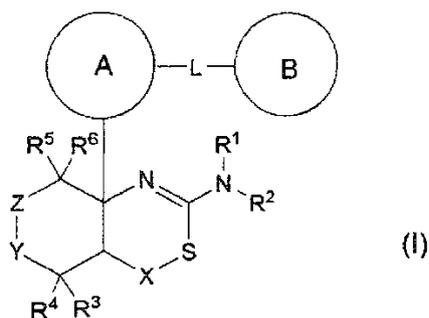
- 30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de aminodihidrotiazina condensado que difiere de un derivado de aminodihidrotiazina y un compuesto que tiene actividad inhibidora de BACE1 descrito en el documento 1 de patente, y que tiene un efecto inhibidor de la producción de A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

35 Medios para resolver el problema

La presente invención se refiere a:

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

[Fórmula 1]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en la que

El Anillo A es un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico benzo-condensado de 9 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, $-NR^LCO-$ (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo $-NR^LCO-$ alquilo de C_{1-6} (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), $-NR^L-SO_2-$ (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo alquilenilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquenilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquinileno de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

El Anillo B es un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

X es un enlace sencillo o un grupo alquilenilo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

Y es un grupo alquilenilo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo alquenileno de C_{2-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

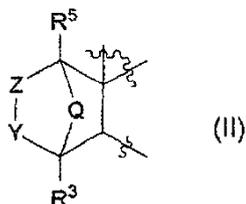
Z es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un sulfóxido, una sulfona o $-NR^M-$ (en el que R^M es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros 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 alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 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 alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alcoxi de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o

R⁴ y R⁶, juntos, pueden formar un anillo representado por la fórmula (II);

[Fórmula 2]



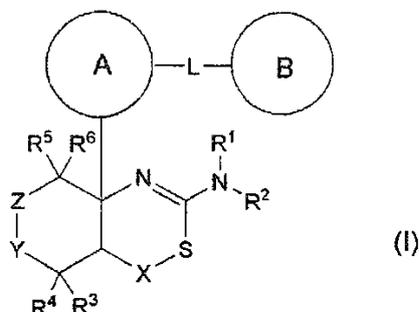
5 en la que Y, Z, R⁵ y R³ son como se definen anteriormente, y Q es un átomo de oxígeno, un grupo metileno o un grupo etileno

[Grupo Sustituyente α : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquil C₁₋₆-tio, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aril C₆₋₁₄-oxicarbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo ciano, un grupo cicloalcoxi de C₃₋₈, un grupo cicloalquilo de C₃₋₈, un grupo cicloalquil C₃₋₈-tio, un grupo sulfonilamino (en el que el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C₁₋₆), un grupo alqueno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquino de C₂₋₆ que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquilo de C₁₋₆ 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 : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi de C₁₋₆ (en el que el grupo alcoxi puede estar sustituido con un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo nitro)];

20 [2] Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula 3]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en la que

25 El Anillo A es un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico benzo-condensado de 9 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -NR^LCO- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), -NR^LSO₂- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo alqueno de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alqueno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquino de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

35 El Anillo B es un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

X es un enlace sencillo o un grupo alquileo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

5 Y es un grupo alquileo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquilenilo de C_{2-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

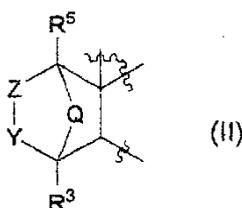
Z es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un sulfóxido, una sulfona o $-NR^M$ - (en el que R^M es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α),

20 R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , y

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

30 R^4 y R^6 , juntos, pueden formar un anillo representado por la fórmula (II):

[Fórmula 4]



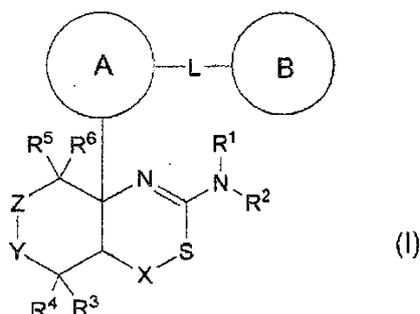
35 en la que Y, Z, R^5 y R^3 son como se definen anteriormente, y Q es un átomo de oxígeno, un grupo metileno o un grupo etileno

40 [Grupo Sustituyente α : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquil C_{1-6} -tio, un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aril C_{6-14} -oxicarbonilo, un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo ciano, un grupo cicloalcoxi de C_{3-8} , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} , un grupo cicloalquil C_{3-8} -tio, un grupo sulfonilamino (en el que el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6}), un grupo alquilenilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes β , un grupo alquinilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes β , un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquilo de C_{1-6} 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 ,

45 Grupo Sustituyente β : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi de C_{1-6}];

[3] Un compuesto representado por la fórmula (I);

[Fórmula 5]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en la que

5 El Anillo A es un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico benzo-condensado de 9 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

10 L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -NR^LCO- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), -NR^LSO₂- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo alquileno de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquenileno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquinileno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

15 El Anillo B es un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

20 X es un enlace sencillo o un grupo alquileno de C₁₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

Y es un grupo alquileno de C₁₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquenileno de C₂₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

25 Z es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un sulfóxido, una sulfona o -NR^M- (en el que R^M es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros 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 alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , y

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

α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α

[Grupo Sustituyente α : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquil C_{1-6} -tio, un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aril C_{6-14} -oxicarbonilo, un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo ciano, un grupo cicloalcoxi de C_{3-8} , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} , un grupo cicloalquil C_{3-8} -tio, un grupo sulfonilamino (en el que el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6}), un grupo alqueno de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquino de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquilo de C_{1-6} 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 : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi de C_{1-6}];

[4] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [3] anteriores, en el que X es un grupo metileno que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

[5] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [4] anteriores, en el que Z es un átomo de oxígeno e Y es un grupo alqueno de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

[6] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [4] anteriores, en el que Z es un átomo de oxígeno e Y es un grupo alqueno de C_{2-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

[7] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [4] anteriores, en el que Z es un átomo de azufre o una sulfona e Y es un grupo alqueno de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;

[8] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [4] anteriores, en el que L es NR^LCO- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α);

[9] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [8] anteriores, en el que los sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β .

[10] Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:

1) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,

2) N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,

3) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,

4) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-trifluorometoxifenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,

5) N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-trifluorometoxifenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,

6) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,

7) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,

8) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,

- 9) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 10) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 5 11) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 12) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 10 13) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 14) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 15) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 15 16) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 17) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 20 18) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 19) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 20) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 25 21) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 22) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 30 23) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 24) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 35 26) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 27) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 40 28) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 29) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 30) N-[3-((4aS*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 45 31) N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,

- 32) N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 33) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-hidroxiometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 5 34) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-hidroxiometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 35) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 10 36) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 37) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 38) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-piridin-2-carboxamida,
- 15 39) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 40) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-pirimidin-4-carboxamida,
- 20 41) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,
- 42) N-(3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil)-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 43) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 25 44) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 45) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 30 46) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 47) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 48) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 35 49) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 50) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida,
- 40 51) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,
- 52) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida,
- 53) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 45 54) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dibromopiridin-2-carboxamida,

- 55) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 56) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 5 57) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 58) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 10 59) (±)-(4aR*,6R*,8aS*)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 60) (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 61) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 15 62) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 63) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 20 64) N-[5-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)tiofen-3-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 65) (±)-(4aR*,8aR*)-8a-[4-(2-fluoropiridin-3-il)-tiofen-2-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 66) (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-benciloximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 25 67) (±)-N-[7-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 68) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-(2-metoxietoxi)-pirazin-2-carboxamida,
- 30 69) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metilthiazol-4-carboxamida,
- 70) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2,5-dimetilfuran-3-carboxamida,
- 71) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida,
- 35 72) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3-piperidin-1-ilpropionamida, y
- 73) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metiloxazol-4-carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo;

- 40 [11] Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [10] anteriores;
- [12] La composición farmacéutica según [11] anterior, para inhibir la producción de proteína β-amiloide;
- [13] La composición farmacéutica según [11] anterior, para inhibir la enzima 1 de escisión de la proteína precursora de β-amiloide de sitio beta (BACE1);
- 45 [14] La composición farmacéutica según uno cualquiera de [11] a [13] anteriores, para tratar una enfermedad neurodegenerativa; y

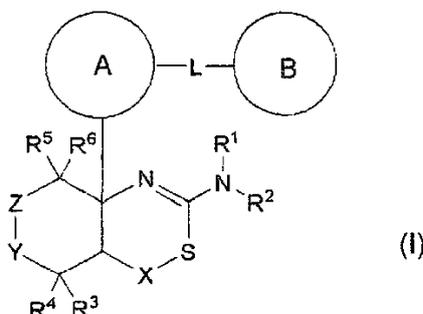
[15] La composición farmacéutica según [14] anterior, en la que la enfermedad neurodegenerativa es demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.

Ventajas de la invención

La presente invención puede proporcionar un compuesto representado por la fórmula general:

5

[Fórmula 6]



10

en la que el Anillo A es un grupo arilo de C₆₋₁₄ o similar, L es -NR^LCO- o similar (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o similar), el Anillo B es un grupo arilo de C₆₋₁₄ o similar, X es un grupo alquileo de C₁₋₃ o similar, Y es un grupo alquileo de C₁₋₃ o similar, Z es un átomo de oxígeno o similar, R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o similar, y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o similar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo. El compuesto de la presente invención tiene un efecto inhibidor de la producción de Aβ o un efecto inhibidor de BACE1, y es útil como un agente terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por Aβ y tipificada por demencia de tipo Alzheimer.

15

Modo para llevar a cabo la invención

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

20

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

25

30

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

35

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

40

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

45

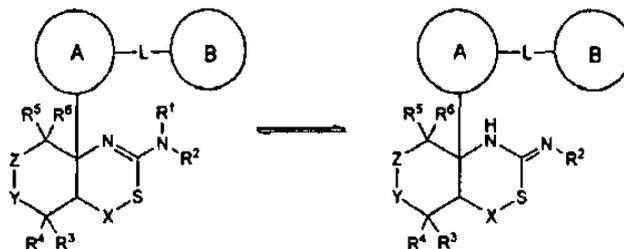
El "grupo alquino de C₂₋₆" se refiere a un grupo alquino que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen grupos alquino lineales o ramificados, tales como un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo y un grupo hexinilo.

- El grupo “alcoxi de C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de oxígeno. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo n-pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo sec-pentoxi, un grupo t-pentoxi, un grupo n-hexoxi, un grupo isohexoxi, un grupo 1,2-dimetilpropoxi, un grupo 2-etilpropoxi, un grupo 1-metil-2-etilpropoxi, un grupo 1-etil-2-metilpropoxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, un grupo 1,1-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 2-etilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutoxi, un grupo 2-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentoxi y un grupo hexiloxi.
- El “grupo alquil C₁₋₆-tio” se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de azufre. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo t-butiltio, un grupo n-pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo hexiltio y un grupo 1-metilpropiltio.
- El “grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo sulfonilo. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo t-butilsulfonilo, un grupo n-pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo neopentilsulfonilo, un grupo n-hexilsulfonilo y un grupo 1-metilpropilsulfonilo.
- El “grupo alquil C₁₋₆-carbonilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo carbonilo. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo.
- El “grupo arilo de C₆₋₁₄” se refiere a un grupo anular hidrocarbonado aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo antrilo. Particularmente preferible es un grupo fenilo.
- El “grupo aralquilo de C₇₋₁₂” se refiere a un grupo que tiene 7 a 12 átomos de carbono en el que un anillo aromático tal como un grupo fenilo o un grupo naftilo está sustituido con un grupo alquilo de C₁₋₆. Ejemplos del grupo incluyen un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo y un grupo naftilmetilo. Es particularmente preferible un grupo bencilo.
- El “grupo aril C₆₋₁₄-oxicarbonilo” se refiere a un grupo en el que carbonilo está enlazado a un anillo aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo feniloxicarbonilo, un grupo naftiloxicarbonilo y un grupo antriloxicarbonilo. Es más preferible un grupo feniloxicarbonilo.
- El “grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo” se refiere a un grupo en el que un grupo carbonilo está enlazado a un anillo aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo benzoilo y un grupo naftoilo. Es más preferible un grupo benzoilo.
- El “grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo” se refiere a un grupo en el que un grupo sulfonilo está enlazado a un anillo aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo bencilsulfonilo y un grupo naftilsulfonilo. Es más preferible un grupo bencilsulfonilo.
- El “grupo cicloalquilo de C₃₋₈” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.
- El “grupo cicloalquilo de C₃₋₈” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de oxígeno. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentoxi, un grupo ciclohexoxi, un grupo cicloheptoxi y un grupo ciclooctoxi.
- El “grupo cicloalquil C₃₋₈-tio” se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de azufre. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo ciclopropiltio, un grupo ciclobutiltio, un grupo ciclopentiltio, un grupo ciclohexiltio, un grupo cicloheptiltio y un grupo ciclooctiltio.
- El “grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros” se refiere a un grupo cíclico que contiene heteroátomo, que tiene 5 a 10 miembros en total. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo piperidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo azepinilo, un grupo azocanilo, un grupo piperazinilo, un grupo 1,4-diazepanilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazolilo, un grupo triazinilo, un grupo tetrazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo benzofurilo, un grupo benzopiranilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo bencisotiazolilo, un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo 1,3-dioxaindanilo, un grupo 1,4-dioxatetralinilo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo.

- 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 heteroátomo, que tiene 5 a 6 miembros en total. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazolilo, un grupo triazinilo, un grupo tetrazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo furilo y un grupo tienilo.
- 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, que tiene 9 a 10 miembros en total condensado con un anillo bencénico. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo indolinilo, un grupo isoindolinilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo, un grupo 1,3-dioxaindanilo y un grupo 1,4-dioxatetralinilo.
- El "grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros" se refiere a un grupo carbocíclico que tiene 3 a 10 miembros en total. Los ejemplos preferibles del grupo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo[3.4]octanilo, un grupo decanilo, un grupo indanilo, un grupo 1-acenafteño, un grupo ciclopentaciloctenilo, un grupo benzociclooctenilo, un grupo indenilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo y un grupo 1,4-dihidronaftalenilo.
- El "grupo alquileo de C_{1-6} " se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del "grupo alquilo de C_{1-6} " como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo metileno, un grupo 1,2-etileno, un grupo 1,1-etileno, un grupo 1,3-propileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno y un grupo hexametileno.
- El "grupo alquilenilo de C_{2-6} " se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del "grupo alqueno de C_{2-6} " como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo 1,2-vinileno (grupo etenileno), un grupo propenileno, un grupo butenileno, un grupo pentenileno y un grupo hexenileno.
- El "grupo alquinileno de C_{2-6} " se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del "grupo alquino de C_{2-6} " como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo etinileno, un grupo propinileno, un grupo butinileno, un grupo pentinileno y un grupo hexinileno.
- Los ejemplos del "grupo alquileo de C_{1-3} " incluyen un grupo metileno, un grupo etileno y un grupo propileno.
- Los ejemplos del "grupo alquinileno de C_{2-3} " incluyen un grupo etinileno y un grupo propinileno.
- Ejemplos del grupo sulfonilamino que puede estar sustituido con un grupo alquilo de C_{1-6} en el "grupo sulfonilamino (en el que el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con un grupo alquilo de C_{1-6})" incluyen un grupo metilsulfonilmetilamino, un grupo etilsulfonilmetilamino y un grupo etilsulfoniletilamino.
- "Grupo Sustituyente α " se refiere a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquil C_{1-6} -tio, un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aril C_{6-14} -oxicarbonilo, un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo ciano, un grupo cicloalcoxi de C_{3-8} , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} , un grupo cicloalquil C_{3-8} -tio, un grupo sulfonilamino (en el que el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6}), un grupo alqueno que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquinilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquilo de C_{1-6} 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 átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi de C_{1-6} (en el que el grupo alcoxi puede estar sustituido con un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo nitro).
- El derivado de aminodihidrotiazina condensado de la fórmula (I) según la presente invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como sulfatos, nitratos, percloratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, hidrof fluoruros, hidroc loruros, hidrobromuros e hidroyoduros), carboxilatos orgánicos (tales como acetatos, oxalatos, maleatos, tartratos, fumaratos y citratos), sulfonatos orgánicos (tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos y canfosulfonatos), sales de aminoácidos (tales como aspartatos y glutamatos), sales de aminas cuaternarias, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio).
- El derivado de aminodihidrotiazina condensado de la fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la presente invención puede ser un solvato del mismo. Los ejemplos del solvato incluyen un hidrato.

El compuesto (I) no está limitado a un isómero específico, e incluye todos los isómeros posibles (tales como un isómero ceto-enólico, un isómero de imina-enamina, un diastereoisómero, un isómero óptico y un rotámero) y racematos. Por ejemplo, el compuesto (I) en el que R¹ es hidrógeno incluye los siguientes tautómeros.

[Fórmula 7]



5 El derivado de aminodihidrotiazina condensado de la fórmula (I) según la presente invención es preferiblemente un compuesto de la fórmula (I), en el que X es un grupo metileno que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α .

10 El derivado de aminodihidrotiazina condensado de la fórmula (I) según la presente invención es también preferiblemente un compuesto de la fórmula (I), en el que Z es un átomo de oxígeno e Y es un grupo alquileo de C₁₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; o Z es un átomo de azufre o una sulfona e Y es un grupo alquileo de C₁₋₃ que puede tener un sustituyente seleccionado del Grupo Sustituyente α .

15 El derivado de aminodihidrotiazina condensado de la fórmula (I) según la presente invención es además preferiblemente un compuesto de la fórmula (I), en el que L es -NR^LCO- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α).

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

- 1) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 2) N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 3) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 4) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-trifluorometoxifenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 5) N-[3-((8S*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-trifluorometoxifenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 6) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 7) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 8) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 9) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 10) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 11) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 12) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 13) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,

- 14) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 15) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 5 16) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 17) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 10 18) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 19) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 20) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 15 21) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 22) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 20 23) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 24) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 25 26) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 27) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 30 28) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 29) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 30) N-[3-((4aS*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 35 31) N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 32) N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 40 33) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 34) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 35) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 45 36) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,

- 37) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 38) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-piridin-2-carboxamida,
- 5 39) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 40) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-pirimidin-4-carboxamida,
- 10 41) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,
- 42) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 43) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 15 44) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 45) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 20 46) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 47) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 48) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 25 49) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 50) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida,
- 30 51) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,
- 52) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida,
- 53) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 35 54) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dibromopiridin-2-carboxamida,
- 55) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 40 56) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 57) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 58) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 45 59) (±)-(4aR*,6R*,8aS*)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,

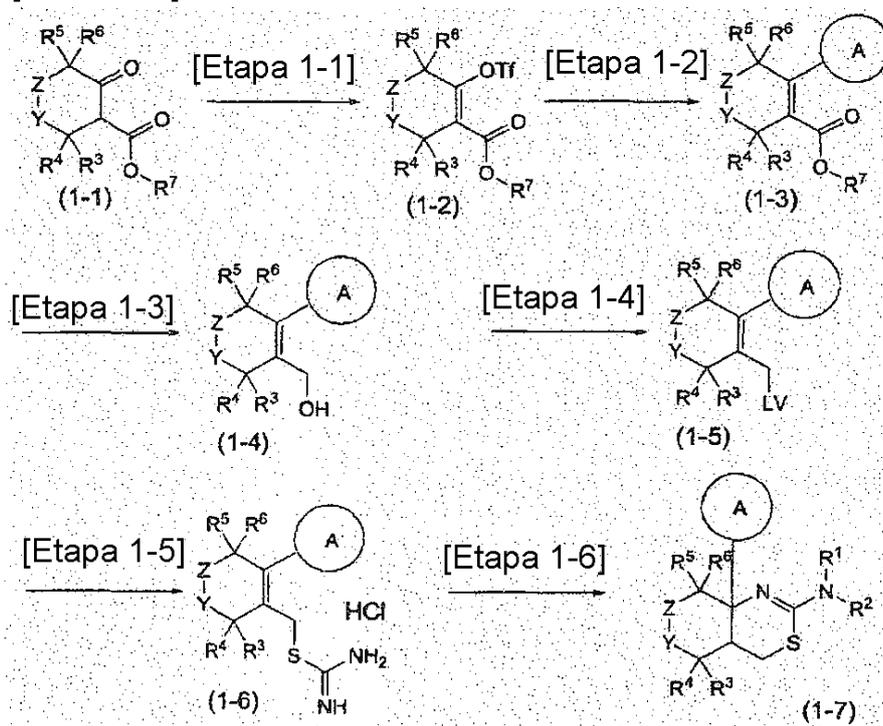
- 60) (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 61) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 5 62) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 63) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 64) N-[5-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)tiofen-3-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 10 65) (±)-(4aR*,8aR*)-8a-[4-(2-fluoropiridin-3-il)-tiofen-2-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 66) (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-benciloximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 15 67) (±)-N-[7-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 68) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-(2-metoxietoxi)-pirazin-2-carboxamida,
- 69) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metiltiazol-4-carboxamida,
- 20 70) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2,5-dimetilfuran-3-carboxamida,
- 71) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida,
- 25 72) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3-piperidin-1-ilpropionamida, y
- 73) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metiloxazol-4-carboxamida.

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

35 El "grupo saliente" en el compuesto de la materia prima usado en la preparación del compuesto de la fórmula (I) según la presente invención puede ser cualquier grupo saliente usado para una reacción de sustitución nucleófila. Los ejemplos preferibles del grupo saliente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquil C₁₋₆-sulfoniloxi que puede estar sustituido con el Grupo Sustituyente α anterior, y un grupo arilsulfoniloxi que puede estar sustituido con el Grupo Sustituyente α anterior. Los ejemplos específicos del grupo saliente incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi y un grupo p-toluenosulfoniloxi.

1. Método 1 de Preparación General:

[Fórmula 8]



En la fórmula, R⁷ representa un grupo alquilo de C₁₋₆, tal como un grupo metilo o un grupo etilo, un grupo aralquilo de C₇₋₁₂, tal como un grupo bencilo, o similar, LV es un grupo saliente 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 sulfoniloxi tal como un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi o un grupo trifluorometanosulfoniloxi, por ejemplo, y el Anillo A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y y Z son como se definen anteriormente.

El Método 1 de Preparación General es un método para preparar un compuesto (1-7) que es un intermedio sintético del compuesto (I) según la presente invención a partir de un compuesto (1-1) como materia prima a través de múltiples etapas de Etapa 1-1 a Etapa 1-6.

- 10 El compuesto (1-1) puede ser un producto comercialmente disponible usado como tal, también se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y se puede preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación, dentro de los Ejemplos.

1-1. Etapa 1-1:

- 15 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (1-2) mediante trifluorometanosulfonilación del compuesto (1-1).

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en la reacción de trifluorometanosulfonilación de un compuesto carbonílico (tales como las condiciones descritas en J. Org. Chem., 57, 6972-6975 (1992), Tetrahedron Letters., 40, 8133-8136 (1999) y Tetrahedron., 61, 4129-4140 (2005)).

- 25 Específicamente, el compuesto (1-2) se puede obtener haciendo que una base actúe sobre el compuesto (1-1), y haciendo reaccionar después el compuesto con N-feniltrifluorometanosulfonimida o anhídrido trifluorometanosulfónico, por ejemplo. Esta reacción se puede llevar a cabo haciendo que uno o más equivalentes de una base actúen sobre el compuesto (1-1) en un disolvente orgánico tal como éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, benceno o tolueno, por ejemplo. Los ejemplos de la base usada 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 es habitualmente 5 minutos a 24 horas, y preferiblemente 5 minutos hasta 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente -100°C hasta la temperatura ambiente, y más preferiblemente -78°C hasta la temperatura ambiente.

- 30 1-2. Etapa 1-2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (1-3) mediante reacción de acoplamiento del compuesto (1-2) usando un metal de transición.

Esta reacción se puede llevar a cabo en las condiciones usadas habitualmente en reacción de acoplamiento que usa un metal de transición (tal como la reacción de acoplamiento de Suzuki o la reacción de acoplamiento de Stille).

5 Los ejemplos de la reacción que usa un reactivo de organoboro como compuesto organometálico incluyen reacciones en documentos tales como Tetrahedron: Asymmetry 16 (2005) 2, 529-539 y Org. Lett. 6 (2004) 2, 277-279. Los ejemplos de la reacción que usa un reactivo de organoestaño incluyen reacción en un documento tal como Tetrahedron 61 (2005) 16, 4129-4140. Los ejemplos de la reacción que usa un reactivo de organocinc como compuesto organometálico incluyen reacción en un documento tal como Tetrahedron 61 (2005) 16, 4129-4140. El catalizador organometálico usado en esta reacción no está particularmente limitado. Los ejemplos preferibles del catalizador organometálico incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), bis(terc-butilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II). La cantidad del catalizador organometálico usado es alrededor de 0,001 a 0,1 equivalentes con respecto a la materia prima. El compuesto organometálico no está particularmente limitado. Los 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 usada es uno a cinco equivalentes con respecto a la materia prima. El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es por ejemplo habitualmente la temperatura enfriada con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas.

20 Un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, se puede lograr llevando a cabo esta reacción en presencia de una base. Tal base no está particularmente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, y sus disoluciones, y trietilamina.

1-3. Etapa 1-3:

30 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto alcohólico (1-4) sometiendo el compuesto de éster (1-3) a reacción de reducción. El compuesto alcohólico (1-4) se puede obtener a partir del compuesto de éster (1-3) mediante un método conocido por una persona experta en la técnica.

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

1-4. Etapa 1-4:

40 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (1-5) convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto (1-4) en un grupo saliente.

Los ejemplos del grupo saliente incluyen átomos de halógeno (tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo) y grupos sulfoniloxi tales como un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi y un grupo trifluorometanosulfoniloxi.

45 La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en una reacción de convertir un grupo hidroxilo en tal grupo saliente. Cuando el grupo saliente es un átomo de halógeno, por ejemplo, el compuesto (1-5) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (1-4) con, por ejemplo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tribromuro de fósforo o tetrahalogenometano-trifenilfosfina. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, diclorometano y cloroformo. La temperatura de reacción es habitualmente -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente temperatura enfriada con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos hasta 48 horas, y preferiblemente 5 minutos hasta 12 horas.

55 Cuando el grupo saliente es un grupo sulfoniloxi, el compuesto (1-5) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (1-4) con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o anhídrido trifluorometanosulfónico.

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

1-5. Etapa 1-5:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (1-6) a partir del compuesto (1-5). El compuesto de tiourea (1-6) se puede obtener a partir del compuesto (1-5) mediante un método conocido por una persona experta en la técnica.

Específicamente, el compuesto (1-6) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (1-5) con tiourea en un disolvente, por ejemplo. Esta reacción se puede llevar a cabo haciendo que uno o más equivalentes de tiourea actúen sobre el compuesto (1-5) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, por ejemplo. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos hasta 24 horas, y preferiblemente 5 minutos hasta 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente 0°C hasta 150°C, y más preferiblemente temperatura ambiente hasta 100°C.

1-6. Etapa 1-6:

Esta etapa es un método para obtener un compuesto (1-7) ciclando un compuesto (1-6) con un ácido.

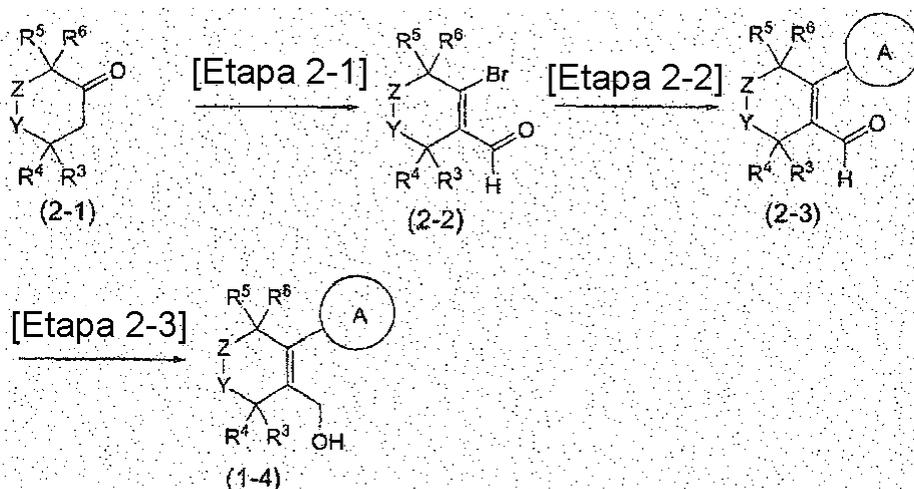
Esta reacción no está particularmente limitada, en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo que un equivalente a un gran exceso de un ácido apropiado actúe sobre el compuesto en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

El compuesto (1-7), en el que tanto R¹ como R² son átomos de hidrógeno, se puede obtener mediante la reacción anterior.

El compuesto (1-7), en el que tanto R¹ como R² son átomos de hidrógeno, se puede convertir en el compuesto (1-7), en el que al menos uno de R¹ y R² está sustituido con un sustituyente, mediante reacción adicional con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C₁₋₆, un haluro de alquil C₁₋₆-carbonilo, un haluro de aril C₆₋₁₄-carbonilo, un haluro de alquil C₁₋₆-sulfonilo, un haluro de aril C₆₋₁₄-sulfonilo, un haluro carbocíclico de 3 a 10 miembros o un haluro heterocíclico de 5 a 10 miembros.

2. Método 2 de Preparación General:

[Fórmula 9]



En la fórmula, el Anillo A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, y Z son como se definen anteriormente.

El Método 2 de Preparación General es un método para preparar un compuesto de la fórmula general (1-4) que es un intermedio sintético del compuesto (I) según la presente invención a partir de un compuesto (2-1) como materia prima a través de múltiples etapas de Etapa 2-1 a Etapa 2-3.

5 El compuesto (2-1) puede ser un producto comercialmente disponible usado como tal, también se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y se puede preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación, dentro de los Ejemplos.

2-1. Etapa 2-1:

10 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (2-2) a partir del compuesto (2-1). Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en la reacción de síntesis de un compuesto (2-2) a partir de un compuesto carbonílico (tales como las condiciones descritas en J. Org. Chem., 47, 3597-3607 (1982)).

2-2. Etapa 2-2:

15 Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (2-3) a partir del compuesto (2-2) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 1-2).

