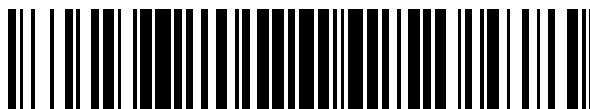


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 774**

51 Int. Cl.:

C07D 279/08 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2009** **E 09701914 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015** **EP 2233474**

54 Título: **Derivado de aminodihidrotiazina condensado**

30 Prioridad:

18.01.2008 JP 2008008680

18.01.2008 US 21939

31.07.2008 JP 2008197204

31.07.2008 US 85024

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2015

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:

SUZUKI, YUICHI;
MOTOKI, TAKAFUMI;
KANEKO, TOSHIHIKO;
TAKAISHI, MAMORU;
ISHIDA, TASUKU;
TAKEDA, KUNITOSHI;
KITA, YOICHI;
YAMAMOTO, NOBORU;
KHAN, AFZAL y
DIMOPOULOS, PASCHALIS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 548 774 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

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 producción de la proteína amiloide- β (en lo sucesivo denominada aquí $A\beta$) 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 $A\beta$, en particular demencia de tipo Alzheimer, síndrome de Down o similar, y a una composición farmacéutica que
10 comprende como ingrediente activo el derivado de aminodihidrotiazina condensado.

Antecedentes de la técnica

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

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

$A\beta$ se produce escindiendo APP por beta-secretasa (BACE1) y subsiguientemente por gamma-secretasa. Por esta razón, se han realizado intentos para crear inhibidores de gamma-secretasa y beta-secretasa a fin de inhibir la
30 producción de $A\beta$. Los inhibidores de beta-secretasa ya conocidos se dan a conocer en los documentos 1 a 13 de patente y en los documentos 1 y 2 no de patente, mostrados más abajo, y similares. En particular, el documento 1 de patente describe un derivado de aminodihidrotiazina y un compuesto que tiene actividad inhibidora de BACE1.

Documento 1 de patente: WO 2007/049532

Documento 2 de patente: US 3235551

35 Documento de patente 3: US 3227713

Documento de patente 4: JP-A-09-067355

Documento de patente 5: WO 01/187293

Documento de patente 6: WO 04/014843

Documento de patente 7: JP-A-2004-149429

40 Documento de patente 8: WO 02/96897

Documento de patente 9: WO 04/043916

Documento de patente 10: WO 2005/058311

Documento de patente 11: WO 2007/097767

Documento de patente 12: WO 2007/041404

45 Documento de patente 13: WO 2007/041405

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.

5 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.

10 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.

15 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 veinte, 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.

20 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.

Descripción de la invención

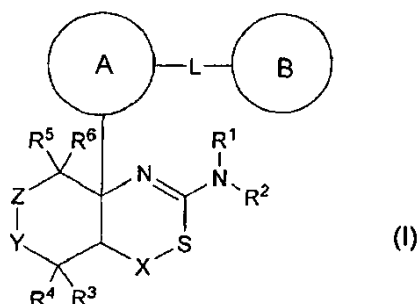
Problemas a resolver por la invención

25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de aminodihidrotiazina condensado que es un compuesto 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 profiláctico o terapéutico para una enfermedad neurodegenerativa provocada por A β y tipificada por demencia de tipo Alzheimer, y su uso farmacéutico.

La presente invención se refiere a:

30 [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

35 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 benzocondensado de 9 a 10 miembros que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

40 L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, una fórmula -NR^eCO- (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), una fórmula -NR^eSO₂- (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), una fórmula -NR^e- (en la que R^e es un átomo de

- 5 hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un grupo alquileo 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 ,
- 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 ,
- 10 X es un grupo metileno que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,
- 15 Y en un enlace sencillo, $-NR^Y$ - (en el que R^Y 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 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) o un átomo de oxígeno,
- 20 Z es un enlace sencillo o un grupo alquileo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,
- 25 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 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
- 30 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 ,
- 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 uno a dos grupos alquilo de C_{1-6}), un grupo alquenilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquinilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con 1 a 3 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, un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y un grupo oxo];
- 45 [2] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según [1] anterior, en el que Y es un enlace sencillo y Z es un alquileo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;
- 50 [3] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según [1] anterior, en el que Y es un átomo de oxígeno y Z es un alquileo de C_{1-3} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ;
- [4] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según [1] anterior, en el que Y es un átomo de oxígeno y Z es un enlace sencillo;