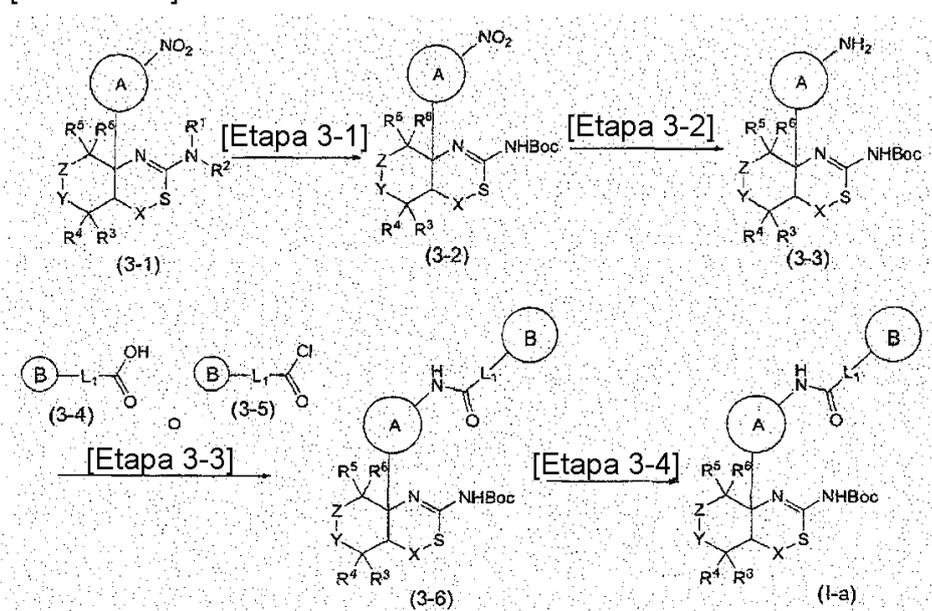
2-3. Etapa 2-3:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto alcohólico (1-4) sometiendo el compuesto aldehídico (2-3) a reacción de reducción.

20 El compuesto alcohólico (1-4) se puede obtener a partir del compuesto aldehídico (2-3) mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Los ejemplos del agente reductor usado en la reacción incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta un cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, éter, tolueno y diclorometano.

3. Método 3 de Preparación General:

[Fórmula 10]



En la fórmula, L₁ representa un enlace sencillo o un grupo alquilo de C₁₋₆ y el Anillo A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, Z y el Anillo B son como se definen anteriormente.

30 El Método 3 de Preparación General es un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I) según la presente invención, en el que L es un grupo -NHCO-alquilo de C₁₋₆, y R¹ y R² son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (3-1) como materia prima a través de múltiples etapas de Etapa 3-1 a Etapa 3-4.

El compuesto (3-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 1 de Preparación General, Método 2 de Preparación General, Método 4 de Preparación General, o una combinación de estos tres métodos, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos. Los compuestos (3-4) y (3-5) pueden ser productos comercialmente disponibles usados directamente, también se pueden preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y se pueden preparar además mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

3-1. Etapa 3-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (3-2) t-butoxicarbonilando el grupo amino del compuesto (3-1) cuando R^1 y R^2 son ambos hidrógeno.

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en la t-butoxicarbonilación de un compuesto amino, tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Segunda Edición", John Wiley & Sons (1991), p. 327-330. El compuesto (3-2) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (3-1) con dicarbonato de di-terc-butilo usando trietilamina como una base en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

3-2. Etapa 3-2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (3-3) a partir del compuesto (3-2).

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

3-3. Etapa 3-3:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (3-6) condensando el compuesto (3-3) con el compuesto (3-4) usando un agente de condensación. Como alternativa, esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (3-6) condensando el compuesto (3-3) con el compuesto (3-5) mediante reacción de acilación.

La reacción de condensación del compuesto (3-3) con el compuesto (3-4) usando un agente de condensación se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente y descritas en los siguientes documentos. Los ejemplos del método conocido incluyen aquellos en 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), 1969-1972 (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), 999-1014 (1994).

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

El disolvente en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de metilo, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, tolueno y xileno. Los ejemplos del agente de condensación incluyen CDI (N,N'-carbonildiimidazol), Bop (hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi(tri(dimetilamino))fosfonio), WSC (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), cianuro de dietilfosforilo, PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio) y EDC-HCl (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida). Se usa un equivalente a un gran exceso del compuesto (3-4) con respecto al compuesto (3-3). Cuando sea necesario, se puede añadir un equivalente a un gran exceso de una base orgánica tal como trietilamina.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas. La temperatura de reacción varía según la materia prima usada, el disolvente, y similar, y no está particularmente limitada. Es preferible la temperatura enfriada con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

3-4. Etapa 3-4:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I-a) mediante reacción de desprotección del grupo t-butoxicarbonilo del compuesto (3-6).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en una reacción de desprotección de un grupo t-butoxicarbonilo, tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Segunda Edición", John Wiley & Sons (1991), p. 327-330. El compuesto (I-a) se puede obtener haciendo reaccionar ácido trifluoroacético con el compuesto (3-6) en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano.

El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo anular hidrocarbonado de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener haciendo reaccionar además el compuesto (I-a) obtenido en el Método 3 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que L es $-NR^L SO_2-$ (en el que R^L es un átomo de hidrógeno), se puede obtener usando un compuesto sulfonílico correspondiente o un compuesto de haluro de sulfonilo en lugar del compuesto (3-4) o (3-5) usado en el Método 3 de Preparación General. El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que L es $-NR^L SO_2-$ (en el que R^L es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente este compuesto con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

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

Método alternativo (1):

El compuesto (3-6) se puede obtener convirtiendo el compuesto (3-4) en un anhídrido de ácido mixto y después haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto con el compuesto (3-3). El anhídrido de ácido mixto se puede sintetizar por un medio conocido por la persona experta en la técnica. La síntesis se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (3-4) con un cloroformiato, tal como cloroformiato de etilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina. Se usan uno a dos equivalentes del cloroformiato y de la base con respecto al compuesto (3-4). La temperatura de reacción es $-30^\circ C$ hasta la temperatura ambiente, y preferiblemente $-20^\circ C$ hasta la temperatura ambiente.

La etapa de condensación del anhídrido de ácido mixto con el compuesto (3-3) se lleva a cabo haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto con el compuesto (3-3) en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. Se usa un equivalente a un gran exceso del compuesto (3-3) con respecto al anhídrido de ácido mixto.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y habitualmente es 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 12 horas. La temperatura de reacción es $-20^\circ C$ hasta $50^\circ C$, y preferiblemente $-20^\circ C$ hasta la temperatura ambiente.

Método alternativo (2):

El compuesto (3-6) se puede obtener convirtiendo el compuesto (3-4) en un éster activo, y haciendo reaccionar después el éster activo con el compuesto (3-3). La etapa para obtener el éster activo se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (3-4) con un reactivo de síntesis de éster activo en un disolvente tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida en presencia de un agente de condensación tal como, por ejemplo, DCC. Los ejemplos del reactivo de síntesis del éster activo incluyen N-hidroxisuccinimida. Se usa uno a 1,5 equivalentes del reactivo de síntesis de éster activo y del agente de condensación con respecto al compuesto (3-4). El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas.

La temperatura de reacción es $-20^\circ C$ hasta $50^\circ C$, y preferiblemente $-20^\circ C$ hasta la temperatura ambiente.

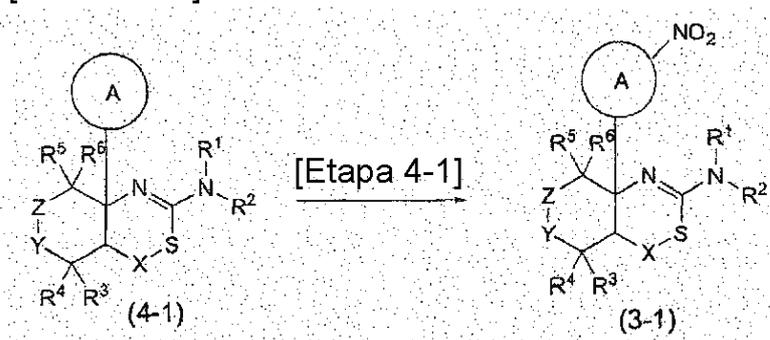
La etapa de condensación del éster activo con el compuesto (3-3) se lleva a cabo haciendo reaccionar el éster activo con el compuesto (3-3) en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida. Se usa un equivalente a un gran exceso del compuesto (3-3) con respecto al éster activo. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas. La temperatura de reacción es $-20^\circ C$ hasta $50^\circ C$, y preferiblemente $-20^\circ C$ hasta la temperatura ambiente.

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

Los ejemplos de la base usada en la reacción incluyen trietilamina, piridina, carbonato de potasio y diisopropilamina. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano, éter, tolueno y diclorometano.

4. Método 4 de Preparación General:

[Fórmula 11]



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

10 El Método 4 de Preparación General es un método para preparar un compuesto de la fórmula general (3-1) que es un intermedio sintético del compuesto según la presente invención a partir de un compuesto (4-1) como materia prima a través de la Etapa 4-1.

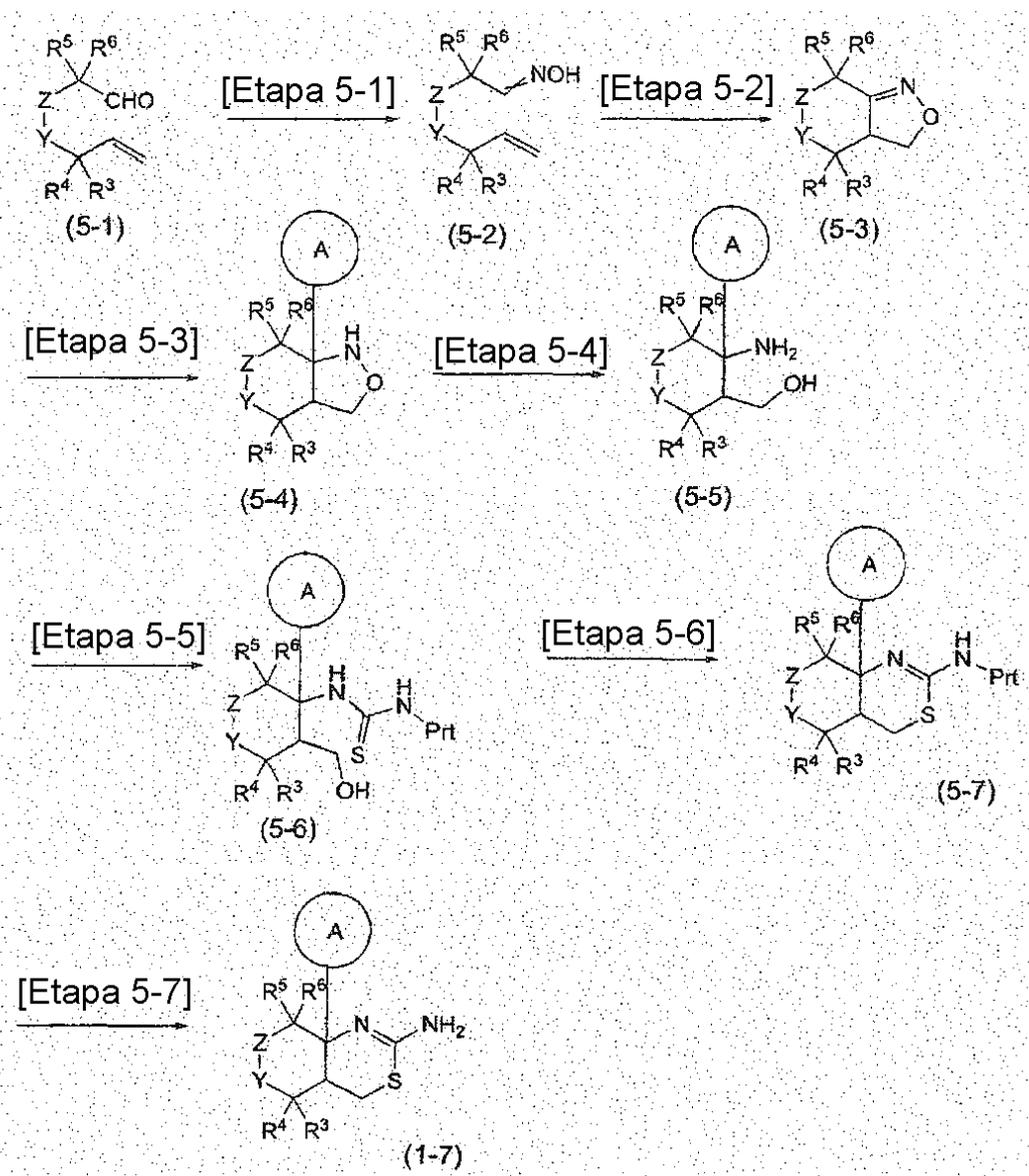
15 El compuesto (4-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 1 de Preparación General, Método 2 de Preparación General, Método 5 de Preparación General, o una combinación de estos métodos, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

4-1. Etapa 4-1:

20 Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (3-1) mediante 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) mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Los ejemplos del agente nitrante usado en la reacción incluyen nitrato potásico/ácido sulfúrico concentrado, y ácido nítrico fumante/anhidrido acético. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -20°C hasta la temperatura ambiente.

5. Método 5 de Preparación General:

[Fórmula 12]



En la fórmula, Prt representa un grupo protector tal como un grupo benzoilo, un grupo acetilo o un grupo 9-fluorenmetiloxicarbonilo (grupo Fmoc), y el Anillo A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y y Z son como se definen anteriormente.

5 El Método 5 de Preparación General es un método para preparar un compuesto (1-7) que es un intermedio sintético del compuesto (I) según la presente invención a partir de un compuesto (5-1) como materia prima a través de múltiples etapas de Etapa 5-1 a Etapa 5-7.

El compuesto (5-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y se puede preparar además mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

10 5-1. Etapa 5-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (5-2) mediante oximación del compuesto (5-1).

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en reacción de oximación de un compuesto carbonílico, 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, 5869-5882.

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

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción. Los 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. Los ejemplos de la base usada incluyen acetato sódico, piridina, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio, hidróxido de bario y 2,6-lutidina. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos a 24 horas, y preferiblemente 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente -20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y más preferiblemente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

5-2. Etapa 5-2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (5-3) convirtiendo el compuesto (5-2) en un derivado de óxido de nitrilo, y llevando a cabo una reacción de cicloadición dipolar 1,3 con el resto olefínico en la misma molécula.

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en una reacción de cicloadición dipolar 1,3, 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, 5869-5882. Los ejemplos del reactivo para convertir el compuesto oxímico en el óxido de nitrilo incluyen N-clorosuccinimida e hipoclorito sódico. El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente la temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 48 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas.

Se puede lograr un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, llevando a cabo esta reacción en presencia de una base. Tal base no está particularmente limitada. Los ejemplos de la base incluyen bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio y sus disoluciones, y trietilamina y piridina.

5-3. Etapa 5-3:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (5-4) mediante reacción de adición de un reactivo de aril-litio (incluyendo heterocíclico) o un reactivo de Grignard (incluyendo heterocíclico) con el compuesto (5-3).

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5376-5383, Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 2730-2737 (1993) y SYNLETT. 2004, n° 8, p. 1409-1413, por ejemplo.

El reactivo de aril-litio (incluyendo heterocíclico) o el reactivo de Grignard (incluyendo heterocíclico) se puede preparar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Específicamente, un reactivo de aril (incluyendo heterocíclico)-litio o un reactivo de aril (incluyendo heterocíclico)-magnesio correspondiente se puede preparar mediante intercambio de halógeno-metal entre un compuesto de haluro de arilo y un reactivo organometálico comercialmente disponible 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 usado en esta etapa varía según el material de partida y el reactivo usado, y no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción, permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado, y siempre sea inerte durante la reacción. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen disolventes orgánicos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno y tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,1 a 48 horas, y preferiblemente 0,1 a 12 horas. La temperatura de reacción varía según el material de partida, el reactivo usado y similar, y se mantiene preferiblemente para que sea baja, por ejemplo, a -78°C para minimizar la formación de un subproducto.

Se pueden lograr resultados favorables, tal como un rendimiento mejorado y un tiempo de reacción reducido, mediante adición de TMEDA (tetrametiletilendiamina), HMPA (hexametilfosforamida) o un ácido de Lewis tal como un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (BF₃·OEt₂) como aditivo, por ejemplo.

5-4. Etapa 5-4:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (5-5) sometiendo el compuesto (5-4) a una reacción de escisión reductora del enlace N-O.

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

La reacción que usa cinc, tal como cinc-ácido acético, se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en J. Org. Chem. 2003, 68, 1207-1215 y Org. Lett. 7 (2005) 25, 5741-5742, por ejemplo. Los ejemplos del ácido usado incluyen ácido acético, ácido fórmico y ácido clorhídrico. El disolvente usado en la reacción no está

particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, 1,4-dioxano, THF y agua. El ácido anterior también puede usarse como un disolvente. La temperatura de reacción es habitualmente -20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos a 48 horas, y preferiblemente 5 minutos a 24 horas.

La reacción que usa un catalizador metálico tal como hidrógeno-óxido de platino se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en *Tetrahedron: Asymmetry* 5 (1994) 6, 1019-1028 y *Tetrahedron*, Vol. 53, n° 16, p. 5752-5746, 1997, por ejemplo. El compuesto (5-5) se puede obtener hidrogenando el compuesto (5-4) usando como catalizador óxido de platino en un disolvente tal como metanol, por ejemplo.

La reacción que usa hidruro de litio y aluminio se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66, 2730-2737 (1993), por ejemplo. El compuesto (5-5) se puede obtener reduciendo el compuesto (5-4) usando hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como éter, por ejemplo.

5-5. Etapa 5-5:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (5-6) a partir del compuesto (5-5). El derivado de tiourea (5-6) se puede obtener a partir del compuesto (5-5) mediante un método conocido por una persona experta en la técnica.

Cuando el grupo protector es un grupo benzoilo, el compuesto (5-6) se puede obtener en esta etapa haciendo reaccionar el compuesto (5-5) con isotiocianato de benzoilo en un disolvente tal como diclorometano o tolueno. Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1912-1917, por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, tolueno, metanol, etanol, 1,4-dioxano y THF. La temperatura de reacción es habitualmente -20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos a 48 horas, y preferiblemente 5 minutos a 24 horas.

Cuando el grupo protector es un grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (grupo Fmoc), el compuesto (5-6) se puede obtener en esta etapa haciendo reaccionar el compuesto (5-5) con isotiocianato de fluorenilmetiloxycarbonilo en un disolvente tal como diclorometano o tolueno. Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en *J. Org. Chem.* 1998, 63, 196-200, por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, tolueno, metanol, etanol, 1,4-dioxano y THF. La temperatura de reacción es habitualmente -20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos a 48 horas, y preferiblemente 5 minutos a 24 horas.

5-6. Etapa 5-6:

Esta etapa es un método para obtener un compuesto (5-7) ciclando el compuesto (5-6).

En esta reacción, el compuesto (5-6) se puede ciclar en diversas condiciones para obtener el compuesto (5-7) seleccionando un grupo protector del compuesto (5-6).

Cuando el grupo protector es un grupo Fmoc o un grupo benzoilo, por ejemplo, el compuesto (5-7) se puede obtener en esta reacción calentando el compuesto (5-6) en un disolvente tal como metanol en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico concentrado, por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como metanol, etanol, 1-propanol y agua, disolventes mixtos de los mismos, y ácidos usados como un disolvente. La reacción se puede llevar a cabo haciendo que un equivalente a un gran exceso de un ácido apropiado actúe en presencia o ausencia de tal disolvente. Los ejemplos del ácido usado incluyen ácido clorhídrico concentrado, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y sus mezclas. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 72 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es habitualmente la temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando el grupo protector es un grupo Fmoc o un grupo benzoilo, el compuesto (5-7) se puede obtener mediante un método alternativo 1 haciendo reaccionar el compuesto (5-6) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como piridina. Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en *Chem Bio Chem.* 2005, 6, 186-191, por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, 1,2-dimetoxietano y tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La reacción se puede llevar a

cabo usando 1 a 20 equivalentes de una base apropiada en tal disolvente. Los ejemplos de la base usada incluyen piridina, 2,6-lutidina, carbonato de sodio, carbonato de potasio y sus mezclas. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 24 horas, y preferiblemente 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente -78°C hasta la temperatura ambiente. Cuando el grupo protector es un grupo benzoilo, el compuesto (5-7) se puede obtener mediante un método alternativo 2 haciendo reaccionar el compuesto (5-6) con

5 trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono (o bromo) en un disolvente tal como diclorometano. Las condiciones de reacción son las mismas como las de la bromación de un alcohol primario, que son conocidas para una persona experta en la técnica.

5-7. Etapa 5-7:

10 Esta etapa es un método para obtener el compuesto (1-7) desprotegiendo el 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.

15 Cuando el grupo protector es un grupo Fmoc, por ejemplo, el compuesto (1-7) se puede obtener en las mismas condiciones como las usadas 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, Tercera Edición", John Wiley & Sons, p. 506-507 y J. Org. Chem. 1998, 63, 196-200). En esta reacción, el compuesto (1-7) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (5-7) con un exceso de una amina tal como pirrolidina en un disolvente tal como acetonitrilo, por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, THF y acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo haciendo que un equivalente a un gran exceso de una base apropiada actúe en presencia de tal disolvente. Los ejemplos de la base usada incluyen piperidina, morfolina, pirrolidina, TBAF y DBU. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 72 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es habitualmente la temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo del disolvente.

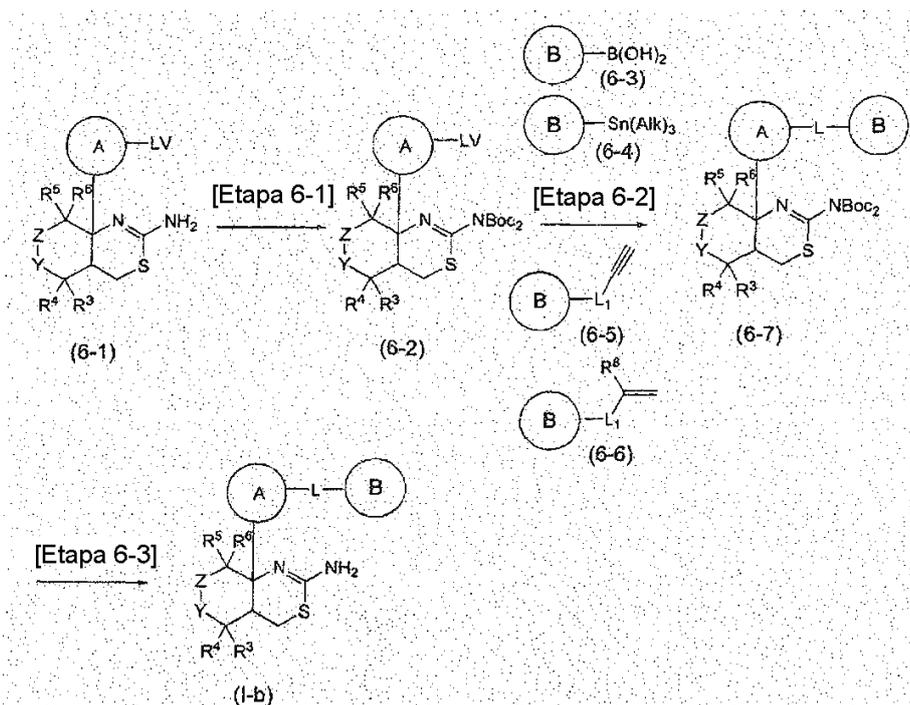
25 Se pueden lograr resultados favorables, tal como un rendimiento mejorado y un tiempo de reacción reducido, mediante adición de un compuesto tiólico tal como 1-octanotiol como aditivo, por ejemplo.

30 Cuando el grupo protector es un grupo benzoilo, el compuesto (1-7) se puede obtener en esta reacción calentando el compuesto (5-7) en un disolvente tal como metanol en presencia de una base tal como DBU, por ejemplo. Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en Synth. Commun. 32 (2), 265-272 (2002), por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como metanol, etanol y 1-propanol. La reacción se puede llevar a cabo usando 1 a 20 equivalentes de una base apropiada en tal disolvente. Los ejemplos de la base usada incluyen DBU. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 24 horas, y preferiblemente 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

35 El compuesto de la fórmula (1-7), en el que al menos un átomo de hidrógeno del grupo amino es un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo anular hidrocarbonado de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (1-7) obtenido en el Método 5 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C₁₋₆.

6. Método 6 de Preparación General:

[Fórmula 13]



En la fórmula, el Anillo A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, Z, L, LV y el Anillo B son como se definen anteriormente, Alk representa un grupo alquilo de C1-6, R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-4, y L₁ representa un enlace sencillo o un grupo alquilo de C1-4, con la condición de que R⁸ y L₁ en el compuesto (6-6) tengan hasta cuatro átomos de carbono en total.

5

El Método 6 de Preparación General es un método para preparar el compuesto (I-b) de la fórmula general (I) según la presente invención, en el que L es un enlace sencillo, un grupo alquilenilo de C2-6 o un grupo alquinilenilo de C2-6, y R¹ y R² son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (6-1) como materia prima a través de múltiples etapas de Etapa 6-1 a Etapa 6-3.

10 El compuesto (6-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 1 de Preparación General, Método 5 de Preparación General, o una combinación del Método 1 de Preparación General y Método 11 de Preparación General, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos. El compuestos (6-3), (6-4), (6-5) y (6-6) pueden ser productos comercialmente disponibles usados directamente, también se pueden preparar a partir de un producto comercialmente disponible
 15 mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y se pueden preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

6-1. Etapa 6-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (6-2) di-t-butoxicarbonilando el compuesto (6-1). Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en la t-butoxicarbonilación de un compuesto amídico, tales como las condiciones descritas en T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Tercera Edición", John Wiley & Sons, P. 642-643 y J. Org. Chem. 2005, 70, 2445-2454. El compuesto (6-2) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (6-1) con dicarbonato de di-terc-butilo usando 4-dimetilaminopiridina como base en un disolvente tal como THF, por ejemplo.

20

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción. Los 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. Los ejemplos de la base usada incluyen trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, DBU y sus mezclas. Se usa una cantidad catalítica a un exceso de, y más preferiblemente 0,1 a 5 equivalentes de la base con respecto al compuesto (6-1). Se usan dos equivalentes a un exceso de, y más preferiblemente 2 a 10 equivalentes de dicarbonato de di-terc-butilo con respecto al compuesto (6-1). El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 5 minutos a 24 horas, y preferiblemente 5 minutos a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente -20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y más preferiblemente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

25

30

6-2. Etapa 6-2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (6-7) mediante reacción de acoplamiento del compuesto (6-2) con el compuesto (6-3), (6-4), (6-5) o (6-6) usando un metal de transición. Esta reacción se puede llevar a cabo en

35

las condiciones usadas habitualmente en reacción de acoplamiento que usa un metal de transición (tal como reacción de acoplamiento de Suzuki, reacción de acoplamiento de Stille, reacción de Sonogashira o reacción de Heck).

Los ejemplos de la reacción de acoplamiento de Suzuki incluyen reacciones en documentos tales como J. Org. Chem. 2007, 72, 7207-7213, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028 y J. Org. Chem. 2007, 72, 5960-5967. Los ejemplos de la reacción de acoplamiento de Stille incluyen la reacción en un documento tal como J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3093-3100. Los 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. Los ejemplos de la reacción de Heck incluyen la reacción en un documento tal como J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 16900-16911. El catalizador organometálico usado en esta reacción no está particularmente limitado. Ejemplos preferibles del catalizador organometálico incluyen catalizadores metálicos tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), bis(terc-butilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II), y mezclas de estos catalizadores metálicos. La cantidad del catalizador organometálico usado es alrededor de 0,001 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. La cantidad del compuesto (6-3), (6-4), (6-5) o (6-6) usada no está particularmente limitada, y es habitualmente 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (6-2). El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y propionitrilo. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente la temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 48 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas.

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

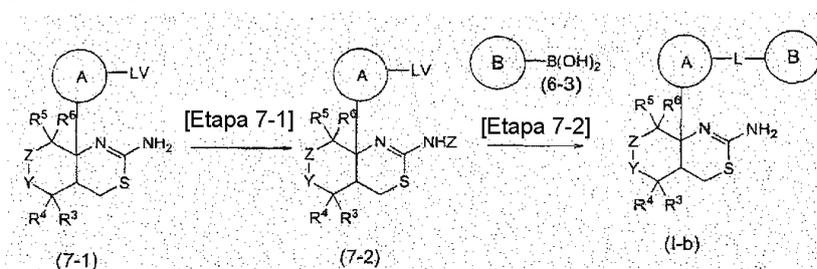
6-3. Etapa 6-3:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-b) a partir del compuesto (6-7) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 3-4).

El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo anular hidrocarbonado de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-b) obtenido en el Método 6 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

7. Método 7 de Preparación General:

[Fórmula 14]



En la fórmula, el Anillo A, Anillo B, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z, Y, L y LV son como se definen anteriormente.

El Método 7 de Preparación General es un método para preparar el compuesto (I-b) de la fórmula general (I) según la presente invención, en el que L es un enlace sencillo y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (7-1) como materia prima a través de la Etapa 7-1 a Etapa 7-2.

El compuesto (7-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 1 de Preparación General, Método 5 de Preparación General, o una combinación del Método 1 de Preparación General y Método 11 de Preparación General, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

5 7-1. Etapa 7-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (7-2) mediante benciloxicarbonilación del compuesto (7-1).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en la benciloxicarbonilación (modificación con el grupo Z) de un compuesto aminico, tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Tercera Edición", John Wiley & Sons, P. 531-537. El compuesto (7-2) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (7-1) con cloroformiato de bencilo en un disolvente mixto de 1,4-dioxano y disolución saturada de bicarbonato de sodio, por ejemplo.