- [5] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según [1] anterior, en el que Y es -NR^Y- (en el que R^Y 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 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), un átomo de azufre, un sulfóxido o una sulfona, y Z es un enlace sencillo, un alquileo 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 uno cualquiera de [1] a [5] anterior, en el que L es un enlace sencillo, una fórmula -NR^eCO- (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α) o una fórmula -NR^eSO₂- (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ 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 [5] anterior, en el que L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo alquileo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquilenilo 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 ;
- [8] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [5] anterior, en el que L es una fórmula -NR^eCO- (en la que R^e 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 su sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:
- 1) (+)-N-{3-[(4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod][1,3]tiazin-8a-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida,
 - 2) (+)-N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida,
 - 3) N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}piridin-2-carboxamida,
 - 4) N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
 - 5) N-{3-[(4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod][1,3]tiazin-8a-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridin-2-carboxamida,
 - 6) N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
 - 7) N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
 - 8) N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridin-2-carboxamida,
 - 9) N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-fluorometoxipiridin-2-carboxamida,
 - 10) N-{3-[(4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-cianopiridin-2-carboxamida,
 - 11) N-{3-[(4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
 - 12) N-{3-[(4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida,
 - 13) N-{3-[(7S*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,

- 14) N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 15) N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 5 16) N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 17) (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 10 18) (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 19) (+)-N-[3-((4aR*,9aS*)-2-amino-4a,5,6,7,8,9-hexahidro-4H-ciclohepta[d][1,3]tiazin-9a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 20) N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-metoxifenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 15 21) N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 22) (4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-fenil-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina,
- 20 23) (4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina,
- 24) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25 25) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 26) N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 27) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 30 28) N-[3-((4aS*,5S*,7aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 29) N-[3-((4aS*,5S*,7aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxilpirazin-2-carboxamida,
- 30) N-[3-((4aS*,5S*,7aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 35 31) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 32) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 40 33) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 34) N-[3-((4aS*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 35) N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida, y
- 45 36) N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-fluoro-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida;

[10] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según uno cualquiera de [1] a [9] anterior, como ingrediente activo;

[11] Un compuesto según [1] a [9] anterior, para uso en un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa;

- 5 [12] El compuesto para uso según [11], en el que la enfermedad neurodegenerativa es demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.

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

10 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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 n-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo t-butiltio, un grupo n-pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo n-hexiltio y un grupo 1-metilpropiltio.

50 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.

55 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.

5 El “grupo aralquilo de C₇₋₁₂” se refiere a un grupo que tiene 7 a 12 átomos de carbono, en el que un anillo hidrocarbonado 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.

10 El “grupo aril C₆₋₁₄-oxicarbonilo” se refiere a un grupo en el que oxicarbonilo está enlazado a un anillo hidrocarbonado 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 hidrocarbonado 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.

15 El “grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo” se refiere a un grupo en el que un grupo sulfonilo está enlazado a un anillo hidrocarbonado 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.

20 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 cicloheptiloxi y un grupo ciclooctiloxi.

25 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.

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

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

45 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.

50 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-acenaftenilo, 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 alquilenilo de C₁₋₆” se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del “grupo alquilo de C₁₋₆” como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo metileno, un grupo 1,2-etileno, un grupo 1,1-etileno, un grupo 1,3-propileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno y un grupo hexametileno.

El "grupo alqueniлено de C₂₋₆" se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del "grupo alqueniло de C₂₋₆" como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo 1,2-vinileno (grupo etenileno), un grupo propenileno, un grupo butenileno, un grupo pentenileno y un grupo hexenileno.

- 5 El "grupo alquinileno de C₂₋₆" se refiere a un grupo divalente derivado excluyendo un átomo de hidrógeno cualquiera del "grupo alquinileno de C₂₋₆" como se define anteriormente. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo etinileno, un grupo propinileno, un grupo butinileno, un grupo pentinileno y un grupo hexinileno.

Los ejemplos del "grupo alquileno de C₁₋₃" incluyen un grupo metileno, un grupo etileno y un grupo propileno.

Los ejemplos del "grupo alqueniлено de C₂₋₃" incluyen un grupo 1,2-vinileno (grupo etenileno) y un grupo propenileno.

Los ejemplos del "grupo alquinileno de C₂₋₃" incluyen un grupo etinileno y un grupo propinileno.

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

- 15 "Grupo Sustituyente α " se refiere a 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 un grupo alquilo de C₁₋₆), un grupo alqueniло de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquinileno de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos 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 .

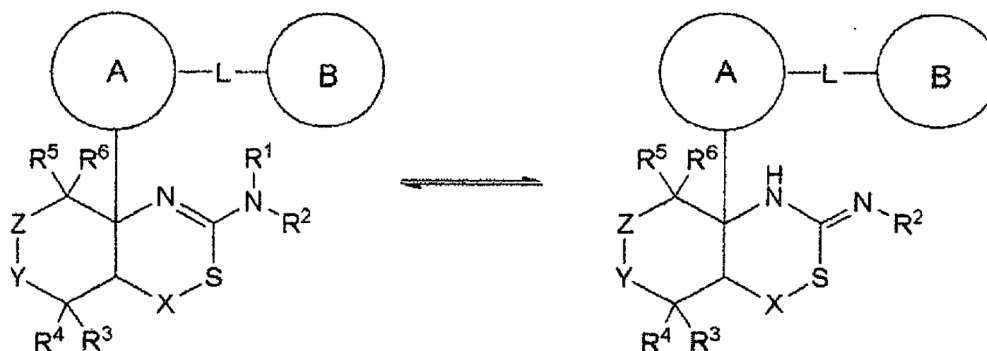
"Grupo Sustituyente β " se refiere a un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C₁₋₆, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo cicloalquilo de C₃₋₈ y un grupo oxo.

- 25 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, hidrofúoruros, hidroclozuros, 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.

- 35 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 3]



- 40 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 . Es particularmente preferible un compuesto de fórmula (I), en la que Y es un enlace sencillo y Z es un alqueniло de C₁₋₃ que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; en la que

Y es un átomo de oxígeno y Z es un alquileo de C₁₋₃ que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ; o en la que Y es un átomo de oxígeno y Z es un enlace sencillo.

El derivado de aminodihidrotiazina condensado de la fórmula (I) según la presente invención es preferiblemente un compuesto de fórmula (I), en la que L es un enlace sencillo, una fórmula -NR^eCO- (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), o una fórmula -NR^eSO₂- (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α); o en la que L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo alquileo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquilenilo de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquilinilo de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α . Es particularmente preferible un compuesto en el que L es una fórmula -NR^eCO- (en la que R^e 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:

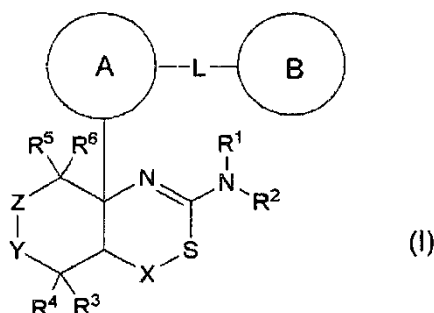
- 1) (+)-N-(3-[(4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 2) (+)-N-(3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 3) N-(3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]piridin-2-carboxamida,
- 4) N-(3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 5) N-(3-[(4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 6) N-(3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 7) N-(3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 8) N-(3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 9) N-(3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 10) N-(3-[(4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 11) N-(3-[(4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 12) N-(3-[(4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 13) N-(3-[(7S*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 14) N-(3-[(4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 15) N-(3-[(4aS*,BaS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 16) N-(3-[(4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 17) (+)-N-(3-[(4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 18) (+)-N-(3-[(4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,

- 19) (+)-N-[3-((4aR*,9aS*)-2-amino-4a,5,6,7,8,9-hexahidro-4H-ciclohepta[d][1,3]tiazin-9a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 20) N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-metoxifenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 5 21) N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 22) (4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoro-piridin-3-il)fenil]-6-fenil-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina,
- 10 23) (4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina,
- 24) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 15 26) N-[3-((4aS*,BaS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 27) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 20 28) N-[3-((4aS*,5S*,7aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 29) N-[3-((4aS*,5S*,7aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 30) N-[3-((4aS*,5S*,7aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25 31) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-aza-naftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 32) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-aza-naftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 30 33) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-aza-naftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 34) N-[3-((4aS*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 35) N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida, y
- 35 36) N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-fluoro-4a,5,6-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida.

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.