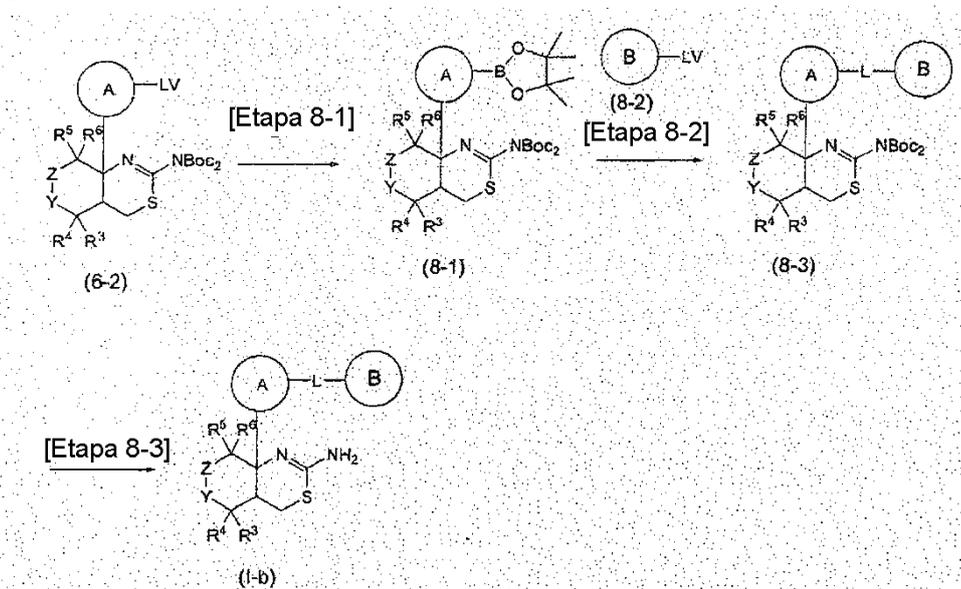
7-2. Etapa 7-2:

15 Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-b) a partir del compuesto (7-2) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 6-2).

El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que al menos uno de R¹ y R² es un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo anular hidrocarbonado de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-b) obtenido en el Método 7 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C₁₋₆.

8. Método 8 de Preparación General:

[Fórmula 15]



En la fórmula, el Anillo A, Anillo B, R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, Z, L y LV son como se definen anteriormente.

30 El Método 8 de Preparación General es un método para preparar el compuesto (I-b) de la fórmula general (I) según la presente invención, en el que L es un enlace sencillo y R¹ y R² son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (6-2) como materia prima a través de múltiples etapas de Etapa 8-1 a Etapa 8-3.

El compuesto (6-2) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 6 de Preparación General, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos. Un compuesto (8-2) puede ser un producto comercialmente disponible usado como tal,

también se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y se puede preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

8-1. Etapa 8-1:

- 5 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (8-1) mediante reacción de acoplamiento del compuesto (6-2) usando un metal de transición.

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en reacción de acoplamiento que usan un metal de transición, tales como las condiciones descritas en Org. Lett. 2007, Vol. 9, n° 4, 559-562 y Bioorg. Med. Chem, 14 (2006) 4944-4957. Específicamente, el compuesto (8-1) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (6-2) 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.

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

Se puede lograr un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, llevando a cabo esta reacción en presencia de una base. Tal base no está particularmente limitada. Los ejemplos preferibles de la base incluyen bases tales como acetato de potasio, acetato sódico, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina.

8-2. Etapa 8-2:

30 Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (8-3) a partir del compuesto (8-1) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 6-2).

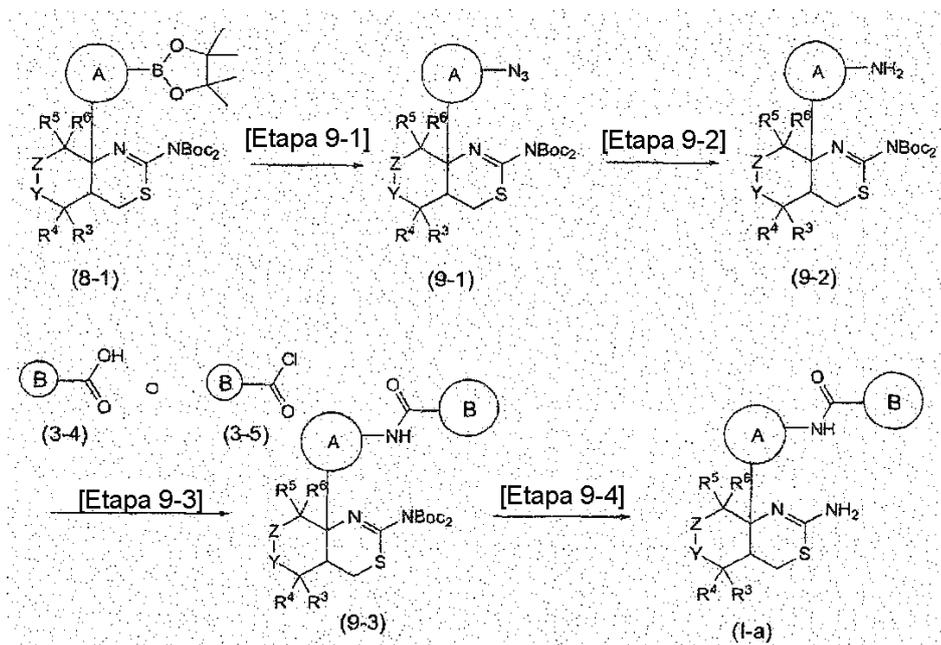
8-3. Etapa 8-3:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-b) a partir del compuesto (8-3) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 3-4).

35 El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo anular hidrocarbonado de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-b) obtenido en el Método 8 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

9. Método 9 de Preparación General:

45 [Fórmula 16]



En la fórmula, el Anillo A, Anillo B, R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y y Z son como se definen anteriormente.

5 El Método 9 de Preparación General es un método para preparar el compuesto (I-a) de la fórmula general (I) según la presente invención, en el que L es -NHCO- y R¹ y R² son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (8-1) como materia prima a través de múltiples etapas de Etapa 9-1 a Etapa 9-4.

El compuesto (8-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 8 de Preparación General, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

9-1. Etapa 9-1:

10 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (9-1) mediante reacción del compuesto (8-1) con azida sódica en presencia de un catalizador de cobre.

15 La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en Org. Lett. 2007, Vol. 9, n° 5, 761-764 y Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3525-3529, por ejemplo. Específicamente, el compuesto (9-1) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (8-1) con azida sódica a la temperatura ambiente usando un disolvente tal como metanol en presencia de un catalizador tal como acetato de cobre (II), por ejemplo.

20 El catalizador usado en esta reacción no está particularmente limitado. Los ejemplos preferibles del catalizador incluyen catalizadores metálicos tal como acetato de cobre (II), sulfato de cobre (II), yoduro de cobre (I) y cloruro de cobre (I). La cantidad del catalizador usada no está particularmente limitada, y es habitualmente alrededor de 0,1 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen metanol, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, propionitrilo y diclorometano. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente la temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 100 horas, y preferiblemente 1 a 72 horas.

Se puede lograr un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, llevando a cabo esta reacción en una atmósfera de oxígeno.

9-2. Etapa 9-2:

30 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (9-2) mediante reacción de reducción de la azida del compuesto (9-1). La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en J. Org. Chem. 2003, 68, 4693-4699, por ejemplo. Específicamente, el compuesto (9-2) se puede obtener disolviendo el compuesto (9-1) en un disolvente tal como metanol, y haciendo reaccionar la disolución con borohidruro de sodio, por ejemplo.

9-3. Etapa 9-3:

Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (9-3) a partir del compuesto (9-2) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 3-3).

9-4. Etapa 9-4:

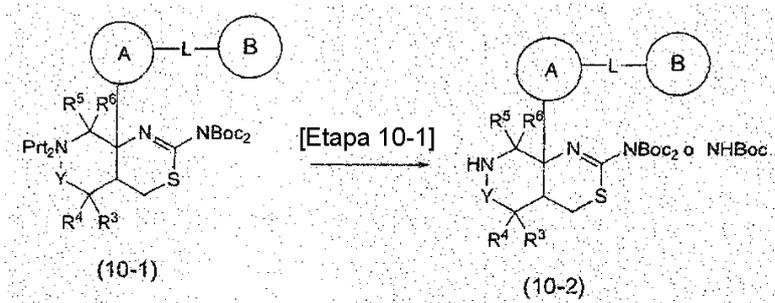
- 5 Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-a) a partir del compuesto (9-3) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 3-4).

El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que al menos uno de R^1 y R^2 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo anular hidrocarbonado de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-a) obtenido en el Método 9 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} . Como alternativa, el compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que L es $-NR^LCO-$ (en el que R^L es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (I-a) obtenido en el Método 9 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

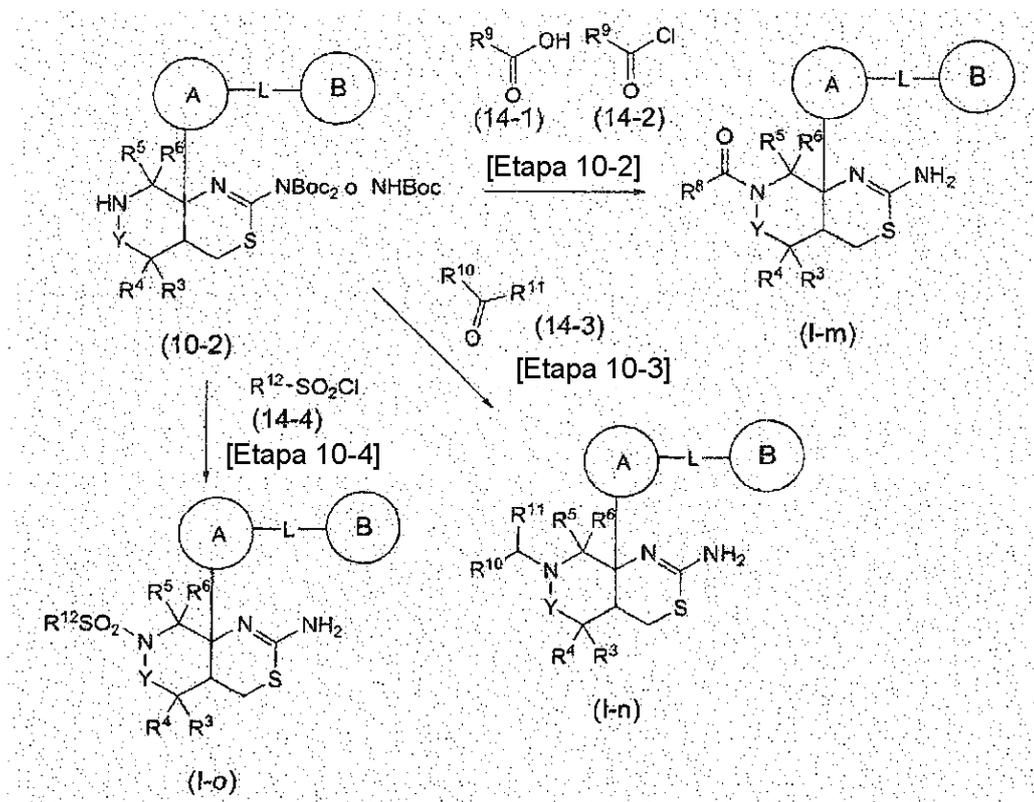
El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que L es $-NR^L SO_2-$ (en el que R^L es un átomo de hidrógeno), se puede obtener usando un compuesto de sulfonilo o compuesto de haluro de sulfonilo correspondiente en lugar del compuesto (3-4) o (3-5) usado en el Método 9 de Preparación General. El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que L es $-NR^L SO_2-$ (en el que R^L es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente este compuesto con un compuesto de haluro correspondiente o similar tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

10. Método 10 de Preparación General:

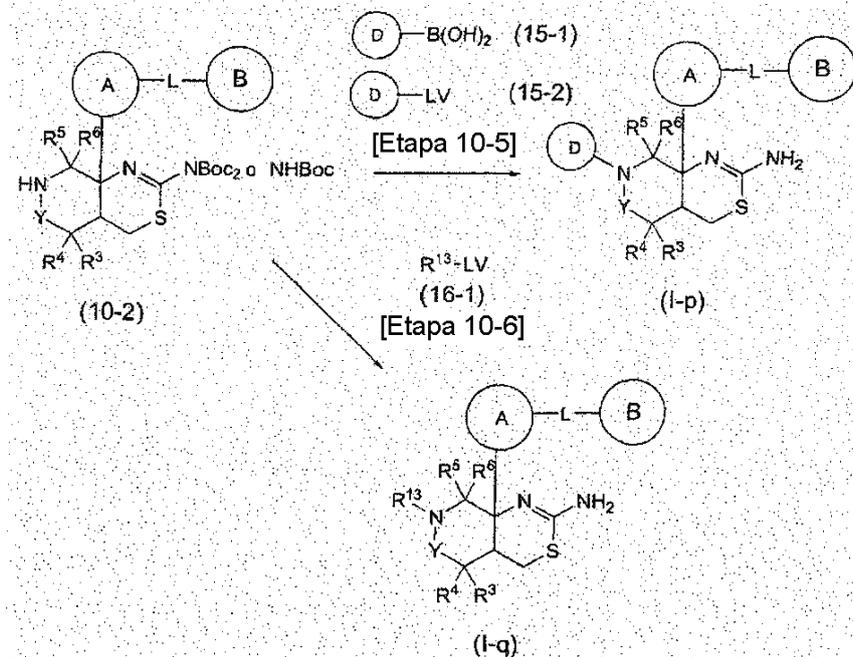
[Fórmula 17]



[Fórmula 18]



[Fórmula 19]



En la fórmula, el Anillo A, Anillo B, R³, R⁴, R⁵, R⁶, L y LV son como se definen anteriormente; el Anillo D representa un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; R⁹ representa un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3

sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; o R^{10} y R^{11} , juntos, pueden formar un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede estar sustituido en el átomo o átomos de carbono con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, una sulfona y $-N(R^M)-$ (en el que R^M es como se define anteriormente); R^{12} representa un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; R^{13} representa un grupo aralquilo de C_{7-12} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; y $Prt2$ representa un grupo protector de amina tal como un grupo 2,4-dimetoxibencilo o un grupo benciloxicarbonilo.

El Método 10 de Preparación General es un método para preparar los compuestos (l-m) a (l-q) de la fórmula general (I) según la presente invención, en el que Z es $-NR^M-$ (en el que R^M es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilcarbonilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilsulfonilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α) y R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (10-1) como materia prima a través de diversas etapas de Etapa 10-1 a Etapa 10-6.

El compuesto (10-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 5 de Preparación General, Método 6 de Preparación General, Método 8 de Preparación General, Método 9 de Preparación General, o una combinación de estos métodos, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

10-1. Etapa 10-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (10-2) desprotegiendo el grupo amino del compuesto (10-1).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas 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, Tercera Edición", John Wiley & Sons, P. 494-572.

El grupo protector de amino usado en esta etapa no está particularmente limitado. Cuando $Prt2$ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, por ejemplo, el compuesto (10-2) se puede obtener en esta etapa en las mismas condiciones como las usadas generalmente (tales como las condiciones descritas en un documento tal como Tetrahedron Vol. 47, nº 26, p. 4591-4602, 1991). En esta etapa, cuando $Prt2$ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, un grupo Boc se puede desproteger simultáneamente con desprotección del grupo 2,4-dimetoxibencilo. Cuando $Prt2$ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo en esta etapa, el disolvente usado en esta etapa no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Por ejemplo, el disolvente de reacción de la 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 esta etapa es habitualmente 0°C hasta la temperatura ambiente. El tiempo de reacción en esta etapa no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 24 horas, y preferiblemente 0,5 a 12 horas. Cuando $Prt2$ es un grupo benciloxicarbonilo, el compuesto (10-2) se puede obtener desprotegiendo el compuesto (10-1) mediante hidrogenación usando paladio-carbón como catalizador en un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo.

10-2. Etapa 10-2:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (l-m) a partir del compuesto (10-2) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior ((Etapa 3-3) y (Etapa 3-4)).

10-3. Etapa 10-3:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (l-n) a partir del compuesto (10-2) como una materia prima usando un método descrito en la Etapa 3-4 tras la reacción de aminación reductora con un agente reductor tal como borano o un compuesto de un complejo de hidruro de boro, por ejemplo. Los ejemplos de la reacción de aminación reductora que usa un compuesto de un complejo de hidruro de boro incluyen un método descrito en un documento

tal como J. Org. Chem. 1996, 61, 3849. Los ejemplos del compuesto de un complejo de hidruro de boro que se pueden usar incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.

10-4. Etapa 10-4:

5 Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-o) a partir del compuesto (10-2) como materia prima usando un método descrito en la Etapa 3-4 tras sulfonilar el grupo amino usando un derivado de cloruro de sulfonilo conocido por una persona experta en la técnica.

10-5. Etapa 10-5:

10 Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-p) a partir del compuesto (10-2) como materia prima usando un método descrito en la Etapa 3-4 tras la reacción de acoplamiento con un compuesto (15-1) o (15-2). En la primera etapa de esta etapa se usa una reacción tal como acoplamiento usando un complejo de metal de transición o similar, o sustitución aromática nucleofílica (reacción SNAr).

15 La reacción en la primera etapa de esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como 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, el compuesto (10-2) se puede hacer reaccionar con el compuesto (15-1) a temperatura ambiente hasta 50°C usando un disolvente tal como diclorometano en presencia de un tamiz molecular 4A y un catalizador tal como acetato de cobre (II), por ejemplo.

20 El catalizador usado en esta reacción no está particularmente limitado. Los 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 usada no está particularmente limitada, y es habitualmente alrededor de 0,1 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, propionitrilo y diclorometano. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente la temperatura de enfriamiento con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 100 horas, y preferiblemente 1 a 72 horas.

Se puede lograr un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, llevando a cabo esta reacción en una atmósfera de oxígeno.

30 Cuando la primera etapa en esta etapa es un acoplamiento usando un complejo de metal de transición o similar como catalizador, la reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (10-2) y el compuesto (15-2), que es un derivado de haluro de arilo, un derivado de haluro de heteroarilo, un derivado de ariloxitri fluorometanosulfonato o un derivado de heteroariloxi trifluorometanosulfonato, en las mismas condiciones como las usadas habitualmente (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 usado en esta etapa puede ser un producto comercialmente disponible usado como tal, y también se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. Los ejemplos del complejo de metal de transición usado en esta etapa incluyen diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), 40 tris(dibencilidenacetona)paladio (0) y un complejo de cobre con ligando dióxico. En esta reacción, se puede añadir adicionalmente un ligando de fósforo (tal como preferiblemente trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) a fin de obtener resultados favorable (tal como una temperatura de reacción reducida, un tiempo de reacción reducido y un rendimiento mejorado). Cuando el complejo de metal de transición usado es un complejo de paladio, la reacción en esta etapa se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno o de argón. El disolvente usado en esta etapa no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Por ejemplo, cuando el complejo de metal de transición usado es un complejo de paladio, se puede usar N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, 1,4-dioxano, tolueno, xileno o similar. Cuando el complejo de metal de transición usado es un complejo de cobre con diol, se puede usar 2-propanol o similar. La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción en esta 50 etapa no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 72 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas.

55 Cuando la primera etapa en esta etapa es una sustitución aromática nucleofílica (reacción SNAr), la reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (10-2) y el compuesto (15-2) 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 como las usadas habitualmente. El derivado de haluro de arilo, el derivado de haluro de heteroarilo, el derivado de ariloxi trifluorometanosulfonato o el derivado de heteroariloxi trifluorometanosulfonato usado en esta etapa puede ser un producto comercialmente disponible usado como tal, y también se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante

un método conocido por una persona experta en la técnica. La sustitución aromática nucleofílica (reacción S_NAr) usada en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente (tales como las condiciones según los métodos descritos 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 usado en esta etapa no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente que se puede usar incluyen N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido y acetonitrilo. La base usada en esta etapa no está particularmente limitada. Los ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio y fluoruro de tetrabutilamonio. Se usan preferiblemente carbonato de potasio, carbonato de sodio y fluoruro de tetrabutilamonio. La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción en esta etapa no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 24 horas, y preferiblemente 0,5 a 12 horas.

10-6. Etapa 10-6:

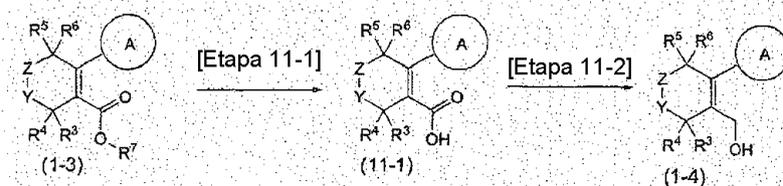
Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (l-q) a partir del compuesto (10-2) como materia prima usando un método descrito en la Etapa 3-4 tras la reacción de N-alkilación del compuesto amínico.

La primera etapa en esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en reacción de N-alkilación de un compuesto amínico (tales como las condiciones descritas en J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 y J. Med. Chem. 2000, 43, 3809-3812).

El compuesto de la fórmula (l) según la presente invención, en el que al menos uno de R¹ y R² es un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, un grupo anular hidrocarbonado de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α, se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente los compuestos (l-m) a (l-q) así obtenidos de la fórmula general (l), en los que R¹ y R² son átomos de hidrógeno, con un compuesto de haluro correspondiente o similar, tal como un haluro de alquilo de C₁₋₆.

11. Método 11 de Preparación General:

[Fórmula 20]



En la fórmula, el Anillo A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y y Z son como se definen anteriormente.

El Método 11 de Preparación General es un método para preparar un compuesto (1-4) que es un intermedio sintético del compuesto (l) según la presente invención a partir de un compuesto (1-3) como materia prima a través de la Etapa 11-1 a Etapa 11-2.

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

11-1. Etapa 11-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (11-1) mediante hidrólisis alcalina del compuesto (1-3).

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

Específicamente, el compuesto (11-1) se puede obtener añadiendo una base tal como hidróxido de sodio a una disolución del compuesto (1-3), agitando la mezcla durante varias horas hasta un día, y tratando entonces la disolución con un ácido, tal como una disolución de ácido cítrico, por ejemplo.

El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, 2-

propanol, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. La base usada no está particularmente limitada, y es preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, por ejemplo. La cantidad de la base usada es un equivalente a un gran exceso, y preferiblemente 1 a 20 equivalentes con respecto al compuesto (1-3). El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 1 a 24 horas, y preferiblemente 1 a 6 horas. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

11-2. Etapa 11-2:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (1-4) sometiendo el compuesto (11-1) a reacción de reducción.

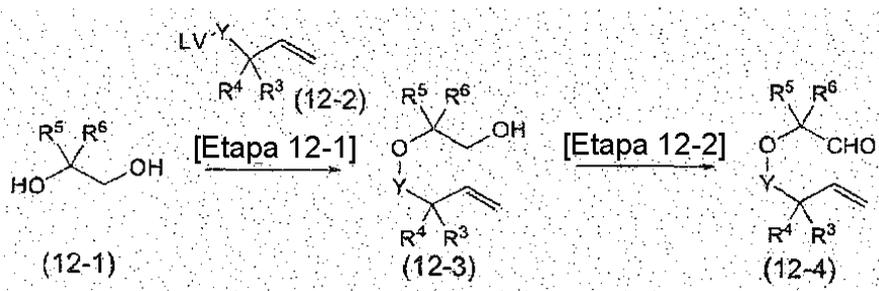
El compuesto (1-4) se puede obtener convirtiendo el compuesto (11-1) en un anhídrido de ácido mixto, y haciendo reaccionar entonces el anhídrido de ácido mixto con borohidruro de sodio. El anhídrido de ácido mixto se puede sintetizar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. La síntesis se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (11-1) con un cloroformiato, tal como cloroformiato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina, por ejemplo. Se usa uno a dos equivalentes del cloroformiato y de la base con respecto al compuesto (11-1). La temperatura de reacción es -30°C hasta la temperatura ambiente, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.

La etapa de la reacción del anhídrido de ácido mixto con un agente reductor tal como borohidruro de sodio se lleva a cabo mediante la reacción en un disolvente tal como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano o en una disolución mixta del disolvente y agua, por ejemplo. Se usa un equivalente a un gran exceso del agente reductor, tal como borohidruro de sodio con respecto al anhídrido de ácido mixto.

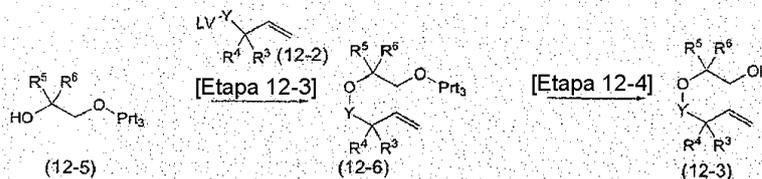
El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 48 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen tetrahidrofurano y éter.

12. Método 12 de Preparación General:

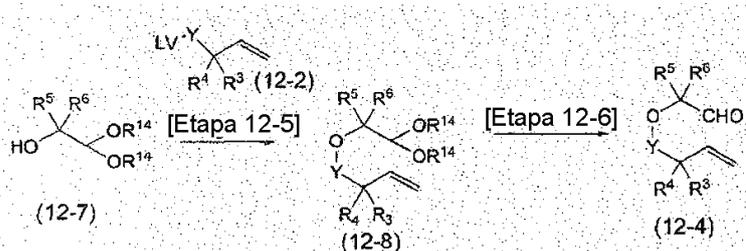
[Fórmula 21]



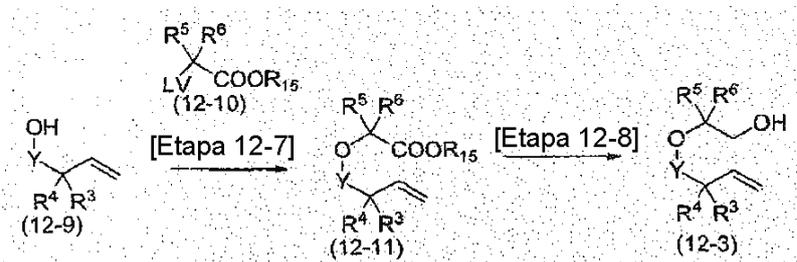
[Fórmula 22]



[Fórmula 23]



[Fórmula 24]



En la fórmula, Prt₃ representa un grupo protector de hidroxilo primario, R¹⁴ representa un grupo alquilo de C1-6, o dos R¹⁴ juntos pueden formar un anillo, R¹⁵ representa un grupo alquilo de C1-6, e Y, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y LV son como se definen anteriormente.

- 5 El Método 12 de Preparación General es un método para preparar un compuesto (12-4) que es un intermedio sintético del compuesto (I) según la presente invención a partir de los compuestos (12-1), (12-5), (12-7) y (12-9) como materias primas a través de diversas etapas de Etapa 12-1 a Etapa 12-8.

Los compuestos (12-1), (12-2), (12-5), (12-7), (12-9) y (12-10) pueden ser productos comercialmente disponibles usados directamente, también se pueden preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona experta en la técnica, y se pueden preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

12-1. Etapa 12-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (12-3) mediante reacción del compuesto (12-1) con el compuesto (12-2).

- 15 Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente la reacción de O-
alquilación de un compuesto alcohólico (tales como las condiciones descritas en Tetrahedron Lett. 46 (2005) 45,
7751-7755). En esta reacción, el compuesto (12-3) se puede obtener añadiendo una base, tal como hidruro de sodio
a una disolución del compuesto (12-1) en THF para preparar un alcóxido, y haciendo reaccionar entonces el alcóxido
con el compuesto (12-2), por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto
que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del
disolvente incluyen disolventes tales como THF, DMF y dimetilsulfóxido. La reacción se puede llevar a cabo
haciendo que 1 a 3 equivalentes de una base apropiada actúen en presencia de tal disolvente. Los ejemplos de la
base usada incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio y t-butoxipotasio. El tiempo de reacción no está
particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 72 horas, y preferiblemente 0,5 a 12 horas. La temperatura de
reacción es habitualmente -20°C hasta 100°C,

Se puede lograr un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, añadiendo en esta reacción una sal tal como yoduro de tetrabutilamonio.

12-2. Etapa 12-2:

- 30 Esta etapa es una etapa para obtener compuesto aldehídico (12-4) sometiendo el compuesto alcohólico (12-3) a
reacción de oxidación. El compuesto aldehídico se puede obtener a partir del compuesto alcohólico mediante un
método conocido por una persona experta en la técnica.

Los ejemplos del método de oxidación conocido usado en la reacción incluyen oxidación de Swern, oxidación de Corey-Kim, oxidación de Moffatt, oxidación con PCC, oxidación con PDC, oxidación de Dess-Martin, oxidación con SO₃-piridina y oxidación con TEMPO.

- 35 El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que
el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen dimetilsulfóxido,
tetrahydrofurano, tolueno, diclorometano y cloroformo.

- 40 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, y es habitualmente -78°C hasta la temperatura de
reflujo del disolvente, y preferiblemente -78°C hasta la temperatura ambiente. El tiempo de reacción no está
particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 48 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas.

12-3. Etapa 12-3:

Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (12-6) a partir del compuesto (12-5) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 12-1).

12-4. Etapa 12-4:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (12-3) desprotegiendo el grupo protector de hidroxilo del compuesto (12-6). El grupo protector de hidroxilo usado en esta etapa no está particularmente limitado.

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

12-5. Etapa 12-5:

Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (12-8) a partir del compuesto (12-7) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 12-1).

10 12-6. Etapa 12-6:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (12-4) desprotegiendo el grupo acetal del compuesto (12-8).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas generalmente en 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, Tercera Edición", John Wiley & Sons, P. 293-329

15 12-7. Etapa 12-7:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (12-11) mediante reacción del compuesto (12-9) con el compuesto (12-10).

- 20 Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en la reacción de O-alkilación de un compuesto alcohólico (tal como las condiciones descritas en J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1, 1999, 3143-3155). En esta reacción, el compuesto (12-11) se puede obtener añadiendo una base tal como hidruro de sodio a una disolución del compuesto (12-9) en THF para preparar un alcóxido, y haciendo reaccionar entonces el alcóxido con el compuesto (12-10), por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como THF, DMF y dimetilsulfóxido. La reacción se puede llevar a cabo haciendo que 1 a 3 equivalentes de una base apropiada actúen en presencia de tal disolvente. Los ejemplos de la base usada incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio y t-butoxipotasio. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 72 horas, y preferiblemente 0,5 a 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente -20°C hasta 100°C.

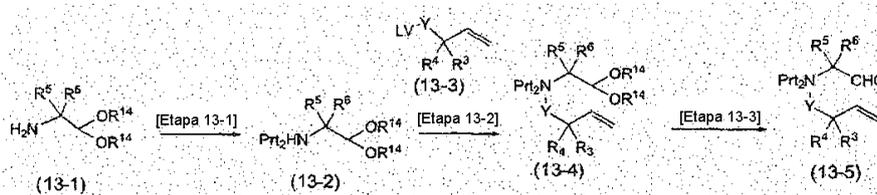
- 30 Se puede lograr un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, añadiendo en esta reacción una sal tal como yoduro de tetrabutilamonio.

12-8. Etapa 12-8:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (12-3) a partir del compuesto (12-11) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior ((Etapa 1-3) o (Etapas 11-1 y 2)).

13. Método 13 de Preparación General:

[Fórmula 25]



- 35 En la fórmula, R^{14} representa un grupo alquilo de C1-6, o dos R^{14} , juntos, forman un anillo tal como 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, Prt_2 representa un grupo protector tal como un grupo 2,4-dimetoxibencilo, y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y y LV son como se definen anteriormente.