- 40 Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula 4]

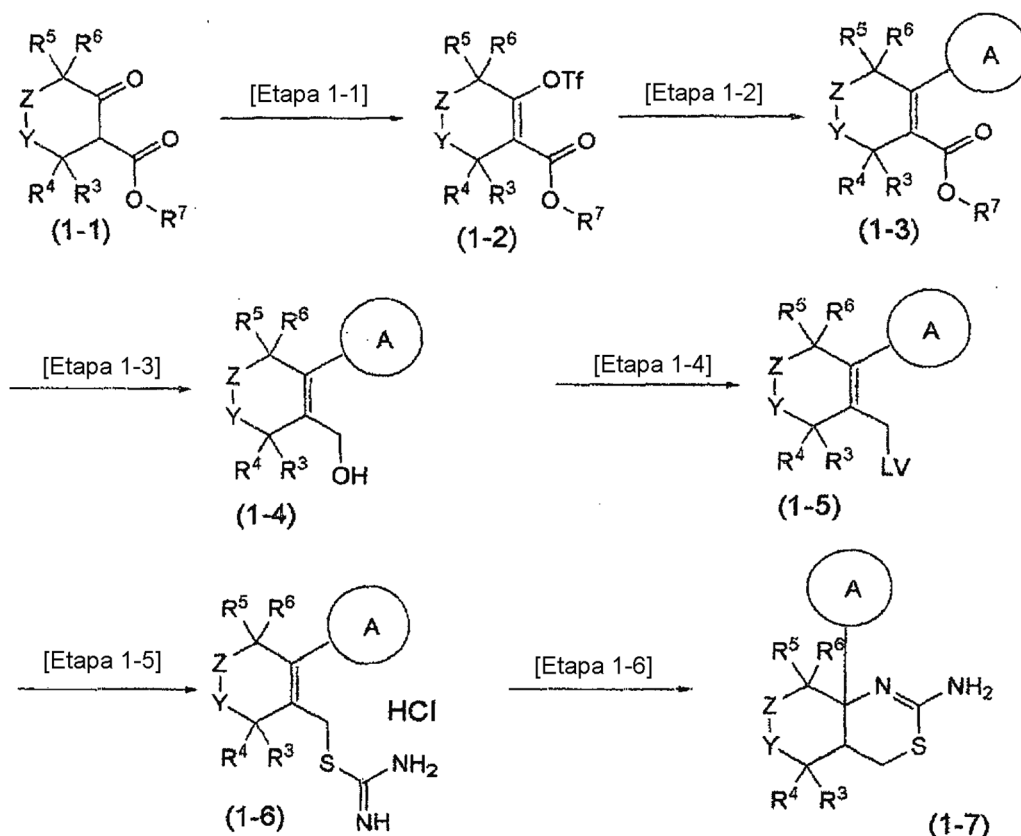


(en la que el anillo A, el anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L, X, Y y Z son como se definen anteriormente) o el intermedio del mismo se sintetizan, por ejemplo, mediante los Métodos de Preparación General 1 a 15 como se describen más abajo.

- 5 El "grupo saliente" en el compuesto de la materia prima usado en la preparación del compuesto (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 C_{1-6} -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,
- 10 un átomo de yodo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi y un grupo p-toluenosulfoniloxi.

1. Método 1 de Preparación General:

[Fórmula 5]



- 15 En la fórmula, R^7 representa un grupo alquilo de C_{1-6} , tal como un grupo metilo o un grupo etilo, un grupo aralquilo de C_{7-12} , 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 (representado por TfO en la fórmula), por ejemplo, y el Anillo A, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y y Z son como se definen anteriormente.

- 20 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.

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.

Etapa 1-1:

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 que 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, 4128-4140 (2005)).

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, tetrahidrofurano, 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.

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 Suzuki-Miyaura o la reacción de Stille).

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, 528-539 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, 4128-4140. 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, 4128-4140. 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 0,01 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.

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.

Etapa 1-3:

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.

5 Etapa 1-4:

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 sulfonilo tales como un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo.

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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.

Cuando el grupo saliente es un grupo sulfonilo, 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 diisopropilamina.

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 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.

Etapa 1-6:

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

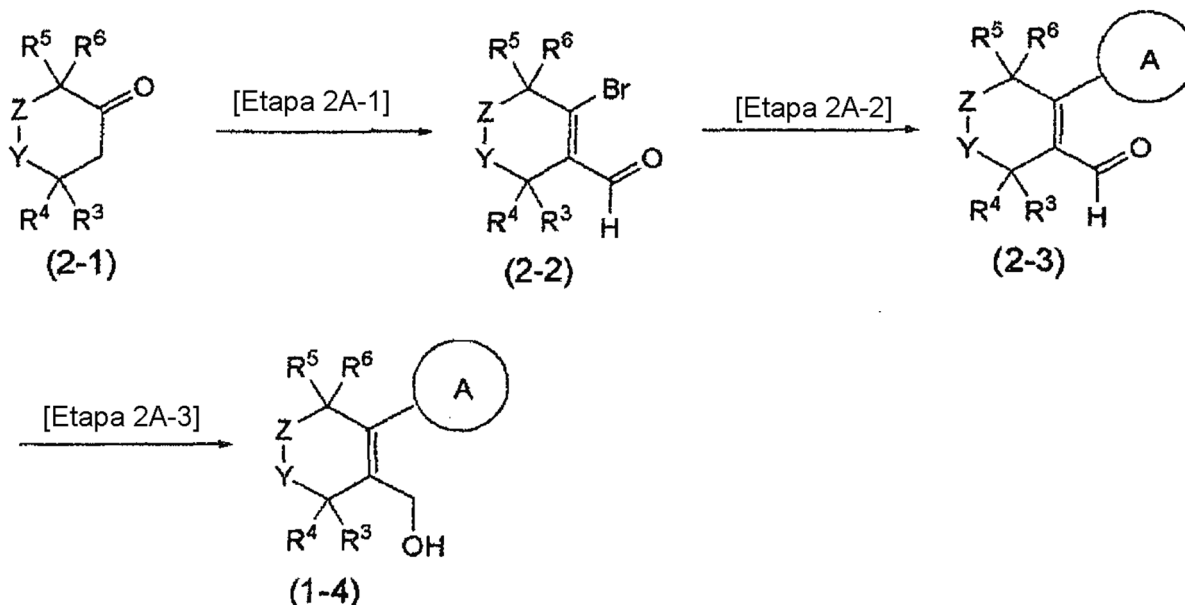
Esta reacción no está particularmente limitada, en tanto que no inhiba la reacción y permita que el material de partida se disuelva en él hasta cierto grado. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo haciendo que un equivalente a un gran exceso de un ácido apropiado actúe sobre el compuesto (1-6) 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 grupo amino en el compuesto (1-7) se puede convertir en el $-NR^1R^2$ correspondiente en la fórmula (I), en el que R^1 y R^2 están sustituidos, haciendo reaccionar el compuesto (1-7) con un compuesto de haluro correspondiente o similar, tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} , un haluro de alquil C_{1-6} -carbonilo, un haluro de aril C_{6-14} -carbonilo, un haluro de alquil C_{1-6} -sulfonilo, un haluro de aril C_{6-14} -sulfonilo, un haluro carbocíclico de 3 a 10 miembros o un haluro heterocíclico de 5 a 10 miembros.

2. Método 2 de Preparación General:

Método 2A:

[Fórmula 6]



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

El Método 2 de Preparación General consiste en el Método 2A anterior y el Método 2B descrito en último lugar. El Método 2A 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 2A-1 a Etapa 2A-3.

- 10 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.

Etapa 2A-1:

- 15 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 que 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)).

Etapa 2A-2:

- 20 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).

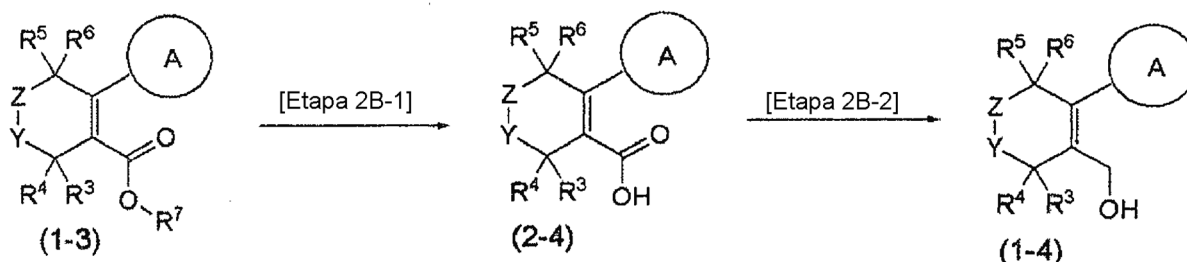
Etapa 2A-3:

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

- 25 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 $-78^{\circ}C$ a la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente $-20^{\circ}C$ 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.
- 30

Método 2B:

[Fórmula 7]



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

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

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.

Etapa 2B-1:

- 10 Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (2-4) 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.

- 15 Específicamente, el compuesto (2-4) 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.

- 20 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.

Etapa 2B-2:

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

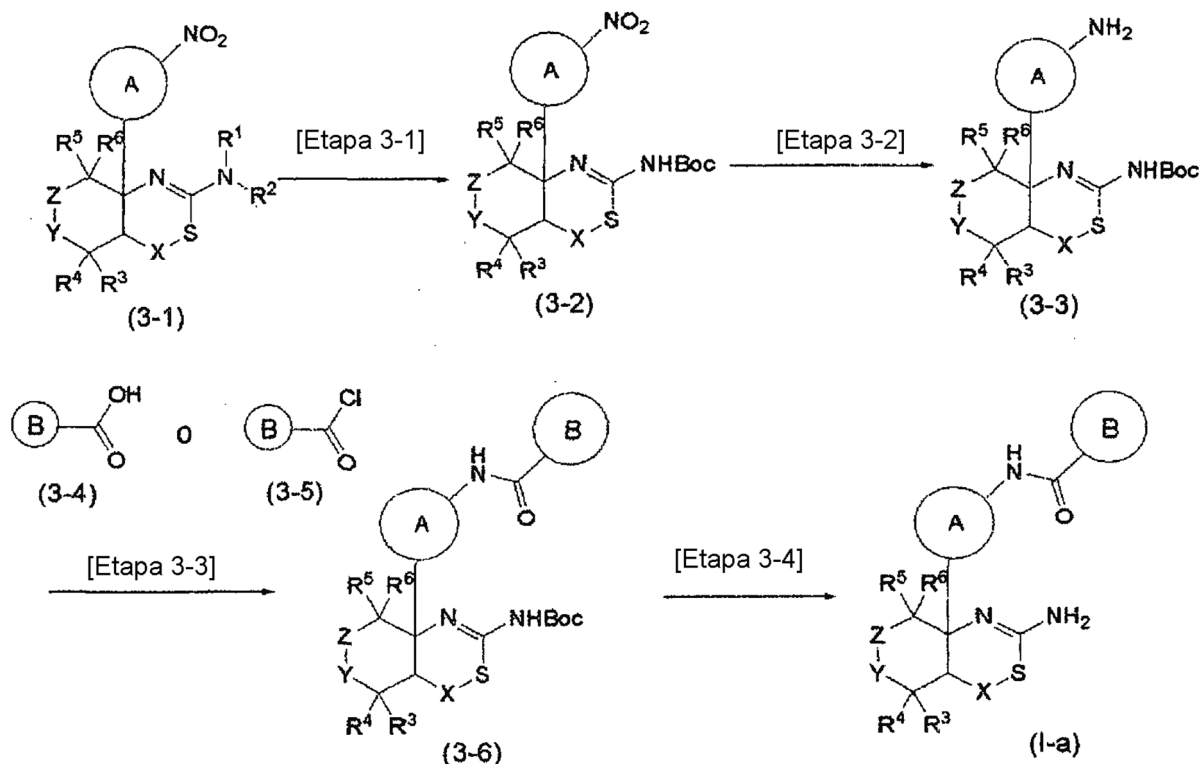
- 30 El compuesto (1-4) se puede obtener convirtiendo el compuesto (2-4) en un anhídrido de ácido mixto, y haciendo reaccionar entonces el anhídrido de ácido mixto con borohidruro de sodio. El anhídrido de ácido mixto se puede sintetizar mediante un método conocido por una persona experta en la técnica. La síntesis se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (2-4) 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 (2-4). La temperatura de reacción es -30°C hasta la temperatura ambiente, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.

- 35 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.

- 40 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.

3. Método 3 de Preparación General:

[Fórmula 8]



En la fórmula, el Anillo A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y y Z y el anillo B son como se definen anteriormente.

- 5 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 -NHCO-, 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.

- 10 El compuesto (3-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 1 de Preparación General anterior, o una combinación de los tres métodos de preparación, el Método 1 de Preparación General, el Método 2 de Preparación General y el Método 4 de Preparación General, 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 un producto comercialmente disponible usado como tal, 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.

Etapa 3-1:

- 15 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (3-2) t-butoxicarbonilando el grupo amino del compuesto (3-1) cuando R¹ y R² son ambos hidrógeno.

- 20 La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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.

Etapa 3-2:

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

- 25 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.

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

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'-carbonyldiimidazol), Bop (hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi(tri(dimetilamino))fosfonio), WSC (hidrocloruro de 1-metil-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.

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 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 , se puede obtener haciendo reaccionar además el compuesto (I-a) obtenido en el Método 3 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

Como alternativa, -NHCO- de L en el compuesto (I-a) de la presente invención se puede convertir en -NR^eCO- (en el que R^e es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo sustituyente α) haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-a) obtenido en el Método 3 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

El compuesto de fórmula (I) según la presente invención, en la que L es -NR^eSO₂-, se puede obtener usando un compuesto de haluro de sulfonilo correspondiente en lugar del compuesto (3-4) o (3-5) usado en el Método 3 de Preparación General.