- 40 El Método 13 de Preparación General es un método para preparar un compuesto (13-5) que es un intermedio sintético del compuesto (I) según la presente invención a partir de un compuesto (13-1) como materia prima a través de la Etapa 13-1 a Etapa 13-3.

Los compuestos (13-1) y (13-3) pueden ser productos comercialmente disponibles usados directamente, también se pueden preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido por una persona

experta en la técnica, y se pueden preparar adicionalmente mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

13-1. Etapa 13-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (13-2) protegiendo el grupo amino del compuesto (13-1).

- 5 Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas 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, Tercera Edición", John Wiley & Sons, P. 494-572 y J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508.

13-2. Etapa 13-2:

- 10 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (13-4) mediante reacción de N-alquilación del compuesto (13-2) con el compuesto (13-3).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas habitualmente en la reacción de N-alquilación de un compuesto (13-2) (tal como las condiciones descritas en J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508). En esta reacción, el compuesto (13-4) se puede obtener añadiendo una base tal como hidróxido de sodio pulverulento, a una disolución del compuesto (13-2) en tolueno, y haciendo reaccionar entonces la mezcla con el compuesto (13-3), por ejemplo. El disolvente usado en la reacción no está particularmente limitado en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como tolueno, THF, DMF y dimetilsulfóxido. La reacción se puede llevar a cabo haciendo que 1 a 5 equivalentes de una base apropiada actúe en tal disolvente. Los ejemplos de la base usada incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y t-butoxipotasio. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 72 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es habitualmente -20°C hasta 100°C.

Se puede lograr un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, añadiendo en esta reacción una sal tal como yoduro de tetrabutilamonio.

25 13-3. Etapa 13-3:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (13-5) desprotegiendo el grupo acetal del compuesto (13-4).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las usadas 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, Tercera Edición", John Wiley & Sons, P. 293-329.

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

40 El derivado de aminodihidrotiazina condensado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según la presente invención tiene un efecto inhibitor de la producción de A β o un efecto inhibitor de BACE1 extremadamente excelente, y es extremadamente útil como agente terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A β y tipificada por demencia de tipo Alzheimer.

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

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

- 50 El ingrediente activo se formula mezclando ingredientes usados generalmente como materiales para una preparación farmacéutica y añadiendo un excipiente, un agente disgregante, un aglutinante, un lubricante, un colorante y un corrector usado típicamente, y añadiendo un estabilizante, un emulsionante, un absorbente, un tensioactivo, un ajustador del pH, un conservante y un antioxidante cuando sea necesario, por ejemplo, usando un método convencional. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de

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

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

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

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

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

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

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

(1) grupos marcadores proteicos tales como grupos marcadores de fotoafinidad (tales como un grupo benzoilo, un grupo benzofenona, un grupo azido, un grupo carbonilazido, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo nitro) y grupos de afinidad química (tales como un grupo cetona sustituido

en el átomo de carbono α con un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo éster, un grupo alquiltio, aceptores de Michael tales como cetonas y ésteres α , β -insaturados, y un grupo oxirano),

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

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

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

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

15 Cuando una sonda se prepara introduciendo un grupo marcador o similar seleccionado del grupo que consiste en (1) a (5) anterior en el compuesto de la presente invención según un método descrito en los documentos anteriores o similar, la sonda se puede usar como una sonda química para la identificación de proteínas marcadas útiles para investigar, por ejemplo, nuevas dianas farmacéuticas.

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

THF: Tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

25 TFA: Ácido trifluoroacético

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

pTLC: Cromatografía de capa fina preparativa

LC-MS: Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

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

30 Pd2DBA3: Tris(dibencilidenacetona)paladio

Pd(t-Bu3P)2: Bis(tri-t-butilfosfnina)paladio

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

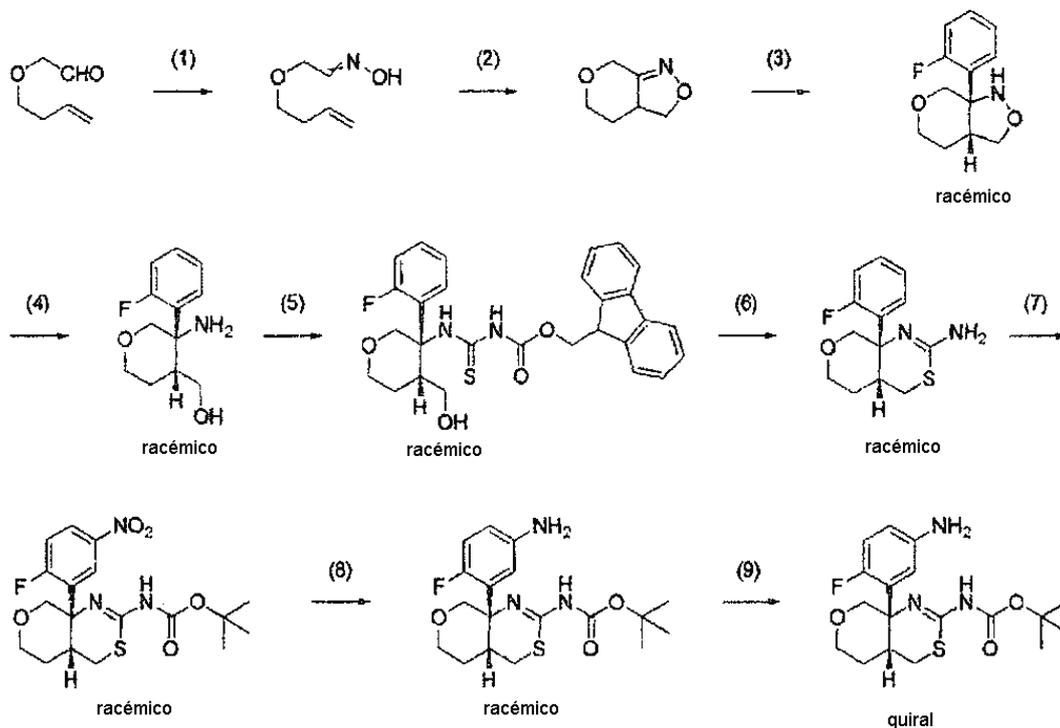
35 Las columnas preparativas (2 cm x 25 cm) usadas para la separación preparativa de compuestos quirales, CHIRALPAK™ AD-H, CHIRALPAK™ IA, CHIRALPAK™ IB y CHIRALCEL™ OJ-H, se fabricaron todas por Daicel Chemical Industries, Ltd.

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

40 **Ejemplo 1 de preparación**

Síntesis de (-)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 26]



(1) Síntesis de oxima de 3-buteniloxiacetaldehído

Se añadieron sulfato de hidroxilamina (20,5 g), acetato de sodio (12,8 g) y agua (20 ml) a una disolución de 3-buteniloxiacetaldehído (17,8 g; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 3143-3155) en etanol (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después se añadió agua. El exceso de etanol se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (6,20 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,36 (m, 2H), 3,53 (dt, $J = 6,6, 8,4$ Hz, 2H), 4,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 6,91 (t, $J = 3,6$ Hz, 0,5H), 7,50 (t, $J = 5,6$ Hz, 0,5H).

(2) Síntesis de 3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol

Una disolución de hipoclorito de sodio al 5% (122 ml) se añadió gota a gota a una disolución de oxima de 3-buteniloxiacetaldehído (5,30 g) en diclorometano (530 ml) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante dos horas, se añadió tiosulfato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,15 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,79 (ddd, $J = 4,4, 12,4, 24,4$ Hz, 1H), 2,17 (dd, $J = 6,4, 13,2$ Hz, 1H), 3,40 (ddd, $J = 6,4, 11,2, 22,0$ Hz, 1H), 3,50 (dt, $J = 2,0, 12,4$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 8,0, 11,6$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 4,4, 12,8$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 1,2, 13,6$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 8,4, 10,4$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H).

(3) Síntesis de (\pm)-(3aR*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol

Se disolvió 2-bromofluorobenceno (1,85 g) en tolueno (30 ml), y se añadió tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió *n*-butil-litio (2,73 M; 3,68 ml) gota a gota a -78°C . Se preparó 2-fluorofenil-litio agitando a la misma temperatura durante una hora. Se añadió un complejo de trifluoruro de boro-éter (1,26 ml) a una disolución de 3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol (630 mg) en tolueno (70 ml) a -78°C . Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió 2-fluorofenil-litio preparado anteriormente a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadió una disolución de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,26 g).

ESI-MS; m/z 224 [M⁺ +H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,83 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,68 (ddt, J = 1,2, 3,2, 11,6 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 1,6, 12,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,04 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,4 Hz, 1H), 7,16 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,93 (dt, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H).

5 (4) Síntesis de (±)-[(3S*,4R*)-3-amino-3-(2-fluorofenil)tetrahidropiran-4-il]metanol

Se añadió cinc (11,6 g) a una disolución de (±)-(3aR*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol (3,95 g) en ácido acético (78,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución 0,5 N de hidróxido de sodio enfriada con hielo al residuo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y una disolución mixta de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,45 g).

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,61 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 3,35 (dd, J = 2,8, 11,6 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 1,6, 11,6 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 7,06 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,64 (dt, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H).

15 (5) Síntesis de ácido (±)-9H-fluoren-9-ilmetil(3S*,4R*)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]amino}carbonotioil)carbámico

Se añadió isotiocianato de fluorenilmetiloxicarbonilo (938 mg) a una disolución de (±)-[(3S*,4R*)-3-amino-3-(2-fluorofenil)tetrahidropiran-4-il]metanol (683 mg) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después el disolvente se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente o menor. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,57 g).

ESI-MS; m/z 529 [M⁺ +Na].

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,67 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 4,27 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 10,67 (s, 1H).

(6) Síntesis de (±)-(4R*,4aS*)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,00 ml) a una disolución de ácido (±)-9H-fluoren-9-ilmetil(3S*,4R*)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]amino}carbonotioil)carbámico (8,00 g) en metanol (200 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetonitrilo (200 ml) al residuo, y se añadió piperidina (40 ml) gota a gota en un baño de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un producto bruto. El producto bruto resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,96 g).

35 ESI-MS; m/z 267 [M⁺ +H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,61 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 4,5, 15,5 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 15,5 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,58 (s a, 2H), 7,03 (dd, J = 10,0, 16,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,36 (dt, J = 2,5, 10,0 Hz, 1H).

40 (7) Síntesis de (±)-[(4R*,4aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

Se disolvió (±)-(4R*,4aS*)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina obtenida en el Ejemplo 1-(6) de preparación (3,96 g) en ácido sulfúrico concentrado (20 ml), y se añadió ácido nítrico fumante (gravedad específica: 1,53; 731 μl) gota a gota en un baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante dos horas, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo. La capa acuosa se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio y una disolución de hidróxido de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se añadió tetrahidrofurano (200 ml) al residuo, y después se añadieron secuencialmente trietilamina (10,3 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,85 g), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,30 g).

ESI-MS; m/z 41,2 [M⁺ +H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,55 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 2,8, 13,2 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,67 (dt, J = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 2,4, 11,6 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 8,22 (m, 2H).

5 (8) Síntesis de (±)-[(4R*,4aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

10 Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (13,2 ml) a una disolución de (±)-[(4R*,4aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 1-(7) de preparación (5,30 g) en etanol (132 ml). Se añadió polvo de hierro (5,76 g) a la mezcla de reacción, seguido de calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y la materia insoluble se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,56 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,53 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,54 (dd, J = 2,4, 12,4 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 1,6, 12,4 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H).

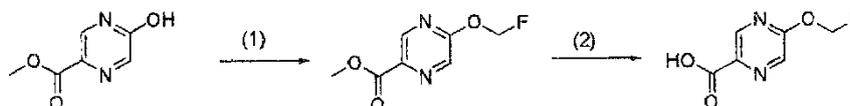
15 (9) Síntesis de (-)-[(4R*,4aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

20 Se purificó (±)-[(4R*,4aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 1-(8) de preparación (100 mg) mediante CHIRALPAK™ AD-H (fase móvil: hexano:etanol = 8,5:1,5, caudal: 20 ml/min.), y se recogió la fracción con un tiempo de retención de 20,9 a 27,8 minutos para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (405 mg; >99% ee) a partir del material bruto (1,00 g).

Ejemplo 2 de preparación

Síntesis de ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico

[Fórmula 27]



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

30 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 disolución de 5-hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo (130 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). La disolución de la reacción se agitó a 70°C durante cinco horas y 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (18,0 mg).

¹H-RMN (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).

35 (2) Síntesis de ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico

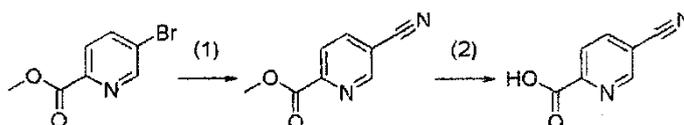
40 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (18,6 mg) a una disolución de 5-fluorometoxipirazin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo 15-(1) de preparación (18,0 mg) en tetrahidrofurano (1,0 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (10,2 mg). El compuesto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

¹H-RMN (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 3 de preparación

45 Síntesis de ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico

[Fórmula 28]



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

Una mezcla de 5-bromopiridin-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 disolución de la reacción a temperatura ambiente, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (920 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,06 (s, 3H), 8,16 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

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

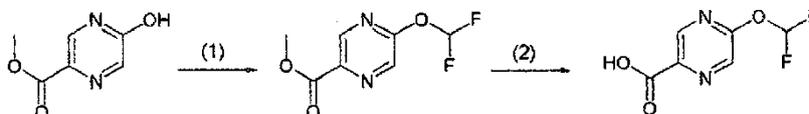
Una disolución del compuesto del Ejemplo 3-(1) de preparación (920 mg) y una disolución 5 N de hidróxido de sodio (2,26 ml) en etanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (5,2 ml) a la disolución de la reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Ejemplo 4 de preparación

Síntesis de ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico

[Fórmula 29]



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

Se añadieron carbonato de potasio (8,82 g) y clorodifluoroacetato de sodio (6,53 g) a una disolución de 5-hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo (3,3 g) en DMF (42,8 ml). La disolución de la reacción se agitó a 100°C durante 30 minutos, y después se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio y con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El agente secante se eliminó mediante filtración, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (928 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,04 (s, 3H), 7,49 (t, $J = 71,2$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H).

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

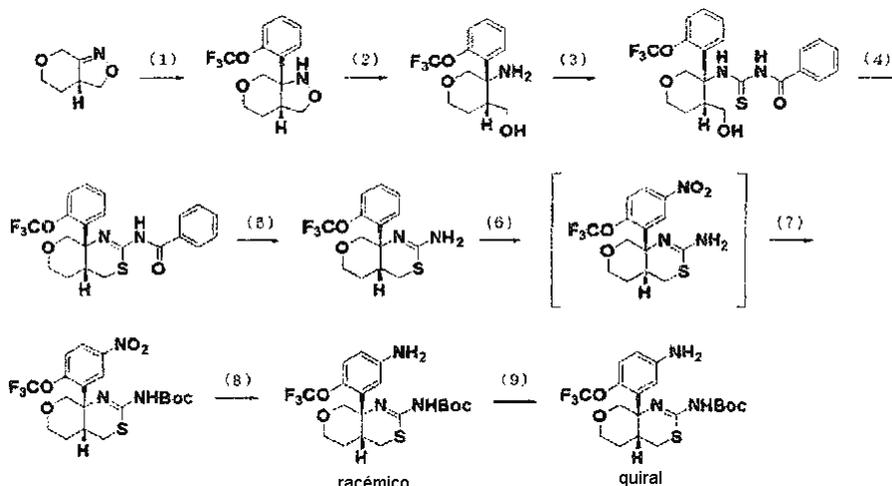
Se añadieron agua (1,54 ml) y una disolución 5 N de hidróxido de sodio (492 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4-(1) de preparación (250 mg) en THF (4,60 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos, y después se añadió una disolución 2 N de ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El agente secante se eliminó mediante filtración, y después el disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (200 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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 5 de preparación

Síntesis de (-)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-trifluorometoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 30]



En el Ejemplo 5 de preparación, se usó como material de partida el compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(2) de preparación.

En el Ejemplo 5-(1) y (2) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 1-(3) y (4) de preparación.

5 (3) Síntesis de 1-benzoil-3-[(3S*,4R*)-4-hidroxi-metil-3-(2-trifluorometoxifenil)tetrahidropiran-3-il]tiourea

Se añadió isotiocianato de benzoílo (642 μ l) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1,26 g) en diclorometano (32,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas y 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,67 g).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29-1,34 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 2H), 3,57-3,91 (m, 4H), 4,14-4,27 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,92 (s a, 1H).

(4) Síntesis de N-[(4aR*,8aS*)-8a-(2-trifluorometoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida

15 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (635 μ l) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1,67 g) en metanol (25 ml), y la mezcla se calentó a reflujo a 90°C durante dos horas y 10 minutos. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una disolución de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,65 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53-1,68 (m, 1H), 2,22-2,35 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,62-3,78 (m, 2H), 4,07-4,21 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 2H), 8,21-8,27 (m, 2H).

(5) Síntesis de (4aR*,8aS*)-8a-(2-trifluorometoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

25 Se añadió DBU (1,28 ml) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1,65 g) en metanol (100 ml), y la mezcla se calentó a reflujo a 80°C durante ocho horas y 10 minutos. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (870 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-1,50 (m, 1H), 2,02-2,16 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,87-3,01 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 2H), 4,51 (s a, 2H), 7,21-7,34 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 1H).

30 En el Ejemplo 5-(6), (7) y (8) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 1-(7) y (8) de preparación.

(9) Síntesis de (-)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-trifluorometoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en la etapa anterior (12 mg) se purificó mediante CHIRALPAK™ AD-H (fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.), y la fracción con un tiempo de retención de 15 a 20 minutos se recogió

para obtener el compuesto del título. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (112 mg; >99% ee) a partir de 240 mg del racemato.

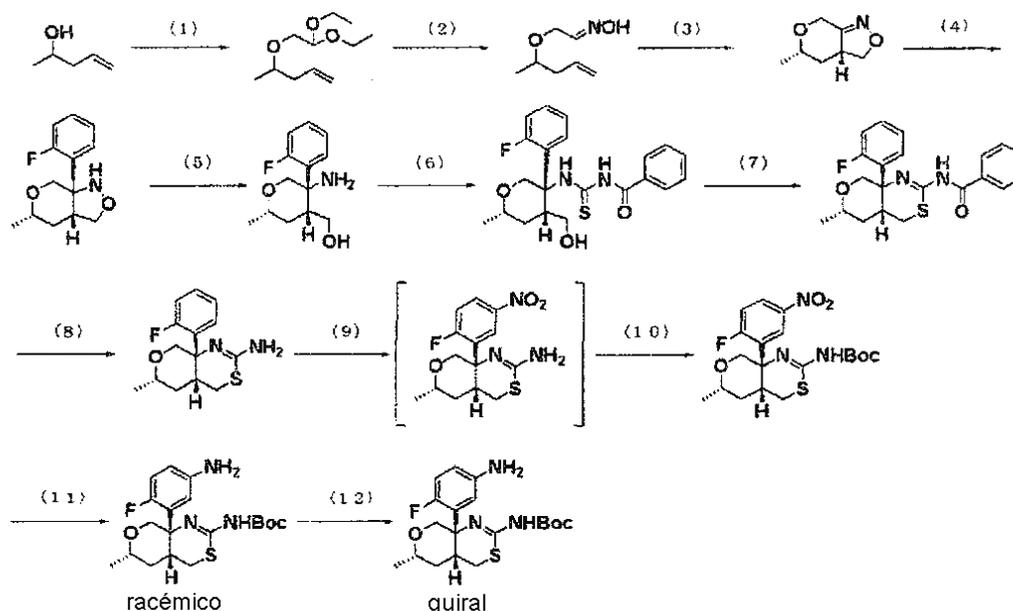
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,54-1,60 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,80 (s a, 2H), 4,05-4,17 (m, 2H), 6,60 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H).

5

Ejemplo 6 de preparación

Síntesis de (-)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 31]



10

(1) Síntesis de 4-(2,2-dietoxi-etoxi)-1-penteno

Se añadió hidruro de sodio al 60% (916 mg) a una disolución de 4-penten-2-ol (1,8 ml) en dimetilformamida (40 ml) a 0°C, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetal dietílico de bromoacetaldehído (2,99 ml) a la disolución de la reacción, y la mezcla se calentó durante cinco horas. Se añadió hielo a la disolución de la reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,95 g).

15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,15 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 3,43-3,64 (m, 5H), 3,66-3,76 (m, 2H), 4,59 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,01-5,10 (m, 2H), 5,76-5,88 (m, 1H).

(2) Síntesis de oxima de (1-metil-3-buteniloxi)acetaldehído

El compuesto obtenido en la etapa anterior (5,81 g) se disolvió en una disolución mixta de ácido fórmico (30 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante seis horas. Se añadieron sulfato de hidroxilamina (4,42 g) y acetato de sodio (4,41 g) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió cloruro de sodio acuoso saturado a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,95 g).

25

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 1H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,30-4,44 (m, 1H), 5,04-5,14 (m, 2H), 5,74-5,88 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H).

En el Ejemplo 6-(3), (4) y (5) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 1-(2), (3) y (4) de preparación.

30

En el Ejemplo 6-(6), (7) y (8) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 5-(3), (4) y (5) de preparación.

En el Ejemplo 6-(9), (10) y (11) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 1-(7) y (8) de preparación.

(12) Síntesis de (-)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

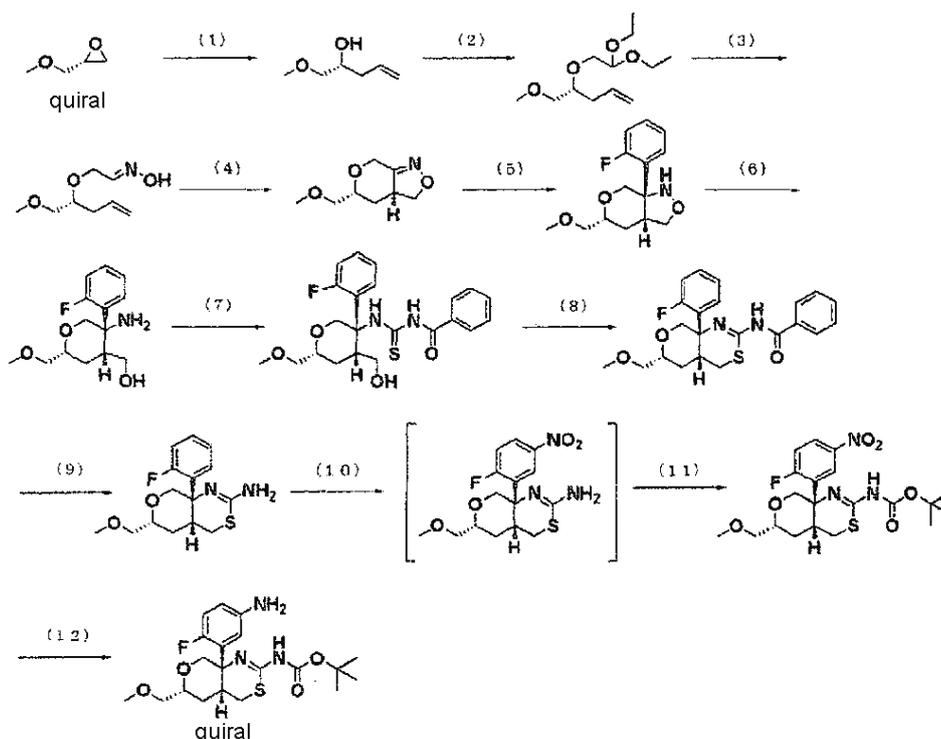
5 El compuesto obtenido en la etapa anterior (27 mg) se purificó mediante CHIRALPAK™ AD-H (fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 10 ml/min.), y la fracción con un tiempo de retención de 16 a 19 minutos se recogió para obtener el compuesto del título. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (228 mg; >99% ee) a partir de 540 mg del racemato.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,55-1,61 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 3,59-3,82 (m, 4H), 4,11-4,18 (m, 1H), 6,54-6,62 (m, 2H), 6,81-6,89 (m, 1H).

Ejemplo 7 de preparación

Síntesis de (-)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

15 [Fórmula 32]



(1) Síntesis de (R)-1-metoxi-4-penten-2-ol

20 Se suspendió yoduro de cobre (630 mg) en tetrahidrofurano (200 ml), y se añadió una disolución 1,38 M de cloruro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano (32,3 ml) a -78°C, seguido de agitación durante 10 minutos. Se añadió (R)-(-)-glicidil metil éter (2 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a -78°C durante dos horas y 25 minutos y a 0°C durante 25 minutos. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción. La mezcla se extrajo secuencialmente con una disolución mixta de hexano y acetato de etilo (1:1), acetato de etilo y éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,60 g).

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,21-2,30 (m, 3H), 3,29 (dd, J = 9,6, 7,7 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H), 5,09-5,18 (m, 2H), 5,78-5,91 (m, 1H).

En el Ejemplo 7-(2) y (3) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 6-(1) y (2) de preparación.

30 En el Ejemplo 7-(4), (5) y (6) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 1-(2), (3) y (4) de preparación.

En el Ejemplo 7-(7), (8) y (9) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 5-(3), (4) y (5) de preparación.

En el Ejemplo 7-(10), (11) y (12) de preparación, la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo 1-(7) y (8) de preparación.

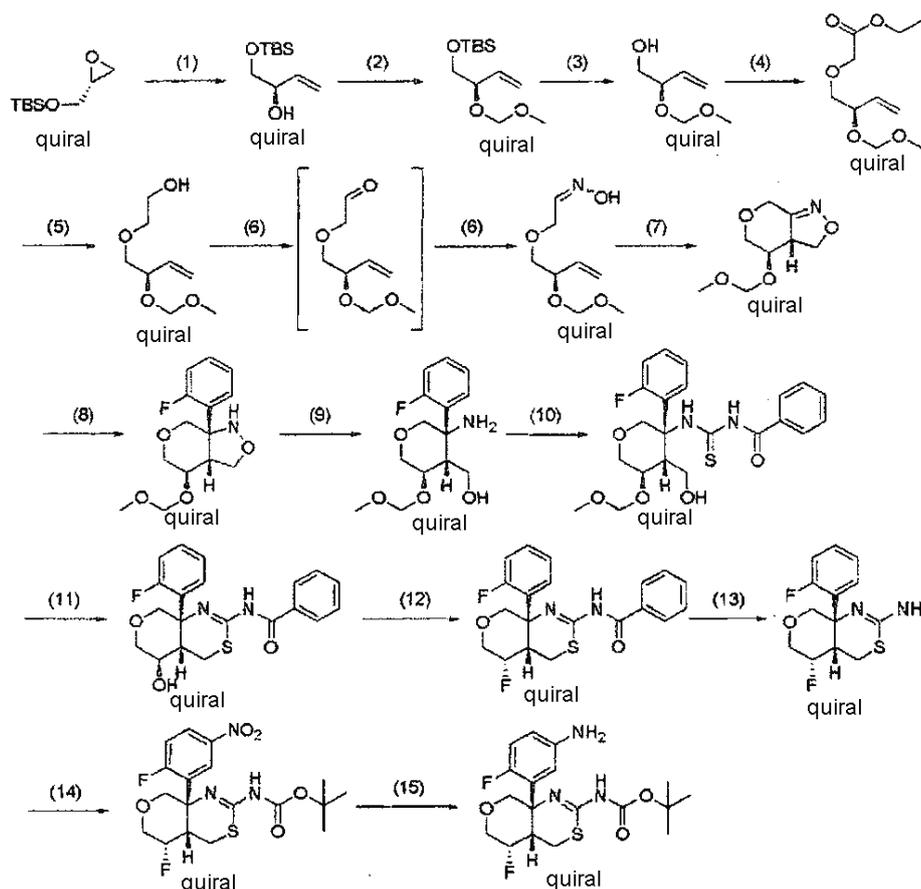
- 5 (12) Síntesis de (-)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,48-1,57 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,82-1,96 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,65 (s a, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H) 4,13-4,20 (m, 1H), 6,54-6,61 (m, 2H), 6,82-6,89 (m, 1H).

10 Ejemplo 8 de preparación

Síntesis de [(4aS,5S,8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 33]



- 15 (1) Síntesis de (R)-1-(terc-butildimetilsilanilo)-3-buten-2-ol

Se añadió n-butil-litio (58,2 ml, disolución 2,64 M en hexano) gota a gota a una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (32,4 g) en tetrahidrofurano (400 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -20°C . La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió éter (R)-(-)-glicídico de terc-butildimetilsililo (10 g) gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó durante tres horas con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (9,6 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,08 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 2,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 4,0, 10,0 Hz, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 5,19 (ddd, J = 1,6, 1,6, 10,8 Hz, 1H), 5,35 (ddd, J = 1,6, 1,6, 17,6 Hz, 1H), 5,81 (ddd, J = 6,0, 10,4, 17,6 Hz, 1H).

(2) Síntesis de terc-butil-((R)-2-metoximetoxi-3-buteniloxi)dimetilsilano

5 Se añadió éter metílico de clorometilo (9,03 ml) gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(1) de preparación (9,6 g) y N,N-diisopropiletilamina (41,4 ml) en diclorometano (200 ml) bajo enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 14 horas. Se añadió cloruro de sodio acuoso saturado a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (11,3 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,07 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 3,39 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,09-4,14 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 2H), 5,27 (ddd, J = 1,2, 2,0, 10,8 Hz, 1H), 5,30 (ddd, J = 1,2, 2,0, 17,2 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 6,8, 10,4, 17,6 Hz, 1H).

(3) Síntesis de (R)-2-metoximetoxi-3-buten-1-ol

15 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (55 ml, disolución 1 M en tetrahidrofurano) gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(2) de preparación (11,3 g) en tetrahidrofurano (220 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron cloruro de sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó de nuevo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se
20 concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,15 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,37-2,41 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 1H), 4,65-4,4,75 (m, 2H), 5,27-5,34 (m, 2H), 5,75 (ddd, J = 6,4, 10,0, 17,2 Hz, 1H).

(4) Síntesis de ((R)-2-metoximetoxi-3-buteniloxi)acetato de etilo

25 Se añadió hidruro de sodio (2,5 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(3) de preparación (4,15 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (60 ml) bajo enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió bromoacetato de etilo (10,4 ml) gota a gota a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante cinco horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la
30 reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,77 g).