En el 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 una 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°C hasta la temperatura ambiente, y preferiblemente -20°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°C hasta 50°C, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.

Método alternativo (2):

- 5 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 de 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°C hasta 50°C, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.

- 15 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°C hasta 50°C, y preferiblemente -20°C hasta la temperatura ambiente.

- 20 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 diisopropiletilamina. 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.

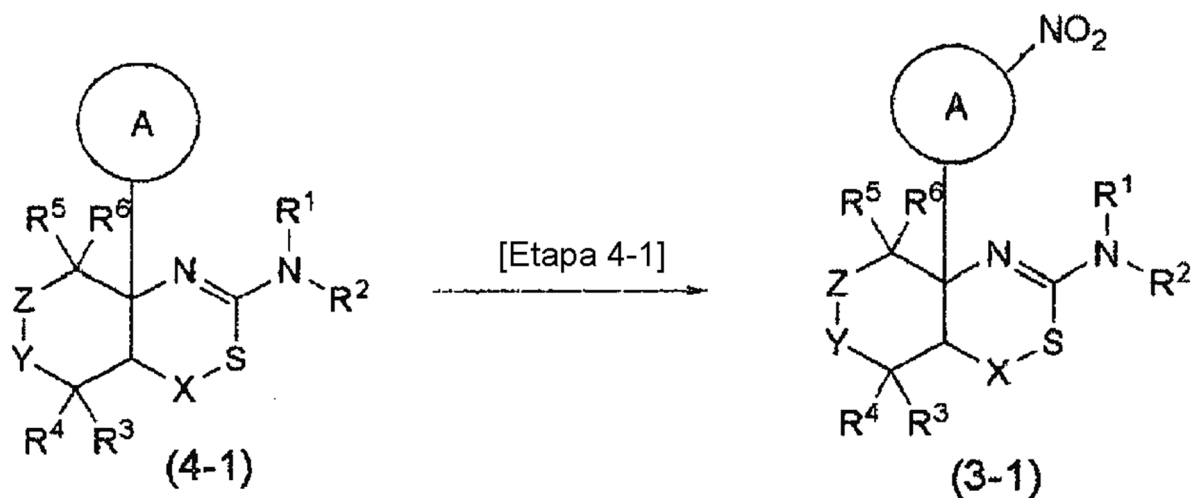
Etapa 3-4:

- 30 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 que 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.

4. Método 4 de Preparación General:

[Fórmula 9]



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

5 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 y se usa en el Método 3 de Preparación General a partir de un compuesto (4-1) como materia prima a través de la Etapa 4-1.