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,24-1,31 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,59-3,69 (m, 2H), 4,10-4,22 (m, 4H), 4,23-4,32 (m, 1H), 4,64-4,74 (m, 2H), 5,28 (ddd, J = 1,2, 1,2, 9,6 Hz, 1H), 5,35 (ddd, J = 1,6, 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,78 (ddd, J = 6,8, 10,4, 17,2 Hz, 1H).

(5) Síntesis de 2-((R)-2-metoximetoxi-3-buteniloxi)etanol

40 Se añadió hidruro de litio y aluminio (826 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(4) de preparación (4,77 g) en tetrahidrofurano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió metanol gota a gota a la disolución de la reacción, y después se añadió agua gota a gota. La materia insoluble en la mezcla de reacción se separó mediante filtración a través de celita, y se lavó con acetato de etilo. Se añadió cloruro de sodio acuoso saturado al filtrado, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,13 g).

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,56-3,67 (m, 4H), 3,72-3,76 (m, 2H), 4,26 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 4,63-4,74 (m, 2H), 5,26-5,36 (m, 2H), 5,76 (ddd, J = 6,8, 10,4, 15,6 Hz, 1H).

(6) Síntesis de oxima de ((R)-2-metoximetoxi-3-buteniloxi)acetaldehído

50 Una disolución de dimetilsulfóxido (605 μl) en diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de oxalilo (633 μl) en diclorometano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(5) de preparación (1 g) en diclorometano (4 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. Se añadió trietilamina (3,81 ml) a la disolución de la reacción, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de

sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y se añadieron etanol (20 ml) y agua (5 ml) al residuo. Se añadieron acetato de sodio (1,12 g) y sulfato de hidroxilamina (1,12 g) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (900 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,39 (s, 1,5H), 3,40 (s, 1,5H), 3,54-3,58 (m, 2H), 4,14-4,16 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 4,40-4,41 (m, 1H), 4,62-4,74 (m, 2H), 5,26-5,37 (m, 2H), 5,71-5,81 (m, 1H), 6,93 (t, $J = 4,0$ Hz, 0,5H), 7,51 (t, $J = 5,6$ Hz, 0,5H).

(7) a (9) Síntesis de [(3S,4R,5R)-3-amino-3-(2-fluorofenil)-5-metoximetoxitetrahidropiran-4-il]metanol

El compuesto del título (1 g) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(6) de preparación (900 mg), según el Ejemplo 1 de preparación.

ESI-MS; m/z 286 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15-2,19 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 6H), 3,75 (dd, $J = 3,2, 12,0$ Hz, 1H), 4,13-4,20 (m, 2H), 4,30 (dd, $J = 5,6, 10,8$ Hz, 1H), 4,69-4,82 (m, 2H), 7,07 (ddd, $J = 1,6, 8,4, 12,8$ Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H).

(10) Síntesis de 1-benzoil-3-[(3S,4R,5R)-3-(2-fluorofenil)-4-hidroximetil-5-metoximetoxitetrahidropiran-3-il]tiourea

Se añadió isocianato de benzoilo (667 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(9) de preparación (1 g) en diclorometano (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,45 g).

ESI-MS; m/z 471 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,30-2,50 (m a, 1H), 3,0-3,2 (m a, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,60-4,05 (m, 3H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,92 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

(11) Síntesis de N-[(4aS,5R,8aR)-8a-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(10) de preparación (1,45 g) en metanol (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (895 mg).

ESI-MS; m/z 387 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,82 (dd, $J = 4,0, 12,8$ Hz, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,72 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 4,8, 6,8$ Hz, 1H), 4,09-4,16 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H).

(12) Síntesis de N-[(4aS,5S,8aS)-5-fluoro-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida

Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (892 μl) gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(11) de preparación (895 mg) en diclorometano (25 ml) bajo enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso y cloroformo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (255 mg). El material bruto recuperado (335 mg) se sometió a la misma reacción como se describe anteriormente, para obtener el compuesto del título (120 mg).

ESI-MS; m/z 389 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,88 (dd, $J = 3,2, 13,2$ Hz, 1H), 3,12-3,25 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 5,2, 10,8$ Hz, 1H), 4,96-5,16 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 4H), 7,50-7,55 (m, 1H), 8,14-8,24 (m, 2H).

(13) Síntesis de (4aS,5S,8aS)-5-fluoro-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

Se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (312 μ l) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(12) de preparación (370 mg) en metanol (13 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante ocho horas. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (262 mg).

5

ESI-MS; m/z 285 [M^+ +H].

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,81 (dd, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 3,69-3,84 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 5,6, 10,8 Hz, 1H), 4,50-4,65 (m a, 2H), 4,80-4,98 (m, 1H), 7,05 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H).

10 (14) a (15) Síntesis de [(4aS,5S,8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (195 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 8-(13) de preparación (262 mg) según el Ejemplo 1 de preparación.

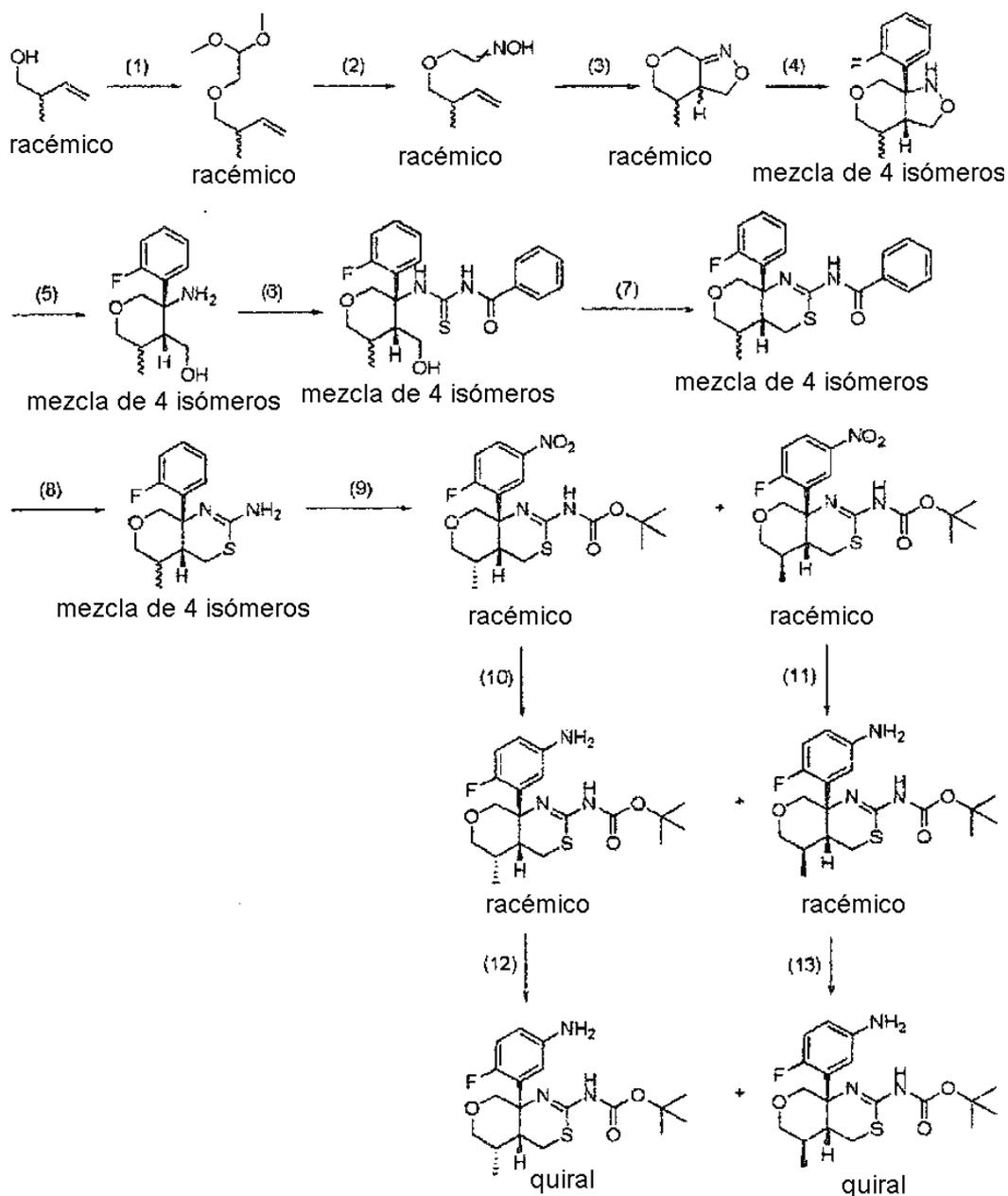
ESI-MS; m/z 400 [M^+ +H].

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 4,0, 10,4 Hz, 1H), 3,64 (s a, 2H), 3,65-3,68 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 1,6, 11,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 6,0, 10,8 Hz, 1H), 4,86-5,05 (m, 1H), 6,49 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H), 6,56-6,60 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H).

Ejemplo 9 de preparación

20 Síntesis de (-)-[(4aR*,5R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metiloctahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo y (-)-[(4aR*,5S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metiloctahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 34]



(1) Síntesis de 4-(2,2-dimetoxietoxi)-3-metil-1-buteno

Se añadió hidruro de sodio (60% en peso, 928 mg) a una disolución de 2-metil-3-buten-1-ol (2 g) en DMF (30 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió acetal dimetílico de bromoacetaldehído (5,45 ml) gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó durante 16 horas con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La misma operación se realizó a la misma escala. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,92 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,45-2,52 (m, 1H), 3,32 (dd, $J = 7,2, 9,2$ Hz, 1H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 3,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,99-5,09 (m, 2H), 5,77 (ddd, $J = 17,2, 10,8, 6,4$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de oxima de (2-metil-3-buteniloxi)acetaldehído

- Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 9-(1) de preparación (4,92 g) en ácido fórmico/agua (20 ml/5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron etanol (30 ml), agua (10 ml), acetato de sodio (4,63 g) y sulfato de hidroxilamina (4,63 g) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ocho horas. Se añadieron cloruro de sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó de nuevo con cloruro de sodio acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,57 g).
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,02 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 2,44-2,51 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 2H), 4,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,01-5,11 (m, 2H), 5,72-5,82 (m, 1H), 6,90 (t, J = 3,6 Hz, 0,5H), 7,45 (s a, 1H), 7,49 (t, J = 6,4 Hz, 0,5 Hz).
- (3) a (7) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,5S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida y (±)-N-[(4aR*,5R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida
- Se obtuvo una mezcla del compuesto del título (2,15 g) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 9-(2) de preparación (1,57 g), según el Ejemplo 8 de preparación.
- ESI-MS; m/z 385 [M⁺ +H].
- (8) a (9) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,5S*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida y (±)-N-[(4aR*,5R*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida
- El compuesto del título (±)-N-[(4aR*,5S*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida (440 mg) y el compuesto del título (±)-N-[(4aR*,5R*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida (1,37 g) se obtuvieron a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 9-(7) de preparación (2,15 g), según el Ejemplo 8 de preparación.
- ESI-MS; m/z 426 [M⁺+H].
- (10) Síntesis de (±)-[(4aR*,5S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo
- El compuesto del título (225 mg) se obtuvo a partir de (±)-N-[(4aR*,5S*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo 9-(9) de preparación (440 mg), según el Ejemplo 8 de preparación.
- ESI-MS; m/z 396 [M⁺ +H].
- (11) Síntesis de (±)-[(4aR*,5R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo
- El compuesto del título (953 mg) se obtuvo a partir de (±)-N-[(4aR*,5R*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo 9-(9) de preparación (1,37 g), según el Ejemplo 8 de preparación.
- ESI-MS; m/z 396 [M⁺ +H].
- (12) Síntesis de (-)-[(4aR*,5S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo
- El compuesto obtenido en el Ejemplo 9-(10) de preparación se purificó mediante CHIRALPAK™ AD-H (fase móvil: etanol, caudal: 10 ml/min.), y se recogió la fracción con un tiempo de retención de 12,5 a 14,7 minutos para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (100 mg; >99% ee) a partir del material bruto (225 mg).
- H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 2H), 4,12 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 6,56-6,60 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,8, 11,6 Hz, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H).
- ESI-MS; m/z 396 [M⁺ +H].
- (13) Síntesis de (-)-[(4aR*,5R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo
- El compuesto obtenido en el Ejemplo 9-(11) de preparación se purificó mediante CHIRALCEL™ OJ-H (fase móvil: hexano:etanol = 1:1, caudal: 10 ml/min.), y se recogió la fracción con un tiempo de retención de 21,8 a 41,7 minutos

para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (230 mg; >99% ee) a partir del material bruto (500 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 2,20-2,34 (m, 1H), 2,56-2,60 (m, 1H), 2,75-2,87 (m, 2H), 3,28 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,67 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 4,8, 11,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 1,6, 12,0 Hz, 1H), 6,54-6,60 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H).

ESI-MS; m/z 396 [M⁺ +H].

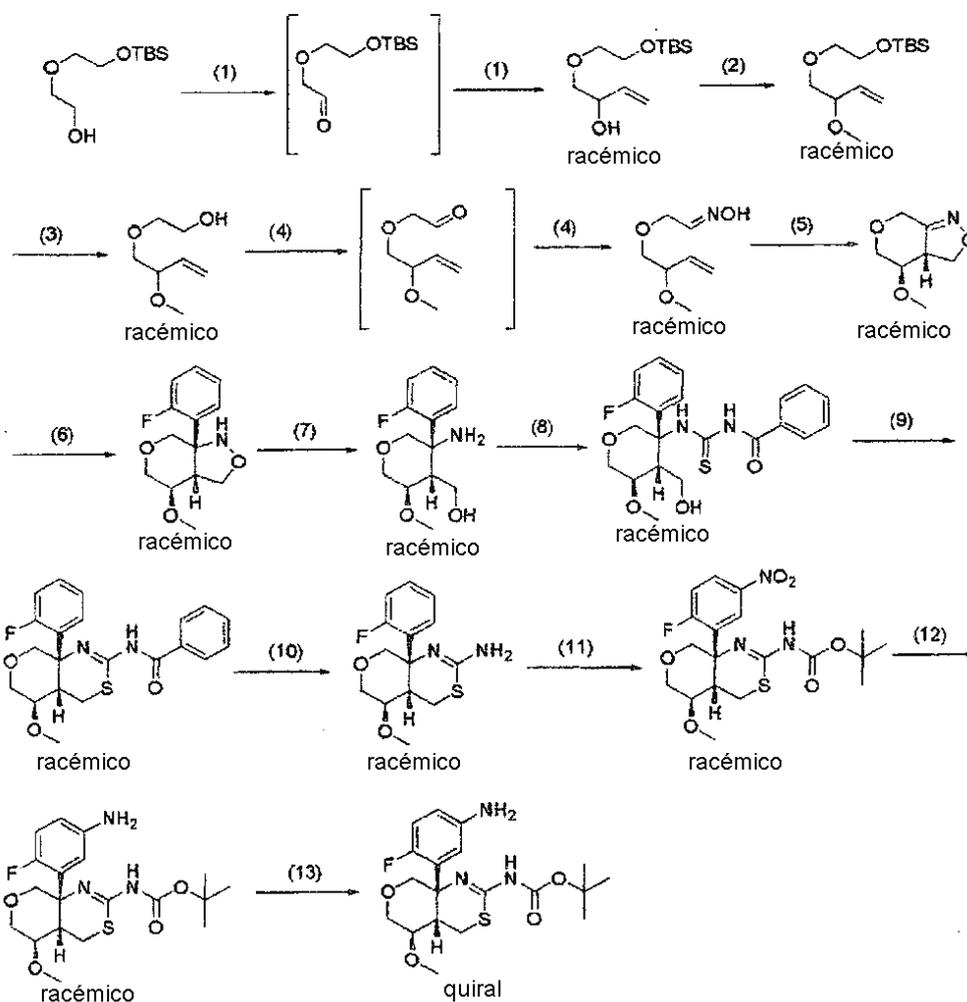
Ejemplo 10 de preparación

Síntesis de (-)-[(4aS*,5R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

10

[Fórmula 35]

[Fórmula 35]



(1) Síntesis de 1-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etoxi]-3-buten-2-ol

Una disolución de cloruro de oxalilo (8,38 ml) en diclorometano (470 ml) se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Una disolución de dimetilsulfóxido (8,01 ml) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una disolución de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etoxi]etanol (25,9 g) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió trietilamina (52,1 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó durante una hora mientras se devolvía gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de sílice, y el filtrado se concentró. Se añadió

15

20

tetrahidrofurano (500 ml) al residuo. La disolución de la reacción se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de vinilmagnesio (148 ml, disolución 1,38 M en tetrahidrofurano) gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente con agitación durante seis horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (10,03 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,08 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 2,82 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 8,0, 10,0$ Hz, 1H), 3,57-3,63 (m, 3H), 3,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 5,19 (ddd, $J = 1,6, 1,6, 10,8$ Hz, 1H), 5,36 (ddd, $J = 1,6, 1,6, 15,6$ Hz, 1H), 5,83 (ddd, $J = 5,2, 10,4, 15,6$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de terc-butil-[2-(2-metoxi-3-buteniloxi)etoxi]dimetilsilano

Se añadió hidruro de sodio (357 mg, 60% en peso) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(1) de preparación (2 g) en DMF (20 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió yoduro de metilo (1,01 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,30 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,06 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 3,34 (s, 3H), 3,49-3,76 (m, 4H), 3,76-3,81 (m, 3H), 5,25-5,33 (m, 2H), 5,72 (ddd, $J = 7,2, 10,4, 15,2$ Hz, 1H).

(3) Síntesis de 2-(2-metoxi-3-buteniloxi)etanol

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (7,47 ml, disolución 1 M en tetrahidrofurano) gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(2) de preparación (1,3 g) en tetrahidrofurano (25 ml) bajo enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante cinco horas. Se añadieron cloruro de sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (500 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,41 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 2H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 1H), 5,28-5,35 (m, 2H), 5,71 (ddd, $J = 7,6, 10,4, 15,6$ Hz, 1H).

(4) Síntesis de oxima de (2-metoxi-3-buteniloxi)acetaldehído

El compuesto del título (280 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(3) de preparación (500 mg), según el Ejemplo 8 de preparación.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,34 (s, 1,5H), 3,35 (s, 1,5H), 3,50-3,54 (m, 2H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,28-5,36 (m, 2H), 5,66-5,76 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 3,2$ Hz, 0,5H), 7,51 (t, $J = 5,2$ Hz, 0,5H).

(5) a (12) Síntesis de (\pm)-[(4aS*,5R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (74 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(4) de preparación (280 mg), según el Ejemplo 9 de preparación.

ESI-MS; m/z 412 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

(13) Síntesis de (-)-[(4aS*,5R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

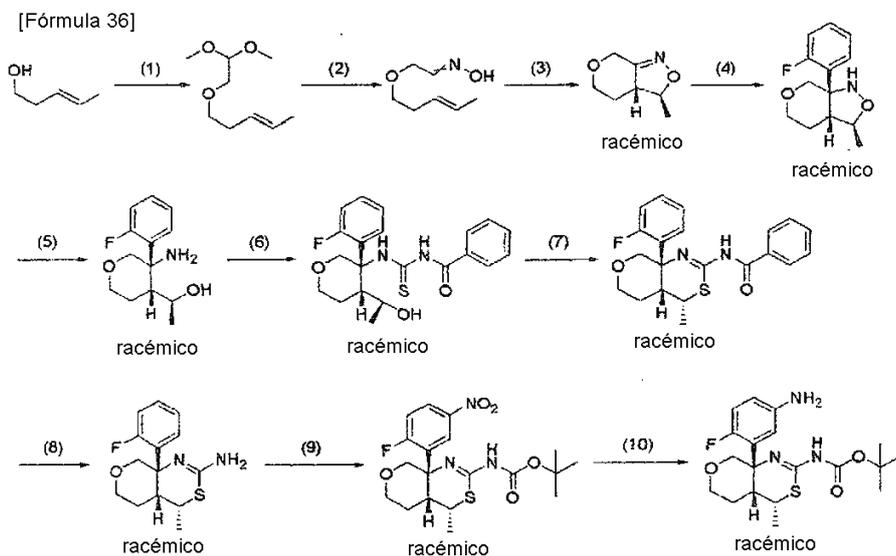
El compuesto obtenido en el Ejemplo 10-(12) de preparación se purificó mediante CHIRALCEL™ OJ-H (fase móvil: hexano:etanol = 1:1, caudal: 10 ml/min.), y se recogió la fracción con un tiempo de retención de 18,6 a 22,0 minutos para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (25 mg; >99% ee) a partir del material bruto (70 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 2,77 (dd, $J = 7,6, 12,8$ Hz, 1H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 3,2, 12,8$ Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 10,4, 10,4$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,61-3,75 (m, 2H), 4,08 (dd, $J = 1,2, 12,0$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 4,8, 10,8$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 3,2, 6,4$ Hz, 1H), 6,55-6,59 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,4, 12,0$ Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 412 [M⁺ +H].

Ejemplo 11 de preparación

Síntesis de (±)-[(2R*,4aR,8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo



5

(1) a (10) Síntesis de (±)-[(2R*,4aR,8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

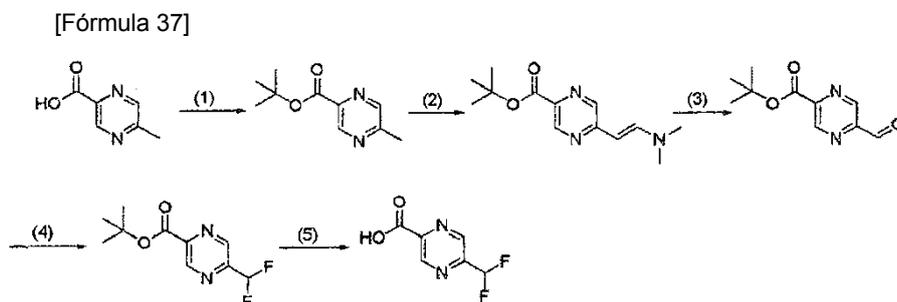
El compuesto del título (384 mg) se obtuvo a partir de trans-3-penten-1-ol (4,71 g), según el Ejemplo 9 de preparación.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,80 (ddd, J = 4,0, 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,22 (qd, J = 7,2, 3,2 Hz, 1H), 3,61-3,70 (m, 3H), 4,05-4,17 (m, 2H), 6,54-6,58 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 1H).

ESI-MS; m/z 396 [M⁺ +H].

Ejemplo 12 de preparación

15 Síntesis de ácido 5-difluorometil-pirazin-2-carboxílico



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

20 Se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (91,7 μl) gota a gota a una suspensión de ácido 2-metilpirazin-5-carboxílico (1 g) y 2,2,2-tricloroacetimidato de terc-butilo (4,75 g) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. Se añadieron una disolución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,4 g).

25

¹H-RMN (CDCl₃) 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-dimetilaminovinil)pirazin-2-carboxilato de t-butilo

Una mezcla de 5-metilpirazin-2-carboxilato de t-butilo (1,35 g), N,N-dimetilformamida (25 ml) y dimetilacetil de N,N-dimetilsulfonamida (25 ml) se agitó a 130°C durante cinco horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (648 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) 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).

10 (3) Síntesis de 5-formilpirazin-2-carboxilato de t-butilo

Se añadió peryodato de sodio (1,67 g) a una disolución de 5-((E)-2-dimetilamino-vinil)pirazin-2-carboxilato de t-butilo (645 mg) en tetrahidrofurano al 50%-agua (26 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadieron una disolución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (249 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) 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-difluorometilpirazin-2-carboxilato de t-butilo

Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (662 µl) gota a gota a una disolución de 5-formilpirazin-2-carboxilato de t-butilo (249 mg) en diclorometano (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno bajo enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó durante dos horas mientras se devolvía gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se añadieron una disolución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (175 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) 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-difluorometilpirazin-2-carboxílico

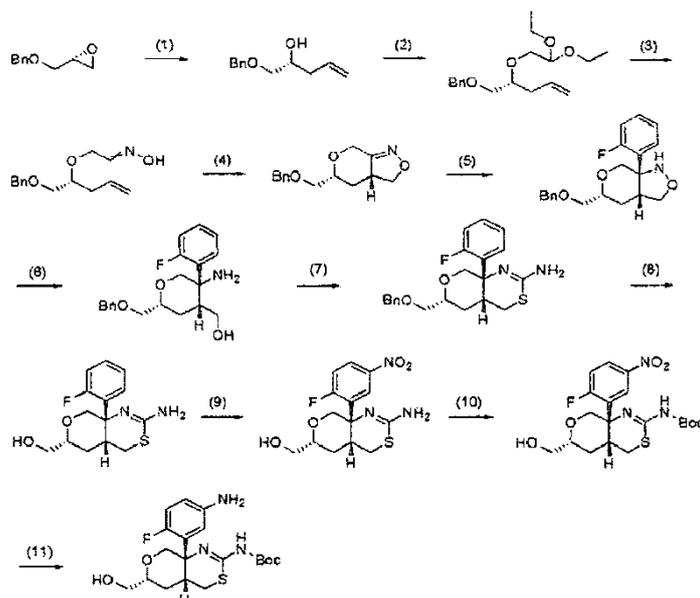
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución de 5-difluorometilpirazin-2-carboxilato de t-butilo (175 mg) en diclorometano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron éter e hidróxido de sodio 5 N a la disolución de la reacción. La capa acuosa se separó y se hizo ácida con ácido clorhídrico 5 N. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (100 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,80 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

35 **Ejemplo 13 de preparación**

Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 38]



(1) Síntesis de (R)-1-benciloxi-4-penten-2-ol

Se añadieron éter (100 ml) e yoduro de cobre (I) (580 mg) a una disolución de (R)-bencil glicidil éter (10,0 g) en THF (100 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C , y se añadió cloruro de vinilmagnesio (1,38 M, 53,0 ml) gota a gota. La mezcla se agitó toda la noche con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Se añadió hielo a la disolución de la reacción, y se añadió posteriormente una disolución de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución de cloruro de amonio. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,5 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,25-2,29 (m, 2H), 3,38 (dd, $J = 7,2, 9,2$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 3,2, 9,2$ Hz, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 5,08-5,15 (m, 2H), 5,78-5,88 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H).

(2) Síntesis de [(R)-2-(2,2-dietoxietoxi)-4-penteniloximetil]benceno

Se disolvió (R)-1-benciloxi-4-penten-2-ol (3,13 g) en DMF (32 ml), y se añadió hidruro de sodio (60%, 0,91 g) en un baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió acetal dietílico de bromoacetaldehído (3,03 ml). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas, y después se calentó hasta 50°C y se agitó durante una hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió hielo a la disolución de la reacción. La disolución de la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título. La mezcla que contiene el material bruto recuperado se hizo reaccionar en las mismas condiciones. El compuesto del título se obtuvo mediante purificación mediante el mismo método (rendimiento total: 5,00 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,31-2,34 (m, 2H), 3,50 (dd, $J = 1,2, 5,2$ Hz, 2H), 3,53-3,71 (m, 7H), 4,54 (s, 2H), 4,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,02-5,11 (m, 2H), 5,78-5,88 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H).

(3) Síntesis de oxima de ((R)-1-benciloximetil-3-buteniloxi)acetaldehído

Se disolvió [(R)-2-(2,2-dietoxietoxi)-4-penteniloximetil]benceno (20,0 g) en ácido fórmico (160 ml) y agua (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadieron agua (161 ml) y etanol (400 ml), y después se añadieron sulfato de hidroxilamina (6,38 g) y acetato de sodio (8,82 g), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua a la disolución de la reacción, y la materia insoluble se disolvió. Después, el exceso de etanol se evaporó a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (13,7 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,30-2,35 (m, 2H), 3,47-3,62 (m, 3H), 4,17-4,27 (m, 1H), 4,46-4,47 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 5,04-5,11 (m, 2H), 5,74-5,85 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 3,6$ Hz, 0,35H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,50 (t, $J = 6,0$ Hz, 0,65 Hz).

(4) Síntesis de (3aR,5R)-5-benciloximetil-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol

Se disolvió oxima de ((R)-1-benciloximetil-3-buteniloxi)acetaldehído (13,7 g) en diclorometano (164 ml). Se añadió una disolución de hipoclorito de sodio al 5% (164 ml) gota a gota en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. La disolución de la reacción se diluyó con agua, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (12,2 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,52-1,61 (m, 1H), 2,19 (ddd, J = 0,8, 6,8, 14,4 Hz, 1H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 1,6 Hz, 13,6 Hz, 1H), 4,54-4,64 (m, 3H), 4,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 5H).

(5) Síntesis de (3aR,5R,7aS)-5-benciloximetil-7a-(2-fluorofenil)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol

Se añadieron tolueno (100 ml) y THF (10 ml) a 2-bromofluorobenceno (3,11 g). La disolución de la reacción se enfrió hasta -78°C, y se añadió n-butil-litio (2,63 M, 6,15 ml) gota a gota. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadieron gota a gota a la misma vez una disolución mixta de (3aR,5R)-5-benciloximetil-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol (2,00 g) en tolueno (20 ml) y THF (2 ml) y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (2,03 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante dos horas, se añadió una disolución de cloruro de amonio a la disolución de la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,29 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51-1,60 (m, 1H), 1,81-1,88(m, 1H), 3,10-3,18(m, 1H), 3,49 (dd, J = 4,0, 10,4 Hz, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 2,0, 12,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 12,0, 1H), 4,63 (d, J = 12,0, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,03 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,4 Hz, 1H), 7,16 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,37 (m, 6H), 7,93 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H).

(6) Síntesis de [(2R,4R,5S)-5-amino-2-benciloximetil-5-(2-fluorofenil)tetrahidropiran-4-il]metanol

Se añadió polvo de cinc (4,36 g) a una disolución de (3aR,5R,7aS)-5-benciloximetil-7a-(2-fluorofenil)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol (2,29 g) en ácido acético (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hielo al residuo, seguido de neutralización con una disolución 5 N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,08 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,61-1,67 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 2,8, 11,2 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 6,8, 10,4 Hz, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 2,4, 11,2 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 1,6, 8,0 Hz, 13,2 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,39 (m, 6H), 7,63 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H).

(7) Síntesis de (4aR,6R,8aS)-6-benciloximetil-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

Se añadió isotiocianato de benzoílo (893 μl) gota a gota a una disolución de [(2R,4R,5S)-5-amino-2-benciloximetil-5-(2-fluorofenil)tetrahidropiran-4-il]metanol (2,08 g) en diclorometano (30 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice. Se añadieron varias gotas de ácido clorhídrico concentrado a una disolución del intermedio resultante en metanol (40 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (40 ml), y se añadió DBU (2 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante cinco horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,61 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (ddd, J = 2,4, 3,6, 13,2 Hz, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,92-2,98 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 4,4, 9,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 4,17 (dd, J = 2,4, 11,2 Hz, 1H), 4,51 (s a, 2H), 4,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 1,6, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,37 (m, 7H).

(8) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-6-il]metanol

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (25,2 ml) a (4aR,6R,8aS)-6-benciloximetil-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina (1,26 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriar la disolución de la reacción hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo. La

mezcla se neutralizó con hidróxido de sodio 5 N, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido residual se lavó con un disolvente mixto de heptano y éter para obtener el compuesto del título (890 mg).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40 (ddd, $J = 2,0, 6,0, 12,8$ Hz, 1H), 1,81-1,90 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 4,4, 14,0$ Hz, 1H), 2,95-2,99 (m, 2H), 3,61-3,69 (m, 2H), 3,69-3,81 (m, 1H), 3,83 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 2,0, 13,2$ Hz, 1H), 7,03 (ddd, $J = 1,2, 8,4, 13,2$ Hz, 1H), 7,13 (dt, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,35 (dt, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H).

(9) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-6-il]metanol

10 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml) gota a gota a una disolución de [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-6-il]metanol (700 mg) en TFA (5 ml) en un baño de hielo. Después, se añadió ácido nítrico fumante (gravidad específica: 1,52, 103 μl) gota a gota a la misma temperatura, seguido de agitación durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se hizo básica con una disolución 5 N de hidróxido de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,0 g).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,46 (ddd, $J = 2,4, 4,0, 13,2$ Hz, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,66 (dd, $J = 2,4, 12,4$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 4,4, 12,4$ Hz, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 2,8, 10,4$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,8, 10,8$ Hz, 1H), 8,19 (ddd, $J = 3,2, 4,0, 8,8$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 3,2, 6,8$ Hz, 1H).

(10) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

25 Se añadió trietilamina (1 ml) a una disolución de [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-6-il]metanol (1,0 g) en THF (100 ml). Después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,28 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,05 g).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,47-1,54 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 2,8, 12,8$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,04-3,08 (m, 1H), 3,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,83 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 2,4, 11,2$ Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H).

(11) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

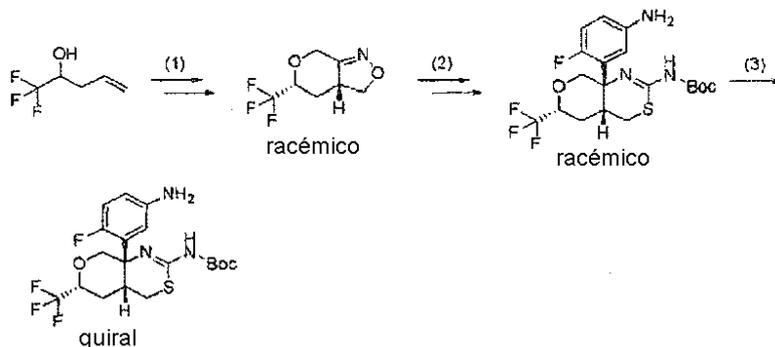
35 Se añadieron polvo de hierro (121 mg) y una disolución saturada de cloruro de amonio (1 ml) a una disolución de [(4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (120 mg) en etanol (20 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La materia insoluble se separó por filtración a través de celita, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (67 mg).

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,47-1,54 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,53 (dd, 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 4,0, 12,4$ Hz, 1H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,65-3,81 (m, 4H), 4,18 (dd, $J = 1,2, 12,0$ Hz, 1H), 6,56-6,60 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 1H).

Ejemplo 14 de preparación

Síntesis de (+)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 39]



(1) Síntesis de (\pm) -[(3aR*,5R*)-5-trifluorometil-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol

El compuesto del título (6,6 g) se obtuvo a partir de 1,1,1-trifluoro-4-penten-2-ol (10,0 g) según el método del Ejemplo 6 de preparación.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,80 (dd, $J = 11,6, 24,4$ Hz, 1H), 2,40 (ddd, $J = 2,0, 6,4, 12,8$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 6,4, 10,8, 22,0$ Hz, 1H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,30 (dd, $J = 1,2, 13,6$ Hz, 1H), 4,69 (dd, $J = 8,4, 10,4$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de (\pm) -[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

- 10 El compuesto del título (1,54 g) se obtuvo a partir de (\pm) -(3aR*,5R*)-5-trifluorometil-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol (2,00 g) según el método del Ejemplo 6 de preparación.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,74-1,79 (m, 1H), 2,50-2,20 (m, 1H), 2,57 (dd, $J = 2,8, 12,4$ Hz, 1H), 2,99-3,07 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,85 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,53-6,60 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,8, 12,0$ Hz, 1H).

- 15 (3) Síntesis de (+)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

Se purificó (\pm) -[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (25 mg) mediante CHIRALPAK™ AD-H (fase móvil: hexano:etanol = 81:19, caudal: 10 ml/min.). Se recogió la fracción con un tiempo de retención de 17,7 a 22,6 minutos para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (580 mg; >99% ee) a partir del racemato (1,45 g).

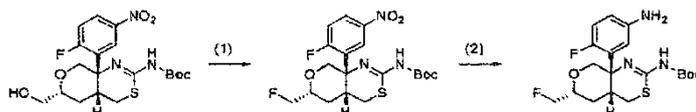
- 20 El compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (580 mg; >99% ee) a partir del racemato (1,45 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,74-1,79 (m, 1H), 2,50-2,20 (m, 1H), 2,57 (dd, $J = 2,8, 12,4$ Hz, 1H), 2,99-3,07 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,85 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 4,17 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,53-6,60 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,8, 12,0$ Hz, 1H).

25 **Ejemplo 15 de preparación**

Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 40]



- 30 (1) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-nitro-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (285 μl) gota a gota a una disolución de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-nitro-2-fluorofenil)-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 13 de preparación (575 mg) en diclorometano (55 ml) a -78°C . La mezcla se agitó toda la noche con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de

- 35 a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (240 mg).

ESI-MS m/z 444 [M⁺ +H]

5 (2) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

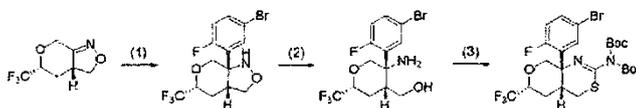
El compuesto del título (26 mg) se obtuvo a partir de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-nitro-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (39 mg) según el Ejemplo 13 de preparación.

ESI-MS m/z 414 [M⁺ +H]

10 Ejemplo 16 de preparación

Síntesis de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 41]



15 (1) Síntesis de (±)-(3aR*,5R*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-trifluorometil-hexahidropirano[3,4-c]isoxazol

El compuesto del título (484 mg) se obtuvo a partir de (±)-(3aR*,5R*)-5-trifluorometil-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol obtenido en el Ejemplo 14 de preparación (300 mg) y 1,3-dibromo-4-fluorobenceno (855 mg) según el método del Ejemplo 1-(3) de preparación.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,74-1,83 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 5,2, 8,0 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94-4,05 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 11,6 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 2,8, 4,4, 8,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (±)-[(2R*,4R*,5S*)-5-amino-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-trifluorometil-tetrahidropiran-4-il]metanol

El compuesto del título (390 mg) se obtuvo a partir de (±)-(3aR*,5R*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-trifluorometiltetrahidropirano[3,4-c]isoxazol (484 mg) según el Ejemplo 1-(4) de preparación.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,86-1,92 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 3,2, 12,0 Hz, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 2,0, 11,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 2,4, 4,4, 8,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H).

(3) Síntesis de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

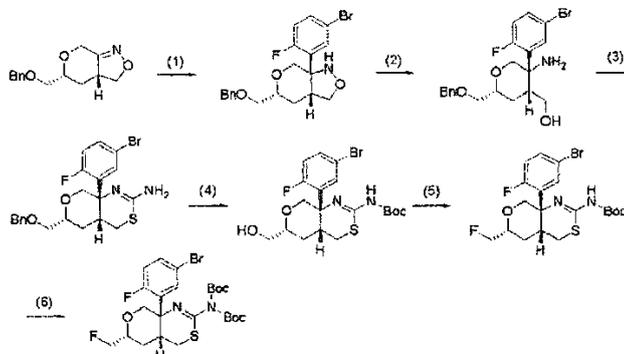
30 Se añadió isotiocianato de benzoilo (156 μl) a una disolución de (±)-[(2R*,4R*,5S*)-5-amino-5-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-trifluorometiltetrahidropiran-4-il]metanol (390 mg) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El intermedio resultante se disolvió en metanol (50 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas. Cuando la reacción se terminó, la disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron metanol (50 ml) y DBU (500 μl) al residuo, seguido de calentamiento a reflujo durante cuatro horas. Cuando la reacción se terminó, la disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. El intermedio resultante se disolvió en THF (10 ml), se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (458 mg) y DMAP (385 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (138 mg).

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,55 (s, 18H), 1,71-1,75 (m, 1H), 2,29 (ddd, J = 3,2, 12,0, 24,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,04-3,13 (m, 2H), 4,00-4,13 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 2,4, 4,4, 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H).

Ejemplo 17 de preparación

Síntesis de N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 42]



5 (1) Síntesis de (3aR,5R,7aS)-5-benciloximetil-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol

Se añadió THF (10 ml) a una disolución de 1,3-dibromo-4-fluorobenceno (4,31 g) en tolueno (100 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C, y se añadió n-butil-litio (2,63 M, 6,15 ml) gota a gota. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadieron gota a gota a la misma vez una disolución de (3aR,5R)-5-benciloximetil-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol obtenida en el Ejemplo 13-(4) de preparación (2,00 g) en tolueno-THF (10:1) (20 ml) y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (2,03 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante dos horas, se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,74 g).

15 H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47-1,57 (m, 1H), 1,85 (ddd, J = 1,6, 6,8, 14,0 Hz, 1H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 3H), 3,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 2,0, 13,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4, 10,0 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 6H), 8,09 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H).

(2) Síntesis de [(2R,4R,5S)-5-amino-2-benciloximetil-5-(5-bromo-2-fluorofenil)tetrahidropiran-4-il]metanol

20 Se añadió polvo de cinc (4,24 g) a una disolución de (3aR,5R,7aS)-5-benciloximetil-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol (2,74 g) en ácido acético (40 ml). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió hielo al residuo, seguido de neutralización con una disolución 5 N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,22 g).

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,63-1,67 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,31-2,34 (m, 1H), 3,35 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,53-3,64 (m, 3H), 3,83-3,87 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 2,0, 11,2 Hz, 1H), 4,57-4,67 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 9,2, 12,0 Hz, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H), 7,41 (ddd, J = 2,8, 4,4, 9,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H).

(3) Síntesis de (4aR,6R,8aS)-6-benciloximetil-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

35 Se disolvió [(2R,4R,5S)-5-amino-2-benciloximetil-5-(5-bromo-2-fluorofenil)tetrahidropiran-4-il]metanol (2,22 g) en diclorometano (30 ml), y se añadió isotiocianato de benzoílo (776 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un intermedio. El intermedio resultante se disolvió en metanol (50 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante seis horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron metanol (30 ml) y DBU (2 ml) al residuo, seguido de calentamiento a reflujo durante tres horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,30 g)

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,54 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 4,4, 10,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 6,4, 10,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H), 4,54-4,64 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 6H), 7,45 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H).

(4) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-hidroxiometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a (4aR,6R,8aS)-6-benciloximetil-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina (2,20 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y se añadió hielo a la mezcla de reacción. La mezcla se neutralizó con hidróxido de sodio 5 N, y el sólido generado se recogió mediante un filtro de vidrio. El sólido se secó a presión reducida y después se disolvió en THF (138 ml). Se añadieron trietilamina (5,0 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,06 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,24 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,56-1,59 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 2,8, 12,8$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 4,0, 13,2$ Hz, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,65-3,66 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 2H), 4,09-4,13 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 12,0$ Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H).

(5) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (155 μl) gota a gota a una disolución de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-hidroxiometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (200 mg) en diclorometano (5,0 ml) a -78°C . La mezcla se agitó toda la noche con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (145 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,57-1,60 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,56 (dd, $J = 3,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 4,0, 12,8$ Hz, 1H), 3,04-3,07 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 4,10-4,13 (m, 1H), 4,34-4,54 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 11,6$ Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H).

(6) Síntesis de N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

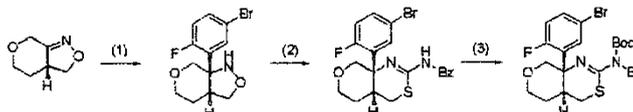
Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (185 mg) y DMAP (69,1 mg) a una disolución de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (135 mg) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (121 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,55-1,56 (m, 19H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,69 (dd, $J = 2,8, 12,8$ Hz, 1H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 2,4, 11,6$ Hz, 1H), 4,30-4,58 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 8,4, 12,0$ Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J = 2,4, 4,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 18 de preparación

Síntesis de (\pm)-N-benzoil-N-(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 43]



(1) Síntesis de (\pm)-(3aR*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-hexahidropirano[3,4-c]isoxazol

Se disolvió 1,3-dibromo-4-fluorobenceno (837 mg) en una mezcla de tolueno-THF (10:1) (15 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C , y se añadió n-butil-litio (2,64 M, 1,19 ml) gota a gota. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadieron gota a gota a la misma vez una disolución de (\pm)-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol obtenido en el Ejemplo 1-(2) de preparación (200 mg) en tolueno-THF (10:1) (5,0 ml) y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (394 μl). Después de agitar a la misma temperatura durante tres horas, la reacción se terminó con una disolución de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (365 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,76-1,91 (m, 2H), 3,03-3,08 (m, 1H), 3,61-3,77 (m, 4H), 4,00-4,06 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 8,8, 11,6 Hz, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida

- 5 Se añadió polvo de cinc (759 mg) a una disolución de (±)-(3aR*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol (350 mg) en ácido acético (6,73 ml). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se neutralizó con hidróxido de sodio 5 N en un baño de hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un intermedio (300 mg). Se añadió isotiocianato de benzoilo (133 μl) a una disolución del intermedio resultante en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron metanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (varias gotas) al residuo resultante, y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (211 mg).

ESI-MS m/z 449 [M⁺ +H]

- 20 (3) Síntesis de (±)-N-benzoil-N-(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

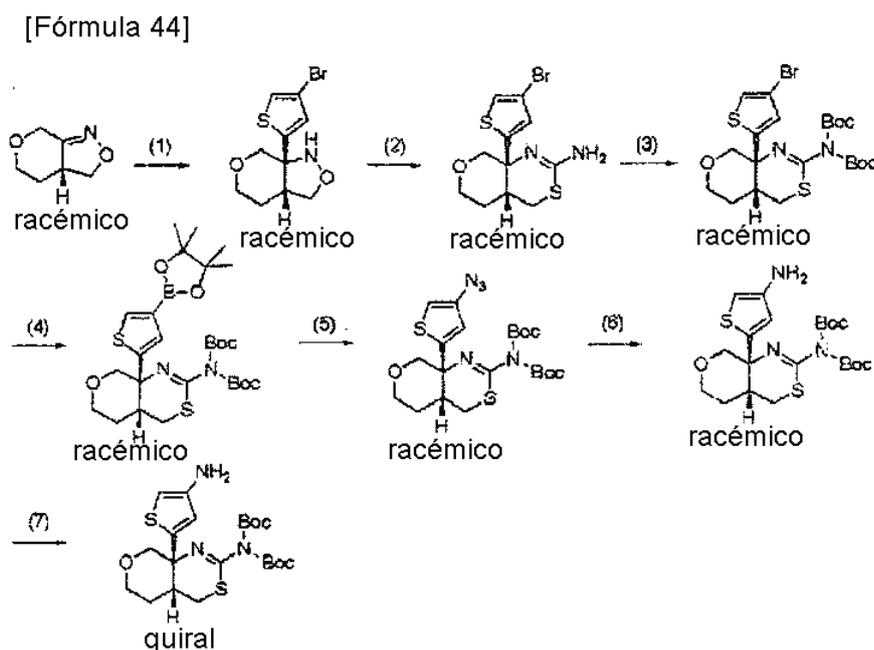
Se añadieron DMAP (86,1 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (123 mg) a una disolución de (±)-N-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida (211 mg) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (229 mg).

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (s, 9H), 1,37-1,49 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,93-2,98 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,66 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,06-4,08 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H).

30

Ejemplo 19 de preparación

Síntesis de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(4-aminotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina



- 35 (1) Síntesis de (±)-(3aR*,7aS*)-7a-(4-bromotiofen-2-il)-hexahidropirano[3,4-c]isoxazol

Se añadió n-butil-litio (2,63 M, 2,99 ml) gota a gota a una disolución de 2,4-dibromotiofeno (2,00 g) en tolueno-THF (10:1) (22 ml) a -78°C. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadieron gota a gota a la misma vez una disolución de (±)-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol obtenido en el Ejemplo 1-(2) de preparación (500 mg) en tolueno-THF (10:1) (10 ml) y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (990 µl). Después de agitar a la misma temperatura durante dos horas, se añadió una disolución de cloruro de amonio para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (700 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,74-1,92 (m, 2H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,58-4,03 (m, 6H), 6,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (±)-(4aR*,8aS*)-8a-(4-bromotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

Se añadió polvo de cinc (1,58 g) a una disolución de (±)-(3aR*,7aS*)-7a-(4-bromotiofen-2-il)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol (700 mg) en ácido acético (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se neutralizó con hielo e hidróxido de sodio 5 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice. El intermedio resultante se disolvió en diclorometano (20 ml), y se añadió isotiocianato de benzoílo (324 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice. El intermedio resultante se disolvió en metanol (20 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (varias gotas). La mezcla se calentó a reflujo durante seis horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), y se añadió DBU (1,00 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante ocho horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (770 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,45-1,48 (m, 1H), 2,14 (ddd, J = 4,8, 12,4, 26,0 Hz, 1H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

(3) Síntesis de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(4-bromotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

Se añadieron DMAP (847 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,51 g) a una disolución de (±)-(4aR*,8aS*)-8a-(4-bromotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina (770 mg) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,07 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,51 (m, 1H), 1,53 (s, 18H), 2,24 (ddd, J = 4,4, 12,4, 25,2 Hz, 1H), 2,33-2,38 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 3,56-3,63 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 4,4, 11,6 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

(4) Síntesis de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aR*)-8a-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,15 g), acetato de potasio (663 mg) y un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio-diclorometano (138 mg) a una disolución de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(4-bromotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (900 mg) en DMF (46,9 ml). Después de sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 80°C durante seis horas. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (790 mg).

ESI-MS m/z 581 [M⁺ +H]

(5) Síntesis de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aR*)-8a-(4-azidotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

Se añadieron azida sódica (177 mg) y acetato de cobre (II) (99,2 mg) a una disolución de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aR*)-8a-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (790 mg) en metanol (88 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después el exceso de metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución de cloruro de amonio al residuo, y la capa acuosa se con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (503 mg).

ESI-MS m/z 518 [M⁺ +H]

(6) Síntesis de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(4-aminotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

5 Se añadieron polvo de cinc (133 mg) y formiato de amonio (320 mg) a una disolución de (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aR*)-8a-(4-azidotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (503 mg) en metanol (76,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después el disolvente se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente o menor. Se añadió agua al residuo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (325 mg).

ESI-MS m/z 518 [M⁺ +Na]

(7) Síntesis de (+)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(4-aminotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

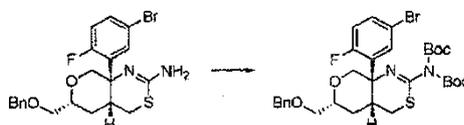
15 Se purificó (±)-N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(4-aminotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (32,5 mg) mediante CHIRALCEL™ OJ-H (fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.), y se recogió la fracción con un tiempo de retención de 14,9 a 23,5 minutos, para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (112 mg) a partir del material bruto (325 mg).

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,46-1,48 (m, 1H), 1,53 (s, 18H), 2,16-2,33 (m, 2H), 2,64 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,65 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 4,8, 11,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 20 de preparación

Síntesis de N,N-di(terc-butiloxicarbonil)-[(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-benciloximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

25 [Fórmula 45]



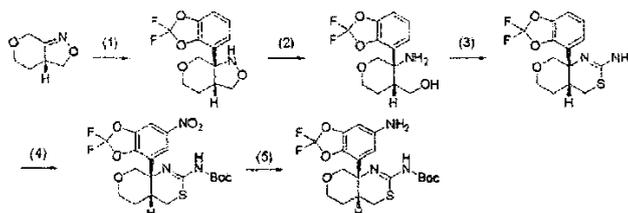
30 Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (113 mg) y DMAP (63,0 mg) a una disolución de (4aR,6R,8aS)-6-benciloximetil-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina obtenida mediante el método del Ejemplo 17-(3) de preparación (80,0 mg) en THF (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (95,0 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54-1,56 (m, 19H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,65-2,67 (m, 1H), 2,99-3,10 (m, 2H), 3,44 (dd, J = 4,4, 9,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 10,0, 16,8 Hz, 1H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,52-4,64 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 6H), 7,79 (dd, J = 2,4, 7,2 Hz, 1H).

35 Ejemplo 21 de preparación

Síntesis de (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(6-amino-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 46]



40 (1) Síntesis de (±)-[(3aR*,7aS*)-7a-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)hexahidropirano[3,4-c]isoxazol

5 Se añadió THF (2,0 ml) a una disolución de 4-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (1,96 g) en tolueno (20 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C , y se añadieron gota a gota, a la misma vez, una disolución de (\pm)-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c]isoxazol obtenido en el Ejemplo 1-(2) de preparación (500 mg) en tolueno-THF (10:1) (10 ml) y un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (990 μl). Después de agitar a la misma temperatura durante dos horas, se añadió una disolución de cloruro de amonio para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (873 mg).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,75-1,92 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 1H), 3,63-3,85 (m, 4H), 3,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,03-4,06 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H)

(2) Síntesis de (\pm)-[(3S*,4R*)-3-amino-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-tetrahidropiran-4-il]metanol

15 Se añadió polvo de cinc (2,01 g) a una disolución de (\pm)-(3aR*,7aS*)-7a-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-hexahidropirano[3,4-c]isoxazol (875 mg) en ácido acético (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hielo al residuo, seguido de neutralización con una disolución 5 N de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (661 mg).

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,62-1,66 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 2,4, 11,2 Hz, 2H), 3,56-3,68 (m, 2H), 4,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 4,4, 11,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H).

(3) Síntesis de (\pm)-(4aR*,8aS*)-8a-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

25 Se añadió isotiocianato de benzoilo (372 μl) a una disolución de (\pm)-[(3S*,4R*)-3-amino-3-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)tetrahidropiran-4-il]metanol (661 mg) en diclorometano (9,53 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice. El intermedio resultante se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (cinco gotas), y la mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió DBU (700 μl), seguido de calentamiento a reflujo durante cinco horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3 50 mg).

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,43-1,48 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 3,69 (ddd, J = 2,4, 11,6, 12,8 Hz, 1H), 3,79 (d, 11,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 5,2, 11,2 Hz, 1H) 6,99 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H).

(4) Síntesis de (\pm)-[(4aR*,8aS*)-8a-(2,2-difluoro-6-nitrobenzo[1,3]dioxol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

40 Se añadió ácido nítrico fumante (7,60 μl) a una disolución de (\pm)-(4aR*,8aS*)-8a-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina (50,0 mg) en TFA (1,0 ml) en un baño de hielo. Después, se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) gota a gota. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, la mezcla de reacción se vertió en hielo para terminar la reacción. La mezcla se neutralizó con hidróxido 5 N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un intermedio. El intermedio resultante se disolvió en THF (10 ml). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (66,8 mg) y trietilamina (64,5 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (130 mg) y trietilamina (1,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (62,0 mg).

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 1,55-1,59 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,63-2,66 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

ESI-MS m/z 496 [M^+ +Na]

55 (5) Síntesis de (\pm)-[(4aR*,8aS*)-8a-(6-amino-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

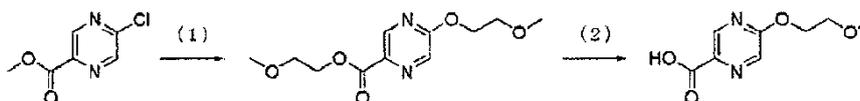
Se añadieron polvo de hierro (7,09 mg) y una disolución saturada de cloruro de amonio (1,0 ml) a una disolución de (\pm)-[(4aR*,8aS*)-8a-(2,2-difluoro-6-nitrobenzo[1,3]dioxol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (60,0 mg) en etanol (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (50,0 mg).

ESI-MS m/z 444 [M⁺ +H]

Ejemplo 22 de preparación

Síntesis de ácido 5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxílico

10 [Fórmula 47]



(1) Síntesis de 5-(2-metoxietoxi)-pirazin-2-carboxilato de 2-metoxietilo

15 Se añadió hidruro de sodio al 60% (27,8 mg) a una disolución de 2-metoxietanol (50,2 μ l) en DMF (1 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (100 mg) en DMF (1 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, seguido de agitación durante una hora y 50 minutos. Se añadieron ácido acético (50,0 μ l) y agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (19,7 mg).

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,24 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 4H), 4,53-4,61 (m, 4H), 8,34-8,38 (m, 1H), 8,86-8,90 (m, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxílico

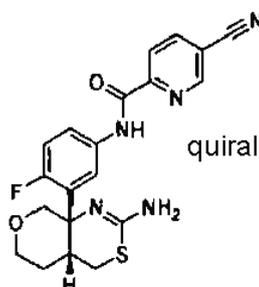
25 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (14,8 mg) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (19,7 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo, y la capa acuosa se separó. Se añadió ácido clorhídrico 5 M a la capa acuosa, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (13,2 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,45 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 4,60-4,64 (m, 2H), 8,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

Ejemplo 1

30 Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 48]



35 Se añadió cloruro de oxalilo (140 μ l) a una suspensión de ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (50 mg) en diclorometano (2 ml) bajo enfriamiento con hielo. Se añadió tetrahidrofurano (4 ml) posteriormente a la misma temperatura, y el sólido se disolvió completamente. Después de confirmar que se había terminado la espumación, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió tetrahidrofurano (5 ml) al residuo para obtener una disolución de cloruro de ácido. La disolución de cloruro de ácido preparada anteriormente (788 μ l) se añadió a una disolución de (-)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (14,5 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo. Tras añadir piridina (500 μ l) a la misma

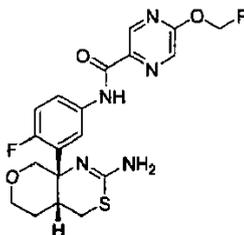
temperatura, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. Tras terminar la reacción, se añadió una disolución de bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto amídico. El compuesto amídico resultante se disolvió en diclorometano (4 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y después se añadió hielo. La capa acuosa se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (8,0 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (ddd, J = 2,0, 4,0, 13,6 Hz, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 4,0, 7,2, 11,6 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 11,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J = 2,8, 4,4, 9,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H).

15 Ejemplo 2

Síntesis de N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 49]



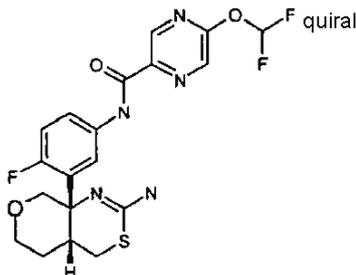
20 El compuesto obtenido en el Ejemplo 2 de preparación (19,0 mg), N,N-diisopropiletilamina (41,1 μl) y PyBOP (102 mg) se añadieron a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 de preparación (30,0 mg) en diclorometano (857 μl). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un compuesto amídico. El compuesto amídico resultante se disolvió en diclorometano (643 μl), y se añadió ácido trifluoroacético (214 μl). La disolución de la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una hora, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (15,4 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,41-1,48 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 2,89-2,98 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 12,2, 5,0 Hz, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 2H), 6,08-6,10 (m, 1H), 6,21-6,23 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H), 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,47 (s a, 1H).

Ejemplo 3

35 Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 50]



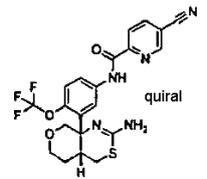
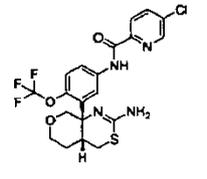
El compuesto del título (14,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 de preparación (18,0 mg) y ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico (24,9 mg) según el método del Ejemplo 2.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,46-1,49 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 1H), 2,98-3,04 (m, 2H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,51 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,50 (s, 1H)

Ejemplos 4 a 5

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 4 a 5 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando el compuesto del Ejemplo 5-(9) de preparación y los ácidos carboxílicos correspondientes, como se muestra en la siguiente Tabla 1.

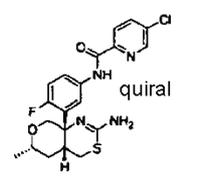
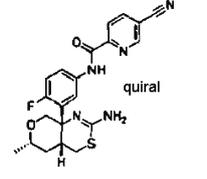
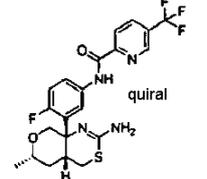
[Tabla 1]

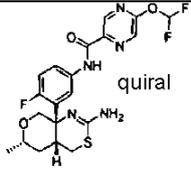
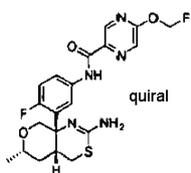
| | | |
|-----------|--|--|
| Ejemplo 4 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-trifluorometoxifenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida |
| | | ESI-MS m/z 478 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 5 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((8S*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-trifluorometoxifenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida |
| | | ESI-MS m/z 487 [M ⁺ +H] |

Ejemplos 6 a 10

- 10 Los compuestos de los Ejemplos 6 a 10 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando el compuesto del Ejemplo 6-(12) de preparación y los ácidos carboxílicos correspondientes, como se muestra en la siguiente Tabla 2.

[Tabla 2]

| | | |
|-----------|---|--|
| Ejemplo 6 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida |
| | | ESI-MS m/z 435 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 7 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida |
| | | ESI-MS m/z 426 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 8 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida |
| | | ESI-MS m/z 469 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 9 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida |

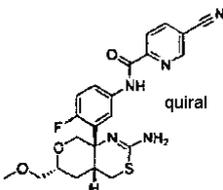
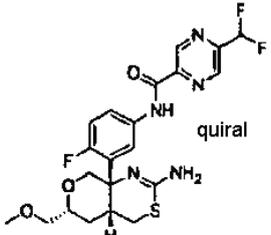
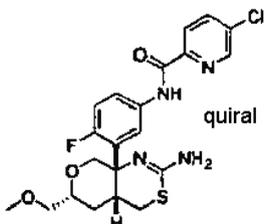
| | | |
|------------|---|--|
| |  quiral | ESI-MS m/z 468 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 10 | Estructura química  quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida ESI-MS m/z 450 [M ⁺ +H] |

Ejemplos 11 a 15

Los compuestos de los Ejemplos 11 a 15 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando el compuesto del Ejemplo 7-(12) de preparación y los ácidos carboxílicos correspondientes, como se muestra en la siguiente Tabla 3.

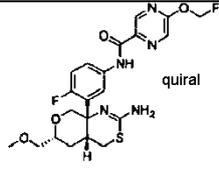
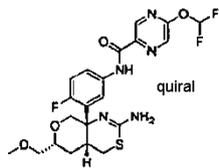
5

[Tabla 3-1]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 11 | Estructura química  quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.45-1.53 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.94-3.07 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.43-3.57 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.97-8.06 (m, 1H), 8.16-8.23 (m, 1H), 8.37-8.44 (m, 1H), 8.86-8.91 (m, 1H), 9.80 (s a, 1H). ESI-MS m/z 456 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 12 | Estructura química  quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.45-1.54 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.94-3.07 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.82-3.92 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 6.79 (t, J=54.6Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.88-8.93 (m, 1H), 9.47-9.52 (m, 1H), 9.60 (s a, 1H). ESI-MS m/z 482 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 13 | Estructura química  quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 465 [M ⁺ +H] |

[Tabla 3-2]

| | | |
|------------|--------------------|--|
| Ejemplo 14 | Estructura química | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida |
|------------|--------------------|--|

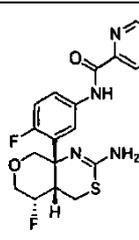
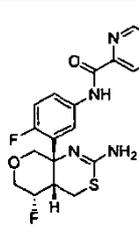
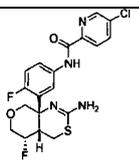
| | | |
|------------|---|--|
| |  | ESI-MS m/z 480 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 15 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida ESI-MS m/z 498 [M ⁺ +H] |

Ejemplos 16 a 30

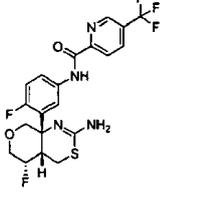
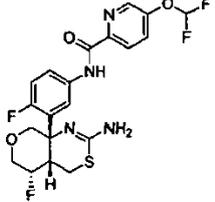
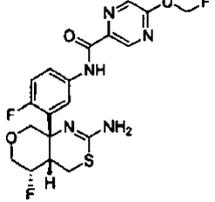
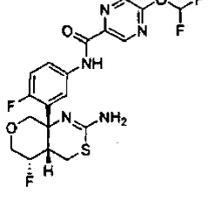
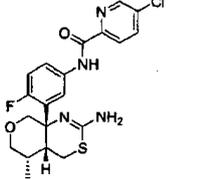
Los compuestos de los Ejemplos 16 a 30 se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios anilínicos correspondientes en los Ejemplos de Preparación, como se muestra en la siguiente Tabla 4.

5

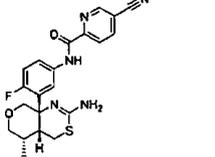
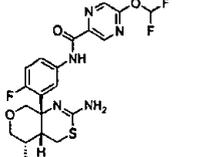
[Tabla 4-1]

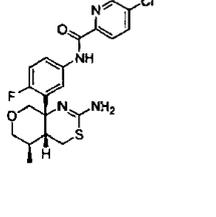
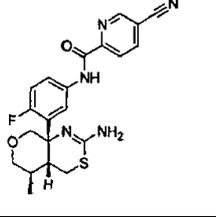
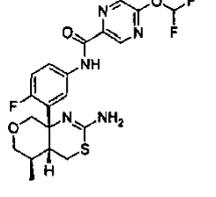
| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 16 |  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2.87 (dd, J=4.0, 12.4Hz, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.17 (dd, J=2.8, 12.8Hz, 1H), 3.53 (ddd, J=4.8, 10.4, 10.4Hz, 1H), 3.74 (dd, J=2.4, 11.2Hz, 1H), 4.08 (dd, J=2.0, 11.2Hz, 1H), 4.26 (dd, J=5.6, 10.4Hz, 1H), 4.18-5.01 (m, 1H), 7.11 (dd, J=8.8,11.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=2.8, 4.0, 8.4Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H), 8.41 (dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H), 8.88 (dd, J=0.8, 2.0Hz, 1H), 9.81 (s, 1H). ESI-MS m/z 430 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 17 |  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2.87 (dd, J=4.0, 12.8Hz, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.17 (dd, J=3.2, 12.8Hz, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H) 3.74 (dd, J=2.4, 10.8Hz, 1H), 4.08 (dd, J=2.0, 10.8Hz, 1H), 4.27 (dd, J=5.6, 10.4Hz, 1H), 4.80-5.00 (m, 1H), 6.80 (t, J=54.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8,11.6Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2.4, 6.4Hz, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.62 (s, 1H). ESI-MS m/z 456 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 18 |  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 439 [M ⁺ +H] |

[Tabla 4-2]

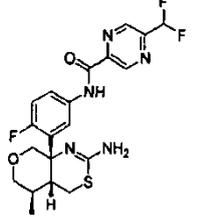
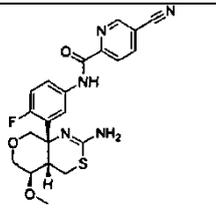
| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 19 |  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 473 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 20 |  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 471 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 21 |  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 454 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 22 |  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 472 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 23 |  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 435 [M⁺+H]</p> |

[Tabla 4-3]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 24 |  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 426 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 25 |  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 468 [M⁺+H]</p> |

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 26 |  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 435 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 27 |  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 426 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 28 |  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida ESI-MS m/z 468 [M ⁺ +H] |

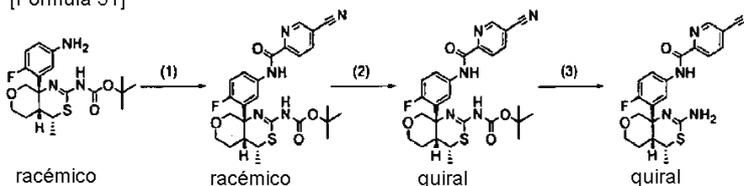
[Tabla 4-4]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 29 |  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ESI-MS m/z 452 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 30 |  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aS*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 442 [M ⁺ +H] |

Ejemplo 31

- 5 Síntesis de N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 51]



(1) Síntesis de (±)-((2R*,4aR*,8aS*)-8a-{5-[(5-cianopiridin-2-carbonil)-amino]-2-fluorofenil}-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il)-carbamato de terc-butilo

- 10 Se añadió PyBOP (357 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 11-(10) de preparación (100 mg), el compuesto obtenido en el Ejemplo 3-(2) de preparación (56 mg) y N,N-diisopropiletilamina (143 µl) en diclorometano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La disolución de la reacción

se cargó directamente a un gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (100 mg).

ESI-MS; m/z 526 [M⁺+H].

- 5 (2) Síntesis de (±)-((2R*,4aR*,8aS*)-8a-{5-[(5-cianopiridin-2-carbonil-amino)-2-fluorofenil]-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo 31-(1) se purificó mediante CHIRALPAK™ IB (fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 10 ml/min.), y se recogió la fracción con un tiempo de retención de 23,4 a 26,7 minutos para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (20 mg; >99% ee) a partir del material bruto (100 mg).

- 10 ESI-MS; m/z 526 [M⁺+H].

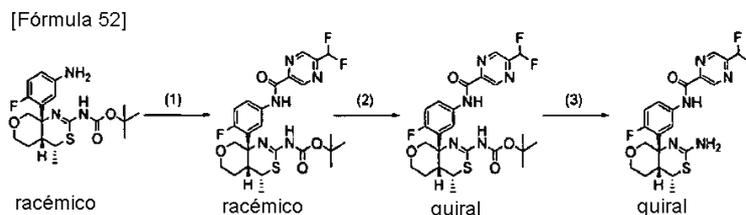
- (3) Síntesis de N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

- 15 Se añadió TFA (1 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 31-(2) (20 mg) en cloroformo (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La disolución de la reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. Se añadió cloroformo a la mezcla, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (14 mg).

ESI-MS; m/z 426 [M⁺+H].

Ejemplo 32

- 20 Síntesis de N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida



- (1) Síntesis de (±)-((2R*,4aR*,8aS*)-8a-{5-[(5-difluorometilpirazin-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-aza-naftalen-2-il)-carbamato de terc-butilo

- 25 El compuesto del título (132 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 11-(10) de preparación (100 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 12-(5) de preparación (56 mg) según el Ejemplo 31-(1).

ESI-MS; m/z 552 [M⁺+H].

- (2) Síntesis de (+)-((2R*,4aR*,8aS*)-8a-{5-[(5-difluorometilpirazin-2-carbonil)-amino]-2-fluoro-fenil}-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il)-carbamato de terc-butilo

- 30 El compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(1) se purificó mediante CHIRALPAK™ IA (fase móvil: etanol, caudal: 10 ml/min.), y se recogió la fracción con un tiempo de retención de 10,8 a 13,5 minutos para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (52 mg; >99% ee) a partir del material bruto (130 mg).

ESI-MS; m/z 552 [M⁺+H].

- 35 (3) Síntesis de N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

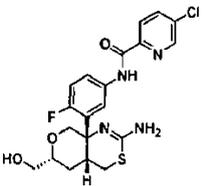
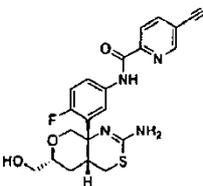
- 40 Se añadió TFA (1 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 32-(2) (52 mg) en cloroformo (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La disolución de la reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. Se añadió cloroformo a la mezcla, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (42 mg).

ESI-MS; m/z 452 [M⁺+H].

Ejemplos 33 a 34

Los compuestos de los Ejemplos 33 a 34 se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios anilínicos correspondientes en los Ejemplos de Preparación, como se muestra en la siguiente Tabla 5.

[Tabla 5]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 33 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 451 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 34 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 442 [M ⁺ +H] |

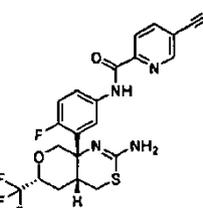
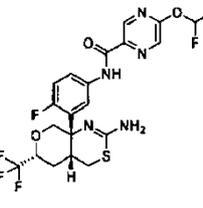
5

Ejemplos 35 a 43

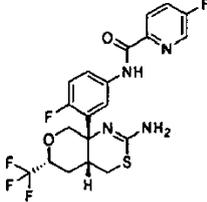
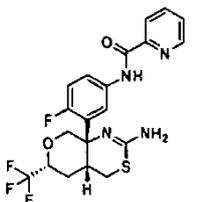
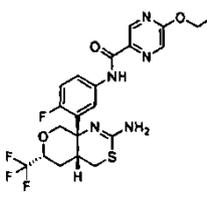
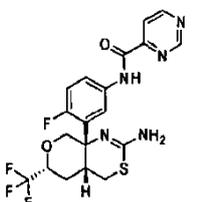
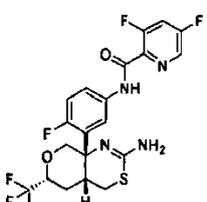
Los compuestos de los Ejemplos 35 a 43 se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios anilínicos correspondientes en los Ejemplos de Preparación, como se muestra en la siguiente Tabla 6.

10

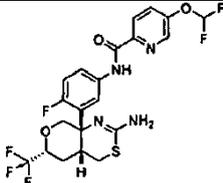
[Tabla 6-1]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 35 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.69-1.73 (m, 1H), 2.12 (ddd, J=2.4, 12.4, 24.8Hz, 1H), 2.67 (dd, J=2.4, 12.4Hz, 1H), 2.99-3.07 (m, 2H), 3.95 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.18 (d, J=2.0, 11.2Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.8, 11.6Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.8, 6.4Hz, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.21 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.81 (s, 1H). |
| Ejemplo 36 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.69-1.73 (m, 1H), 2.13 (ddd, J=2.4, 12.0, 24.8Hz, 1H), 2.67 (dd, J=2.4, 12.0Hz, 1H), 2.98-3.07 (m, 2H), 3.98 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.17 (dd, J=2.0, 12.8Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 11.6Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H), 7.51 (t, J=71.2Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.27 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.01 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.37 (s, 1H). |

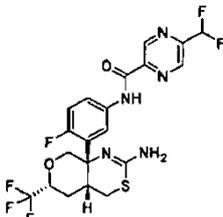
[Tabla 6-2]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 37 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 473 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 38 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-piridin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 455 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 39 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 504 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 40 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-pirimidin-4-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 456 [M⁺+H]</p> |
| Ejemplo 41 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 491 [M⁺+H]</p> |

[Tabla 6-3]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 42 | Estructura química | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida |
| |  | ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.68-1.73 (m, 1H), 2.13 (ddd, J=2.8, 12.4, 25.2Hz, 1H), 2.66 (dd, J=2.8, 12.4Hz, 1H), 2.98-3.03 (m, 1H), 3.06 (dd, J=4.4, 12.4Hz, 1H), 3.97 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 4.18 (dd, J=2.0, 10.8Hz, 1H), 6.65 (t, J=71.6Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.8, 7.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.75 (s, 1H). |

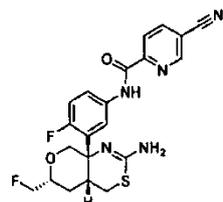
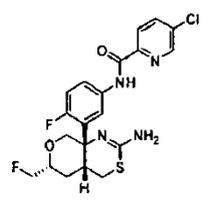
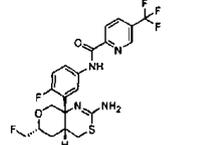
[Tabla 6-4]

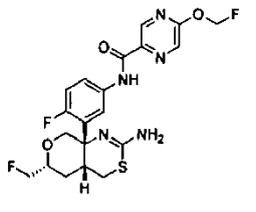
| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 43 | Estructura química | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida |
| |  | ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.69-1.74 (m, 1H), 2.12 (ddd, J=2.4, 12.0, 24.8Hz, 1H), 2.68 (dd, J=2.8, 12.4Hz, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.95 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 3.18 (dd, J=2.0, 10.8Hz, 1H), 6.80 (t, J=54.4Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.41 (dd, J=2.8, 7.2Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.91 (d, J=0.8Hz, 1H), 9.51 (t, J=0.8Hz, 1H), 9.60 (s, 1H). |

5 Ejemplos 44 a 48

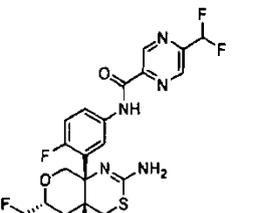
Los compuestos de los Ejemplos 44 a 48 se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios anilínicos correspondientes en los Ejemplos de Preparación, como se muestra en la siguiente Tabla 7.

[Tabla 7-1]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 44 | Estructura química | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida |
| |  | ESI-MS m/z 444 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 45 | Estructura química | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida |
| |  | ESI-MS m/z 453 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 46 | Estructura química | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida |
| |  | ESI-MS m/z 487 [M ⁺ +H] |

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 47 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida</p> <p>¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.49-1.54 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 2.63 (dd, J=2.4, 12.4Hz, 1H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.90 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.16 (dd, J=1.6, 11.2Hz, 1H), 4.35-4.58 (m, 2H), 6.09 (dd, J=2.0, 3.6Hz, 1H), 6.21 (dd, J=2.0, 4.0Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.35 (dd, J=2.4, 6.4Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.27 (d, J=0.8Hz, 1H), 9.06 (t, J=0.8Hz, 1H), 9.45 (s, 1H).</p> |
|------------|---|--|

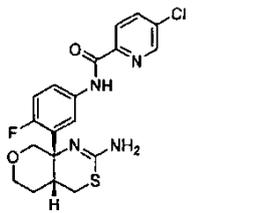
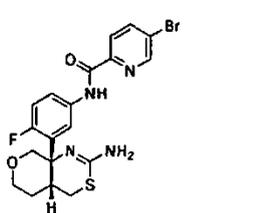
[Tabla 7-2]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 48 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida</p> <p>¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.49-1.54 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 2.65 (dd, J=2.8, 12.4Hz, 1H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.89 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.17 (dd, J=2.0, 10.8Hz, 1H), 3.45-4.59 (m, 2H), 6.76 (t, J=54.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.8, 6.4Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.91 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.51 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).</p> |
|------------|---|---|

Ejemplos 49 a 58

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 49 a 58 se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios anilínicos correspondientes en los Ejemplos de Preparación, como se muestra en la siguiente Tabla 8.

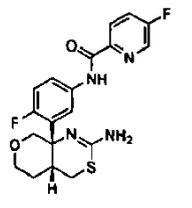
[Tabla 8-1]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 49 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida</p> <p>¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.45 (dd, J=2.0, 13.6Hz, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.63 (dd, J=2.8, 12.4Hz, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 3.02 (dd, J=4.4, 12.8Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.80 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.8, 11.6Hz, 1H), 7.37 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).</p> |
| Ejemplo 50 | <p>Estructura química</p>  | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida</p> <p>¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.45 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.65 (dd, J=2.4, 12.4Hz, 1H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.03 (dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 3.69 (t, J=12.0Hz, 1H), 3.79 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.05-4.14 (m, 2H), 7.07 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 2H), 8.16 (d, J=8.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).</p> |

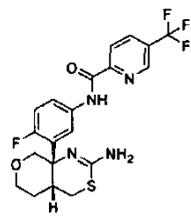
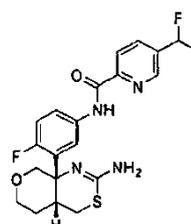
[Tabla 8-2]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 51 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.45 (dt, J=2.0, 13.6Hz, 1H). 2.05-2.19 (m, 1H). 2.64 (dd, J=3.2, 12.4Hz, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.02 (dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.78 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 8.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.56 (s, 1H). |
| Ejemplo 52 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.43-1.47 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.64 (dd, J=3.2, 12.4Hz, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.01 (dd, J=4.4, 12.4Hz, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.76 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.03-4.11 (m, 2H), 7.07 (dd, J=9.2, 12.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.68 (s, 1H). |

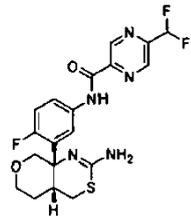
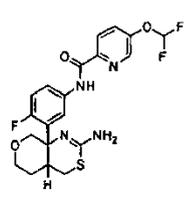
[Tabla 8-3]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 53 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.43-1.47 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.63 (dd, J=2.8, 12.0Hz, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.02 (dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.79 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.8, 11.6Hz, 1H), 7.3 (dd, J=2.4, 6.4Hz, 1H), 7.59 (dt, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.31 (dd, J=4.4, 8.4Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.8Hz, 1H), 9.76 (s, 1H). |
| Ejemplo 54 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dibromopiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 545 [M ⁺ +H] |

[Tabla 8-4]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 55 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.43-1.47 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.65 (dd, J=3.2, 12.4Hz, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.03 (dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.79 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 7.08 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.39 (dd, J=2.8, 6.4Hz, 1H), 8.00-8.04 (m, 1H), 8.16 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 8.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.88 (t, J=0.8Hz, 1H), 9.89 (s, 1H). |
| Ejemplo 56 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.43-1.47 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 1H), 2.64 (dd, J=2.8, 12.0Hz, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.02 (dd, J=8.0, 12.4Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.81 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.81 (t, J=55.6Hz, 1H), 7.05 (dd, J=9.2, 12.0Hz, 1H), 8.40 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.90 (s, 1H). |

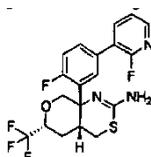
[Tabla 8-5]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 57 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.44-1.48 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.65 (dd, J=2.8, 12.0Hz, 1H), 2.93-3.04 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.80 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 6.79 (t, J=54.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.8, 6.4Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.90 (d, J=0.8Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.60 (s, 1H). |
| Ejemplo 58 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.43-1.47 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.63 (dd, J=2.8, 12.0Hz, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.03 (dd, J=4.0, 12.4Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 8.79 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 2H), 6.65 (t, J=72.0Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.36 (dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H), 7.66 (dd, J=3.2, 8.8Hz, 1H), 8.00-8.04 (m, 1H), 8.31 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.80 (s, 1H). |

5 Ejemplo 59

Síntesis de (±)-(4aR*,6R*,8aS*)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

[Fórmula 53]



- 10 Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (63,9 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (26,2 mg) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (453 μl) a una disolución de (±)-N,N-di(terc-butiloxycarbonil)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (138 mg) en DMF (9,9 ml),

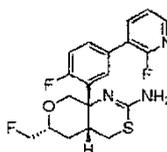
y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 85°C durante siete horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron diclorometano (4,0 ml) y TFA (1,0 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Cuando la reacción se terminó, la disolución de la reacción se diluyó con diclorometano, y se añadió hielo, seguido de neutralización con una disolución de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. El sólido blanco resultante se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (14,0 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,68-1,72 (m, 1H), 2,12 (ddd, J = 2,8, 12,0, 24,8 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 2,4, 12,4 Hz, 1H), 2,99-3,08 (m, 2H), 3,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 2,0, 11,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,83 (ddd, J = 1,6, 7,2, 9,2 Hz, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H).

Ejemplo 60

Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

[Fórmula 54]



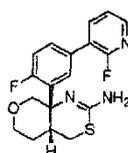
Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (51,1 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (19,1 mg) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (363 μl) a una disolución de N,N-di(terc-butiloxycarbonil)-[(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (95 mg) en DMF (6,79 ml). Después de sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 85°C durante dos horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice. El intermedio resultante se disolvió en diclorometano (4,0 ml). Se añadió TFA (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de neutralización con una disolución de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (59,0 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,48-1,53 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,63-2,66 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 2H), 3,89 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 4,35-4,58 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H).

Ejemplo 61

Síntesis de (±)-(4aR*,8aS*)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

[Fórmula 55]



Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (25,6 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (10,5 mg) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (182 μl) a una disolución de (±)-N-benzoil-N-(terc-butiloxycarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (50 mg) en DMF (5,0 ml). Después de sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 90°C durante seis horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (12,7 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43-1,47 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 3,69 (dt, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,07-4,13 (m, 2H), 4,60 (s a, 2H), 7,14 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,81-7,86 (m, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H).

5 Ejemplos 62 a 63

Los compuestos de los Ejemplos 62 a 63 se sintetizaron según el Ejemplo 61 usando los ácidos borónicos correspondientes, como se muestra en la siguiente Tabla 9.

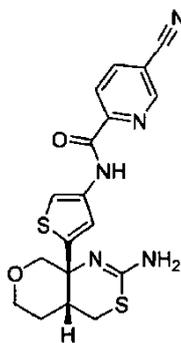
[Tabla 9]

| | | |
|------------|--|---|
| Ejemplo 62 | Estructura química  | Nombre de compuesto: (±)-(4aR*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina ESI-MS m/z 345 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 63 | Estructura química  | Nombre de compuesto: (±)-(4aR*,8aS*)-8a-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina ESI-MS m/z 378 [M ⁺ +H] |

10 Ejemplo 64

Síntesis de N-[5-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)tiofen-3-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 56]

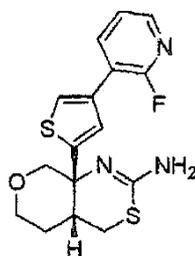


- 15 Se añadieron secuencialmente ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (19,0 mg), diisopropiletilamina (50,7 μl) y PyBOP (83,5 mg) a una disolución de (+)-N,N-di(terc-butiloxycarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(4-aminotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (50 mg) en diclorometano (5,0 ml) en un baño de hielo. La mezcla se devolvió a la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. El intermedio resultante se disolvió en diclorometano (4,0 ml), y se añadió TFA (1,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro horas, se añadió hielo para terminar la reacción. La mezcla se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio, y la capa acuosa se neutralizó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (33,9 mg).
- 20
- 25 ESI-MS m/z 400 [M⁺+H]

Ejemplo 65

Síntesis de (±)-(4aR*,8aR*)-8a-[4-(2-fluoropiridin-3-il)-tiofen-2-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

[Fórmula 57]



5

Se añadieron secuencialmente ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (26,9 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (11,0 mg) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (191 μ l) a una disolución de (±)-N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-[(4aR*,8aS*)-8a-(4-bromotiofen-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina obtenida en el Ejemplo 19-(3) de preparación (51,0 mg) en DMF (2,0 ml). Después de sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 80°C durante cinco horas. La disolución de la reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un intermedio. El intermedio resultante se disolvió en diclorometano (5,0 ml). Se añadió TFA (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió hielo a la mezcla, seguido de neutralización con una disolución de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (22,0 mg).

10

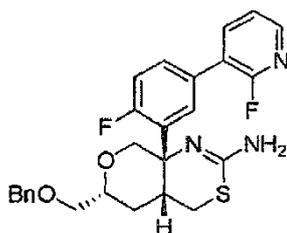
15

ESI-MS m/z 350 [M⁺+H]

Ejemplo 66

Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-benciloximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

[Fórmula 58]



Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (44,0 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (18,0 mg) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (312 μ l) a una disolución de N,N-di-(terc-butiloxycarbonil)-[(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-benciloximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina (95 mg) en DMF (6,79 ml). Después de sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 85°C durante siete horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice. El intermedio resultante se disolvió en diclorometano (4,0 ml). Se añadió TFA (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de neutralización con una disolución de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (23,0 mg).

25

30

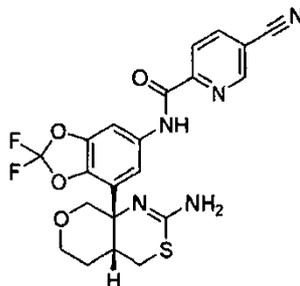
35

ESI-MS m/z 482 [M⁺+H]

Ejemplo 67

Síntesis de (\pm)-N-[7-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 59]



- 5 Se añadieron ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (4,0 mg), diisopropiletamina (11,5 μ l) y PyBOP (17,6 mg) a una disolución de (\pm)-[7-((4aR*,8aS*)-8a-(6-amino-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (10 mg) en diclorometano (2,0 ml) en un baño de hielo. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-pTLC para obtener un intermedio. El intermedio resultante se disolvió en diclorometano (3,0 ml), y se añadió TFA (1,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro horas, la disolución de la reacción se diluyó con agua y se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante NH-pTLC para obtener el compuesto del título.

- 15 1 H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,51-1,53 (m, 1H), 2,15 (ddd, J = 5,2, 13,2, 26,0 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,07 (dd, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,92 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 9,94 (s a, 1H).

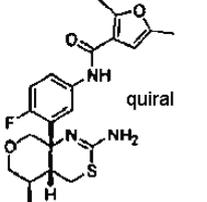
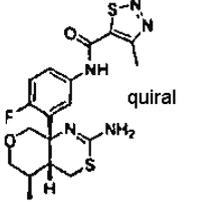
Ejemplos 68 a 73

- 20 Los compuestos de los Ejemplos 68 a 73 se sintetizaron según el Ejemplo 2 usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios anilínicos correspondientes en los Ejemplos de Preparación, como se muestra en la siguiente Tabla 10.

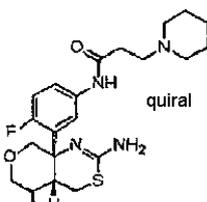
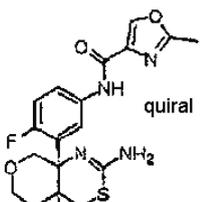
[Tabla 10-1]

| | | |
|------------|----------------------------------|--|
| Ejemplo 68 | Estructura química quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-(2-metoxietoxi)-pirazin-2-carboxamida 1 H-RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.50 (m, 1H), 2.01-2.21 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 3H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.55-4.65 (m, 2H), 7.02-7.11 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.98-8.06 (m, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.96-9.01 (m, 1H), 9.46 (s a, 1H). ESI-MS m/z 462 [M^+ +H] |
| Ejemplo 69 | Estructura química quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metiltiazol-4-carboxamida 1 H-RMN (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.39-1.50 (m, 1H), 2.06-2.21 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.17 (s a, 1H). ESI-MS m/z 407 [M^+ +H] |

[Tabla 10-2]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 70 | Estructura química  quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*, 5R*, 8aS*)) Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2,5-dimetilfuran-3-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.93-2.96 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 6.21 (s a, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H). ESI-MS m/z 418 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 71 | Estructura química  quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida ¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 0.91 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.91 (s a, 1H). ESI-MS m/z 422 [M ⁺ +H] |

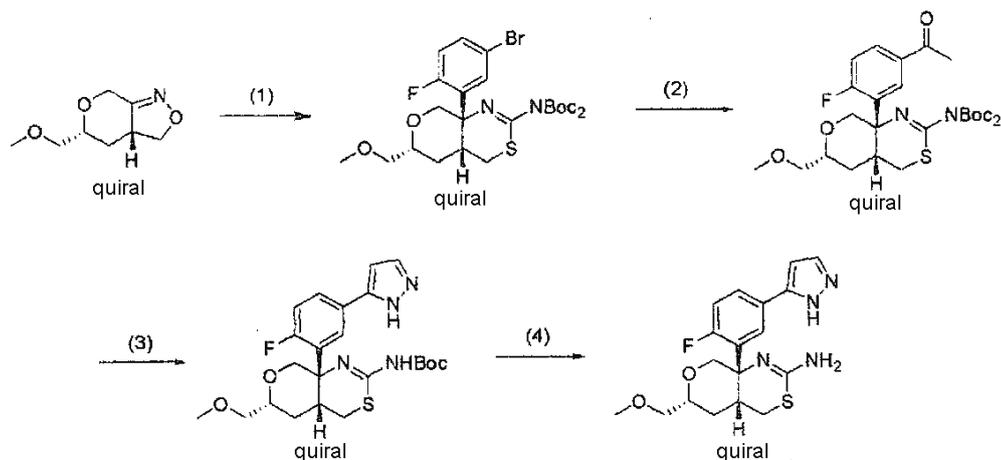
[Tabla 10-3]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 72 | Estructura química  quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6-tetrahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3-piperidin-1-ilpropionamida ¹ H-RMN(400MHz, CDCl ₃)δ(ppm):0.92(d,J=6 8Hz,3H), 1.56-1.86(m,6H),2.10-2.23(m, 1H), 2.42-2.73(m, 9H),2.84-2.96(m,2H),3.24-3.36(m,1H),3.83-4.01(m,2H),4.06-4.13(m,1H),6.9 6-7.12 (m,2H),7.90-8.01(m,1H), 11.5(s a, 1H). ESI-MS m/z 435[M ⁺ +H] |
| Ejemplo 73 | Estructura química  quiral | Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6-tetrahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metiloxazol-4-carboxa mide ¹ H-RMN(400MHz, CDCl ₃)δ(ppm):0.91(d, J=6. 8Hz,3H),2.11-2.27(m, 1H),2.42-2.50(m, 1H),2.5 0-2.57(m,3H),2.80-2.94 (m,2H),3.23-3.34(m,1 H),3.72-3.81(m,1H),3.89-3.97(m,1H),4.05-4.1 2(m,1H),6.99-7.08(m,1H),7.25-7.32(m,1H),7.8 9-7.96(m,1H),8.14-8.19(m,1H),8.65(s a, 1H). ESI-MS m/z 405[M ⁺ +H] |

5 **Ejemplo 74**

Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2H-pirazol-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 60]



(1) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo

- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7-(4) de preparación según el Ejemplo 16 (1)-(3) de preparación.

ESI-MS; m/z 611 [M⁺+Na].

(2) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(5-acetil-2-fluorofenil)-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo

- 10 El compuesto obtenido en el Ejemplo 74-(1) (2,73 g) se disolvió en 1,4-dioxano (40 ml), se añadieron secuencialmente 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (2,42 ml), fluoruro de cesio (1,55 g) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio (118 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C. Después de 1,5 horas, la disolución de la reacción se dejó enfriar. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y KHSO₄ 1 N al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con KHSO₄ 1 N, con una disolución de bicarbonato de sodio y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener [(4aR,6R,8aS)-8a-[5-(1-etoxivinil)-2-fluorofenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo (1,91 g). Se disolvieron 1,5 g de 1,91 g del compuesto resultante en THF (10 ml). Después, se añadió ácido clorhídrico 2 N (3,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la mezcla se lavó secuencialmente con una disolución de bicarbonato de sodio y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,2 g).

- 25 ESI-MS; m/z 575 [M⁺+Na].

(3) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2H-pirazol-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato.

- 30 El compuesto obtenido en el Ejemplo 74-(2) (207 mg) se disolvió en acetal dimetílico de N,N-dimetilformamida (2,3 ml), y después la disolución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110°C. Después de alrededor de 14 horas, la disolución de la reacción se dejó enfriar y después se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (3 ml) al residuo, y se añadió después hidrato de hidrazina (78 μl), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de alrededor de tres días, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (38 mg).

- 35 ESI-MS; m/z 477 [M⁺+1].

(4) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2H-pirazol-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

- 40 El compuesto obtenido en el Ejemplo 74-(3) (38 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadió después ácido trifluoroacético (0,4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de tres horas, la disolución de la

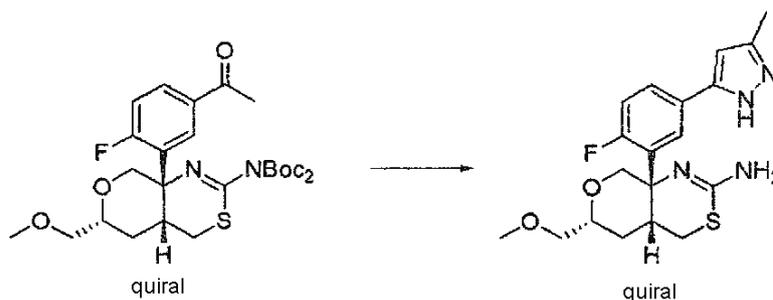
reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (18 mg).

5 ESI-MS; m/z 377 $[M^+ + 1]$

Ejemplo 75

Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2H-pirazol-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 61]



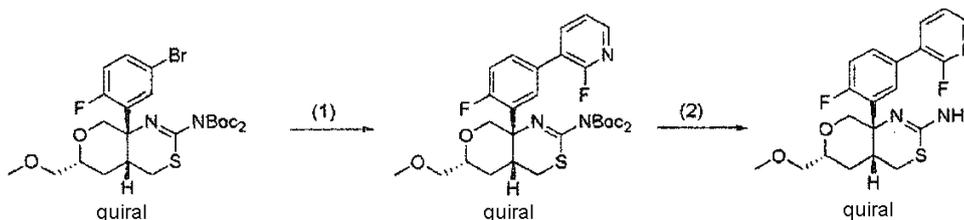
10 El compuesto del título se sintetizó según el Ejemplo 74 usando acetal dimetílico de N,N-dimetilacetamida en lugar de acetal dimetílico de N,N-dimetilformamida.

ESI-MS; m/z 391 $[M^+ + 1]$.

Ejemplo 76

15 Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 62]



(1) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo

20 El compuesto obtenido en el Ejemplo 74-(1) (1,33 g) se disolvió en THF (28 ml). Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (955 mg), fluoruro de potasio (558 mg), Pd2DBA3 (200 mg) y Pd(t-Bu3P)2 (220 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente toda la noche. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de gel de sílice NH. El filtrado se lavó adicionalmente con una mezcla de acetato de etilo:heptano = 4:1. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (547 mg).

25 ESI-MS; m/z 628 $[M^+ + Na]$.

(2) Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

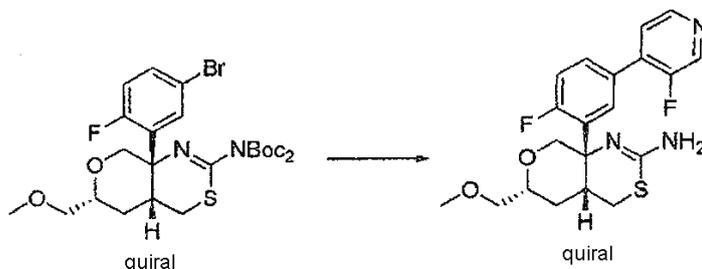
30 El compuesto obtenido en el Ejemplo 76-(1) (67 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), y después se añadió TFA (0,5 ml). Después de dos horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo, una disolución 1 N de hidróxido de sodio y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (30 mg).

ESI-MS; m/z 406 [M⁺+1].

Ejemplo 77

Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(3-fluoropiridin-4-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 63]



5

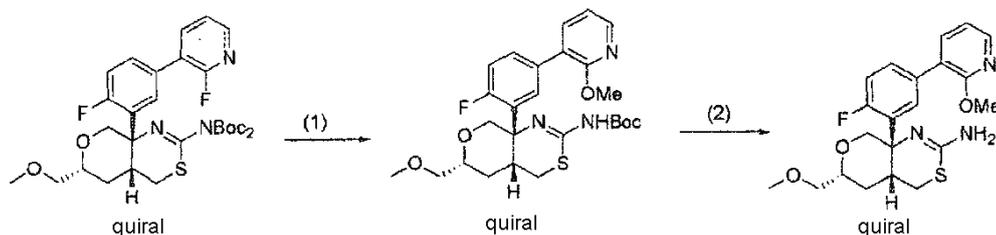
El compuesto del título se sintetizó según el Ejemplo 76.

ESI-MS; m/z 406 [M⁺+1].

Ejemplo 78

10 Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 64]



(1) Síntesis de {(4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il}carbamato de t-butilo

15 Se añadieron metanol (1 ml) y una disolución de metóxido de sodio al 28%-metanol (1 ml) al compuesto sintetizado en el Ejemplo 76-(1) (164 mg), seguido de agitación a 50°C. Después de tres horas y 30 minutos, la disolución de la reacción se dejó enfriar. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de amonio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (114 mg).

20

ESI-MS; m/z 540 [M⁺+Na].

(2) Síntesis de {(4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

25 El compuesto obtenido en el Ejemplo 78-(1) (114 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml), y después se añadió TFA (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de tres horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (61 mg).

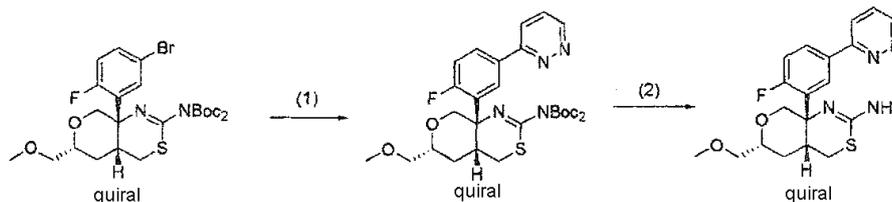
30

ESI-MS; m/z 418 [M⁺+1].

Ejemplo 79

Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-piridazin-3-ilfenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

[Fórmula 65]



(1) Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluoro-5-piridazin-3-ilfenil)-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo

5 El compuesto sintetizado en el Ejemplo 76-(1) (229 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadieron secuencialmente 3-(tributylestannil)piridazina (215 mg), fluoruro de cesio (130 mg) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (10 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C. Después de dos horas, la disolución de la reacción se dejó enfriar. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (116 mg).

10 ESI-MS; m/z 611 $[M^+ + Na]$.

(2) Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-piridazin-3-ilfenil]-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]amina

15 El compuesto obtenido en el Ejemplo 79-(1) (116 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml), y después se añadió TFA (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de tres horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente secante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (48 mg).

ESI-MS; m/z 389 $[M^+ + 1]$.

20 Ejemplo 80

El siguiente compuesto, como se muestra en la siguiente Tabla 11, se sintetizó según el Ejemplo 2 usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

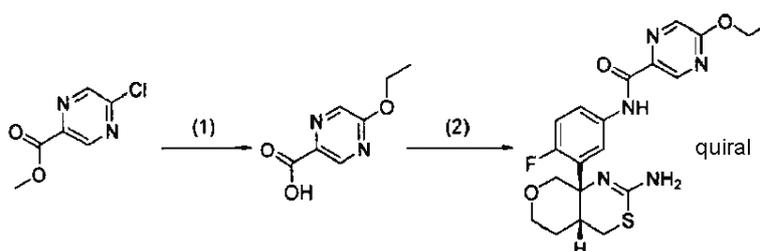
[Tabla 11]

| | | |
|------------|--|--|
| Ejemplo 80 | | <p>Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-aza-naftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpiridin-2-carboxamida</p> <p>ESI-MS m/z 505 $[M^+ + H]$</p> |
|------------|--|--|

25 Ejemplo 81

Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-etoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 66]



(1) Síntesis de ácido 5-etoxipirazin-2-carboxílico

5 Una disolución 5 N de hidróxido de sodio (2 ml) se añadió a una disolución de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (150 mg) en etanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado. Se añadieron salmuera y acetato de etilo a la mezcla, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró para obtener el compuesto del título (135 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,51 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

10 (2) Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-etoxipirazin-2-carboxamida

El compuesto del título (30 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 1-(9) de preparación (30 mg), y el compuesto obtenido en el Ejemplo 81-(1) (16,9 mg) según el Ejemplo (2).

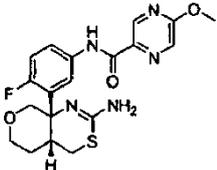
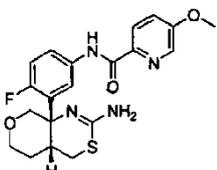
ESI-MS; m/z 432 [$\text{M}^+\text{+H}$]

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-1,46 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 4,0, 7,6, 11,6 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,78 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,04-4,11 (m, 2H), 4,49 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,99-8,03 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

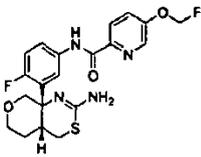
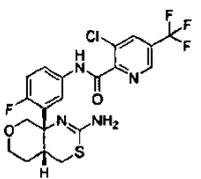
Ejemplos 82 a 87

20 Los compuestos de los Ejemplos 82 a 87 se sintetizaron según el Ejemplo 3 usando los ácidos carboxílicos correspondientes, como se muestra en la siguiente Tabla 12.

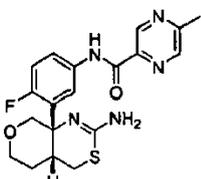
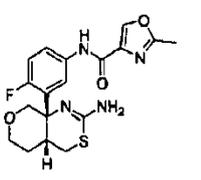
[Tabla 12-1]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 82 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-metoxipirazin-2-carboxamida $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm):1.44-1.47 (m,1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02-4.12 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.48 (s a, 1H) ESI-MS m/z 418 [$\text{M}^+\text{+H}$] |
| Ejemplo 83 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-metoxipiridin-2-carboxamida $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.42-1.47 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.78 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.05-4.11 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H) 7.33 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 2H), 8.04 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H) 9.80 (s a, 1H) ESI-MS m/z 417 [$\text{M}^+\text{+H}$] |

[Tabla 12-2]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 84 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1.44-1.48 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 2H), 5.81 (d, J = 50.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H) 7.35 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 0.8, 2.8, 8.4 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 2.8, 4.4, 8.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 0.4, 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.82 (s a, 1H) ESI-MS m/z 435 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 85 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1.45-1.48 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 8.13-8.18 (m, 2H), 8.79 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 9.75 (s a, 1H) ESI-MS m/z 489 [M ⁺ +H] |

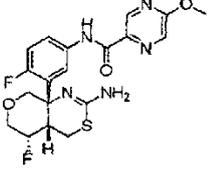
[Tabla 12-3]

| | | |
|------------|---|---|
| Ejemplo 86 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-metilpiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1.44-1.47 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.78 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H) 7.36 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H) 8.44 (s, 1H), 9.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.61 (s a, 1 H) ESI-MS m/z 402 [M ⁺ +H] |
| Ejemplo 87 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metiloxazol-4-carboxamida ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1.45-1.48 (m, 1H), 2.11-2.14 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.71 (s a, 1H) ESI-MS m/z 391 [M ⁺ +H] |

5 **Ejemplo 88**

El compuesto del Ejemplo 88 se sintetizó según el Ejemplo 2 usando el ácido carboxílico correspondiente y el intermedio anilínico correspondiente en los Ejemplos de Preparación, como se muestra en la siguiente Tabla 13.

[Tabla 13]

| | | |
|------------|---|--|
| Ejemplo 88 | Estructura química  | Nombre de compuesto: N-[3-((8S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6-tetrahydro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-yl)-4-fluorofenil]-5-metoxipirazin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2.87-2.91 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 4.07-4.10 (m, 4H), 4.26 (dd, J = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 4.84-4.98 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.48 (s a, 1H) ESI-MS m/z 436 [M ⁺ +H] |
|------------|---|--|

Ejemplo 1 de Ensayo

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

5 (1) Cultivo neuronal primario de rata

Se prepararon cultivos neuronales primarios a partir de la corteza cerebral de ratas embrionarias de 18 días Wistar (Charles River Japan, Yokohama, Japón). Específicamente, los embriones se retiraron asépticamente de ratas preñadas bajo anestesia con éter. El cerebro se aisló del embrión y se sumergió en medio L-15 enfriado con hielo (tal como número de Catálogo 11415-064 de Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA, o SIGMAL1518). La corteza cerebral se recogió del cerebro aislado bajo microscopio estereoscópico. Los fragmentos de corteza cerebral recogidos se trataron enzimáticamente en una disolución de enzima que contiene 0,25% de tripsina (número de Catálogo 15050-065 de Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA) y 0,01% de DNase (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA) a 37°C durante 30 minutos, para dispersar las células. Aquí, la reacción enzimática se detuvo añadiendo a la disolución suero de caballo inactivado. La disolución tratada enzimáticamente se centrifugó a 1.500 rpm durante cinco minutos para eliminar el sobrenadante. A la masa celular resultante se añadieron 5 a 10 ml de un medio. Como el medio (Neurobasal/B27/2-ME), se usó medio Neurobasal (número de Catálogo de Invitrogen Corp. 21103-049, Carlsbad, CA, USA) suplementado con 2% de suplemento B27 (número de Catálogo de Invitrogen Corp. 17504-044, Carlsbad, CA, USA), 25 μM de 2-mercaptoetanol (2-ME, número de Catálogo de WAKO 139-06861, Osaka, Japón) 0,5 mM de L-glutamina (número de Catálogo de Invitrogen Corp. 25030-081, Carlsbad, CA, USA), y antibióticos-antimicóticos (número de Catálogo de Invitrogen Corp. 15240-062, Carlsbad, CA, USA). Sin embargo, para el ensayo, se usó el medio Neurobasal anterior no suplementado con 2-ME (Neurobasal/B27). Las células se volvieron a dispersar pipeteando levemente la masa celular a la que se añadió el medio. La dispersión celular se filtró a través de una malla de nailon de 40 μm (Cell Strainer, número de Catálogo 35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) para eliminar la masa celular que queda, y de este modo se obtuvo una suspensión de células neuronales.

La suspensión de células neuronales se diluyó con el medio y después se colocó en placas en un volumen de 100 μl/pocillo a una densidad celular inicial de 5 X 10⁵ células/cm² en una placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos previamente revestida con poli-L o D-lisina (número de Catálogo de Falcon 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA revestido con poli-L-lisina usando el método mostrado más abajo, o placa de 96 pocillos de utensilio para células con poli-D-lisina en entornos celulares BIOCOAT™, número de Catálogo 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). El revestimiento con poli-L-lisina se llevó a cabo según lo siguiente. Se prepararon asépticamente 100 μg/ml de una disolución de poli-L-lisina (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) con un tampón de borato 0,15 M (pH 8,5). A la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se añadieron 100 μg/pocillo de la disolución y se incubó a temperatura ambiente durante una o más horas, o a 4°C toda la noche o más. Después, la placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos revestida se lavó con agua estéril cuatro o más veces, y después se secó o aclaró con, por ejemplo, PBS o medio estéril, y se usó para la colocación de las células en la placa. Las células colocadas en placas se cultivaron en la placa de cultivo a 37°C en 5% de CO₂-95% de aire durante un día. Después, la cantidad total del medio se sustituyó por medio Neurobasal/B27/2-ME reciente, y después las células se cultivaron durante otros tres días.

40 (2) Adición de compuesto

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

(3) Toma de muestras

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

(4) Evaluación de la supervivencia celular

5 La supervivencia celular se evaluó mediante un ensayo de MTT según el siguiente procedimiento. Después de recoger el medio, se añadieron a los pocillos 100 μl/pocillo de un medio previamente calentado. Además, se añadieron a los pocillos 8 μl/pocillo de una disolución de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) en D-PBS(-) (disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA). La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se incubó en una incubadora a 37°C en 5% de CO₂-95% de aire durante 20 minutos. Se le añadieron 100 μl/pocillo de un tampón de lisis de MTT, y los cristales de MTT formazano se disolvieron suficientemente en el tampón en la incubadora a 37°C en 5% de CO₂-95% de aire. Después, se midió la absorbancia a 550 nm en cada pocillo. El tampón de lisis de MTT se preparó según lo siguiente. Se disolvieron 100 g de SDS (dodecilsulfato de sodio (laurilsulfato de sodio), WAKO 191-07145, Osaka, Japón) en una disolución mixta de 250 ml de N,N-dimetilformamida (WAKO 045-02916, Osaka, Japón) con 250 ml de agua destilada. Se añadieron adicionalmente a la disolución 350 μl de cada uno de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético, para permitir que la disolución tenga un pH final de alrededor de 4,7.

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

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

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

(5) ELISA de Aβ

25 Para ELISA de Aβ, se usó kit de ELISA de β amiloide (42) humana/rata Wako (#290-62601) y kit de ELISA de β amiloide (40) humana/rata Wako (#294-62501) de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. El ELISA de Aβ se llevó a cabo según los protocolos recomendados por los fabricantes (métodos descritos en los documentos adjuntos). Sin embargo, la curva de calibración de Aβ se creó usando el péptido beta-amiloide 1-42 de rata y el péptido beta-amiloide 1-40 de rata (Calbiochem, #171596 [Aβ₄₂], #171593 [Aβ₄₀]). Los resultados se muestran en la Tabla 14 en términos del valor de IC50 (μM) para disminuir la concentración de Aβ42 en el medio.

[Tabla 14]

| Compuesto de ensayo | IC50 del efecto reductor de la producción de Aβ42 (μM) | Compuesto de ensayo | IC50 del efecto reductor de la producción de Aβ42 (μM) |
|---------------------|--|---------------------|--|
| 1 | 0.0017 | 33 | 0.0011 |
| 2 | 0.002 | 34 | 0.002 |
| 3 | 0.001 | 35 | 0.0021 |
| 4 | 0.011 | 36 | 0.0005 |
| 5 | 0.058 | 37 | 0.002 |
| 6 | 0.0012 | 38 | 0.003 |
| 7 | 0.0007 | 39 | 0.001 |
| 8 | 0.0016 | 40 | 0.002 |
| 9 | 0.0006 | 41 | 0.002 |

ES 2 539 859 T3

| Compuesto de ensayo | IC50 del efecto reductor de la producción de A β 42 (μ M) | Compuesto de ensayo | IC50 del efecto reductor de la producción de A β 42 (μ M) |
|---------------------|--|---------------------|--|
| 10 | 0.001 | 42 | 0.0009 |
| 11 | 0.0007 | 43 | 0.0017 |
| 12 | 0.0011 | 44 | 0.0007 |
| 13 | 0.001 | 45 | 0.002 |
| 14 | 0.0008 | 46 | 0.001 |
| 15 | 0.0004 | 47 | 0.004 |
| 16 | 0.0011 | 48 | 0.002 |
| 17 | 0.004 | 49 | 0.002 |
| 18 | 0.007 | 50 | 0.002 |
| 19 | 0.002 | 51 | 0.006 |
| 20 | 0.009 | 52 | 0.002 |
| 21 | 0.01 | 53 | 0.0056 |
| 22 | 0.004 | 54 | 0.002 |
| 23 | 0.012 | 55 | 0.0014 |
| 24 | 0.009 | 56 | 0.003 |
| 25 | 0.014 | 57 | 0.002 |
| 26 | 0.003 | 58 | 0.004 |
| 27 | 0.008 | 59 | 0.087 |
| 28 | 0.0014 | 60 | 0.032 |
| 29 | 0.003 | 61 | 0.319 |
| 30 | 0.006 | 64 | 0.014 |
| 31 | 0.0019 | 65 | 0.37 |
| 32 | 0.003 | 66 | 0.263 |

Como está claro a partir de los resultados de la Tabla 14, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene un efecto reductor de la producción de A β 42.

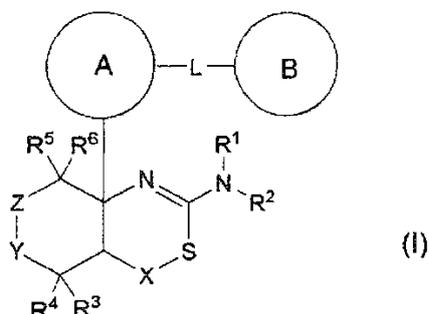
Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de la fórmula general (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, según la

presente invención tiene un efecto reductor de la producción de A β 42. De este modo, la presente invención puede proporcionar particularmente un agente profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A β , tal como demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.

REIVINDICACIONES

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en la que

5 El Anillo A es un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico benzo-condensado de 9 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

10 L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -NR^LCO- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo -NR^LCO- alquilo de C₁₋₆ (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), -NR^LSO₂- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo alqueno de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alqueno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquilenilo de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

20 El Anillo B es un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

X es un enlace sencillo o un grupo alquilenilo de C₁₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

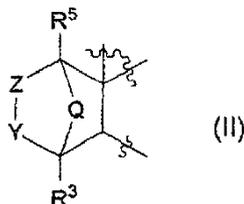
Y es un grupo alquilenilo de C₁₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo alquilenilo de C₂₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

25 Z es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un sulfóxido, una sulfona o -NR^M- (en el que R^M es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α),

30 R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , y

40 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alcoxi de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico

de 3 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o R^4 y R^6 , juntos, pueden formar un anillo representado por la fórmula (II);

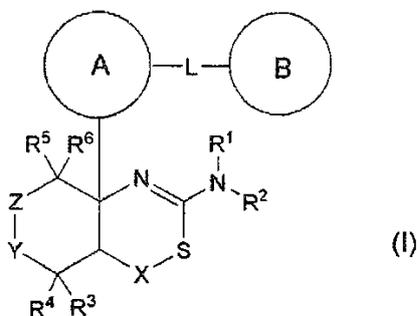


5 en la que Y, Z, R^5 y R^3 son como se definen anteriormente, y Q es un átomo de oxígeno, un grupo metileno o un grupo etileno

10 [Grupo Sustituyente α : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquil C_{1-6} -tio, un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aril C_{6-14} -oxicarbonilo, un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo ciano, un grupo cicloalcoxi de C_{3-8} , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} , un grupo cicloalquil C_{3-8} -tio, un grupo sulfonilamino (en el que el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6}), un grupo alquenilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquinilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquilo de C_{1-6} 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 : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi de C_{1-6} (en el que el grupo alcoxi puede estar sustituido con un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo nitro)].

20 2. Un compuesto representado por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo según la reivindicación 1, en la que

25 El Anillo A es un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico benzo-condensado de 9 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

30 L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, $-NR^LCO-$ (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), $-NR^L SO_2-$ (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo alquileno de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquenileno de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquinileno de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

35 El Anillo B es un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

X es un enlace sencillo o un grupo alquileo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

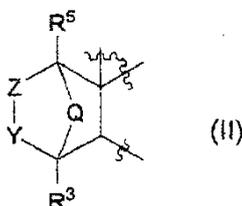
Y es un grupo alquileo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquilenilo de C_{2-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

5 Z es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un sulfóxido, una sulfona o $-NR^M$ - (en el que R^M es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α),

15 R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de C_{3-8} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , y

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

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

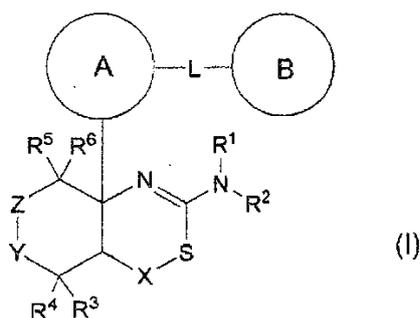


30 en la que Y, Z, R^5 y R^3 son como se definen anteriormente, y Q es un átomo de oxígeno, un grupo metileno o un grupo etileno

35 [Grupo Sustituyente α : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquil C_{1-6} -tio, un grupo arilo de C_{6-14} , un grupo aril C_{6-14} -oxicarbonilo, un grupo aril C_{6-14} -carbonilo, un grupo ciano, un grupo cicloalcoxi de C_{3-8} , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} , un grupo cicloalquil C_{3-8} -tio, un grupo sulfonilamino (en el que el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6}), un grupo alquilenilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes β , un grupo alquinilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes β , un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquilo de C_{1-6} 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 ,

40 Grupo Sustituyente β : un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi de C_{1-6}].

3. El compuesto representado por la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo según la reivindicación 1, en la que

El Anillo A es un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico benzo-condensado de 9 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -NR^LCO- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), -NR^LSO₂- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo alquileno de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquenileno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquinileno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

El Anillo B es un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

X es un enlace sencillo o un grupo alquileno de C₁₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

Y es un grupo alquileno de C₁₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquenileno de C₂₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

Z es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un sulfóxido, una sulfona o -NR^M- (en el que R^M es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C₆₋₁₄ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α),

R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de C₃₋₈ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , y

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alcoxi de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α

[Grupo Sustituyente α : un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo alquil C₁₋₆-tio, un grupo arilo de C₆₋₁₄, un grupo aril C₆₋₁₄-oxicarbonilo, un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo

ciano, un grupo cicloalcoxi de C₃₋₈, un grupo cicloalquilo de C₃₋₈, un grupo cicloalquil C₃₋₈-tio, un grupo sulfonilamino (en el que el grupo sulfonilamino puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C₁₋₆), un grupo alqueno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β, un grupo alquino de C₂₋₆ que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β, un grupo alquilo de C₁₋₆ 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: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi de C₁₋₆].

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un grupo metileno que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z es un átomo de oxígeno e Y es un grupo alqueno de C₁₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z es un átomo de oxígeno e Y es un grupo alqueno de C₂₋₃ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z es un átomo de azufre o una sulfona e Y es un grupo alqueno de C₁₋₃ que puede tener 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 el que L es NR^LCO- (en el que R^L es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α).

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que los sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β, o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β.

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:

1) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,

2) N-[3-((8S*,8aR*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,

3) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,

4) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-trifluorometoxifenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,

5) N-[3-((8S*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-trifluorometoxifenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,

6) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,

7) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,

8) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,

9) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,

- 10) N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 11) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 5 12) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 13) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 10 14) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 15 15) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 16) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 15 17) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 18) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 20 19) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 20) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 21) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 25 22) N-[3-((4aS,5S,8aS)-2-amino-5-fluoro-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 23) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 30 24) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25) N-[3-((4aR*,5S*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 26) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 35 27) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 28) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 40 29) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 30) N-[3-((4aS*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 31) N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 45 32) N-[3-((2R*,4aR*,8aS*)-2-amino-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,

- 33) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 34) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-hidroximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 5 35) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 36) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 10 37) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 38) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-piridin-2-carboxamida,
- 39) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 15 40) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-pirimidin-4-carboxamida,
- 41) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,
- 20 42) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 43) N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 44) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25 45) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 46) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 30 47) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 48) N-[3-((4aR,6R,8aS)-2-amino-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 49) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 35 50) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida,
- 51) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida,
- 40 52) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida,
- 53) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 54) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dibromopiridin-2-carboxamida,
- 45 55) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida,

- 56) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpiridin-2-carboxamida,
- 57) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 5 58) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 59) (±)-(4aR*,6R*,8aS*)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-trifluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 10 60) (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-fluorometil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 61) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 62) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-pirimidin-5-ilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 15 63) (±)-(4aR*,8aS*)-8a-[5-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 64) N-[5-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)tiofen-3-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 20 65) (±)-(4aR*,8aR*)-8a-[4-(2-fluoropiridin-3-il)-tiofen-2-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 66) (4aR,6R,8aS)-8a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-benciloximetil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina,
- 67) (±)-N-[7-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25 68) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-(2-metoxietoxi)-pirazin-2-carboxamida,
- 69) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metilthiazol-4-carboxamida,
- 30 70) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2,5-dimetilfuran-3-carboxamida,
- 71) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida,
- 72) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3-piperidin-1-ilpropionamida, y
- 35 73) N-[3-((4aR*,5R*,8aS*)-2-amino-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidro-7-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-2-metiloxazol-4-carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10;
- 40 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, para inhibir la producción de proteína β-amiloide;
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, para inhibir la enzima 1 de escisión de la proteína precursora de β-amiloide de sitio beta (BACE1);
14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para tratar una enfermedad neurodegenerativa.
- 45 15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que la enfermedad neurodegenerativa es demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.