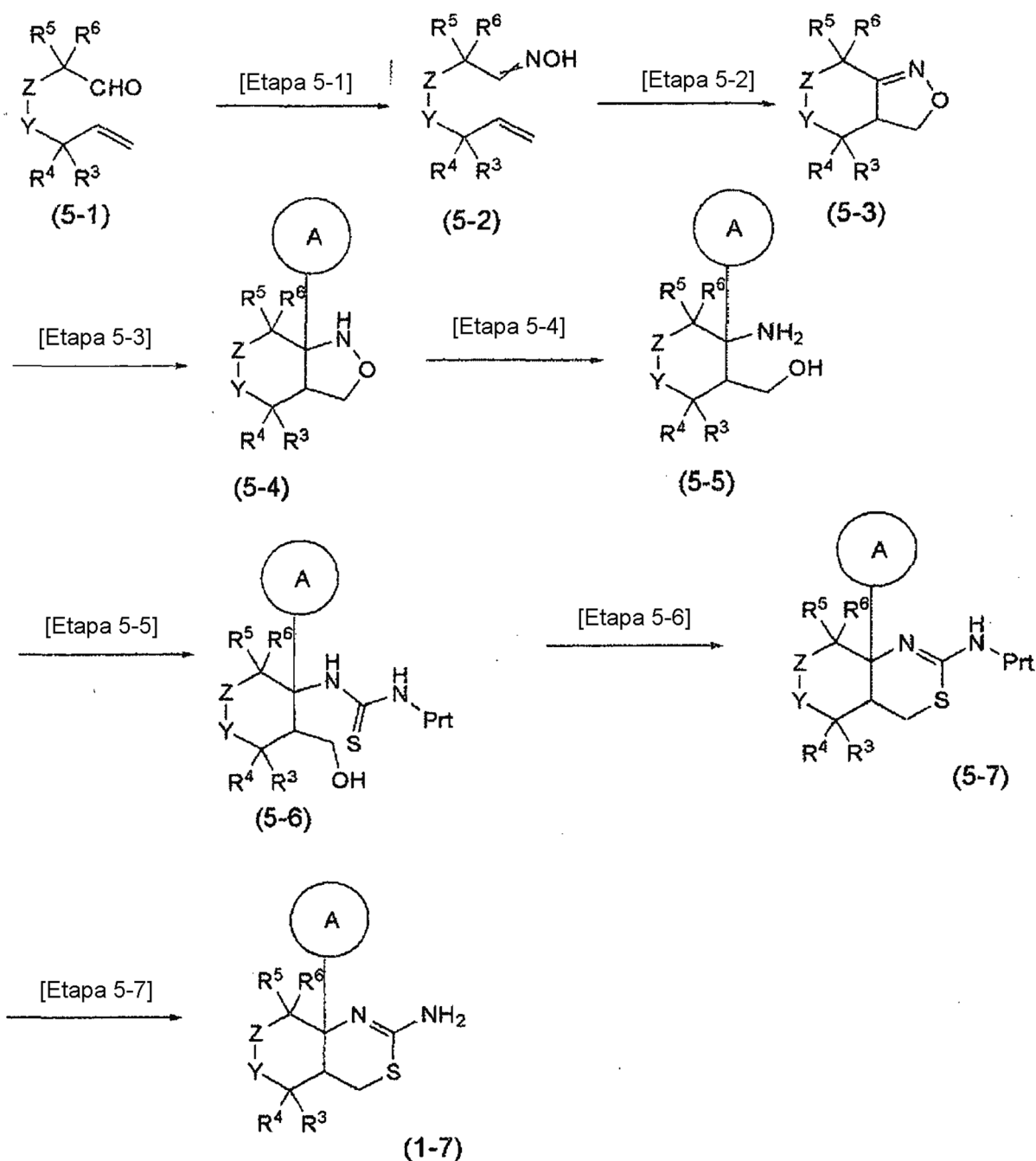
10 El compuesto (4-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 1 de Preparación General, Método 5 de Preparación General, o una combinación de Método 1 de Preparación General y Método 2 de Preparación General, y también se puede preparar mediante un método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

Etapa 4-1:

15 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/anhídrido 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 10]



En la fórmula, Prt representa un grupo protector tal como un grupo benzoilo, un grupo acetilo o un grupo 8-fluorenmetiloxycarbonilo (grupo Fmoc), y el Anillo A, R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y y Z son como se definen anteriormente.

El Método 5 de Preparación General es un método para preparar un compuesto (1-7) que es un intermediario 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 el Método 6 o 7 de Preparación General descrito más tarde, 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 además mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

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 que 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, 5868-5882.

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

- 10 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.

Etapas 5-2:

- 15 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.

- 20 La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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, 5868-5882. 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.

- 30 Etapas 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).

- 35 La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las descritas en J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5376-5383, Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 2730-2737 (1993) y SYNLETT. 2004, nº 8, p. 1408-1413, por ejemplo.

- 40 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.

- 45 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.

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

Etapas 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.

- 5 La reacción que usa cinc, tal como cinc-ácido acético, se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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
- 10 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.

- 15 La reacción que usa un catalizador metálico tal como hidrógeno-óxido de platino se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las descritas en Tetrahedron: Asymmetry 5 (1994) 6, 1018-1028 y Tetrahedron, Vol. 53, nº 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.

- 20 La reacción que usa hidruro de litio y aluminio se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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.

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.

- 25 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 que las descritas en J. Org. Chem. 1994, 59, 1911-1917, 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
- 30 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.

- 35 Cuando el grupo protector es un grupo 8-fluorenmetiloxycarbonilo (grupo Fmoc), el compuesto (5-6) se puede obtener en esta etapa haciendo reaccionar el compuesto (5-5) con isotiocianato de fluorenmetiloxycarbonilo en un disolvente tal como diclorometano o tolueno. Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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
- 40 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.

Etapa 5-6:

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

- 45 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).

- 50 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
- 55

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 1 alternativo 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 que 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 2 alternativo haciendo reaccionar el compuesto (5-6) con 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 por una persona experta en la técnica.

Etapas 5-7:

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.

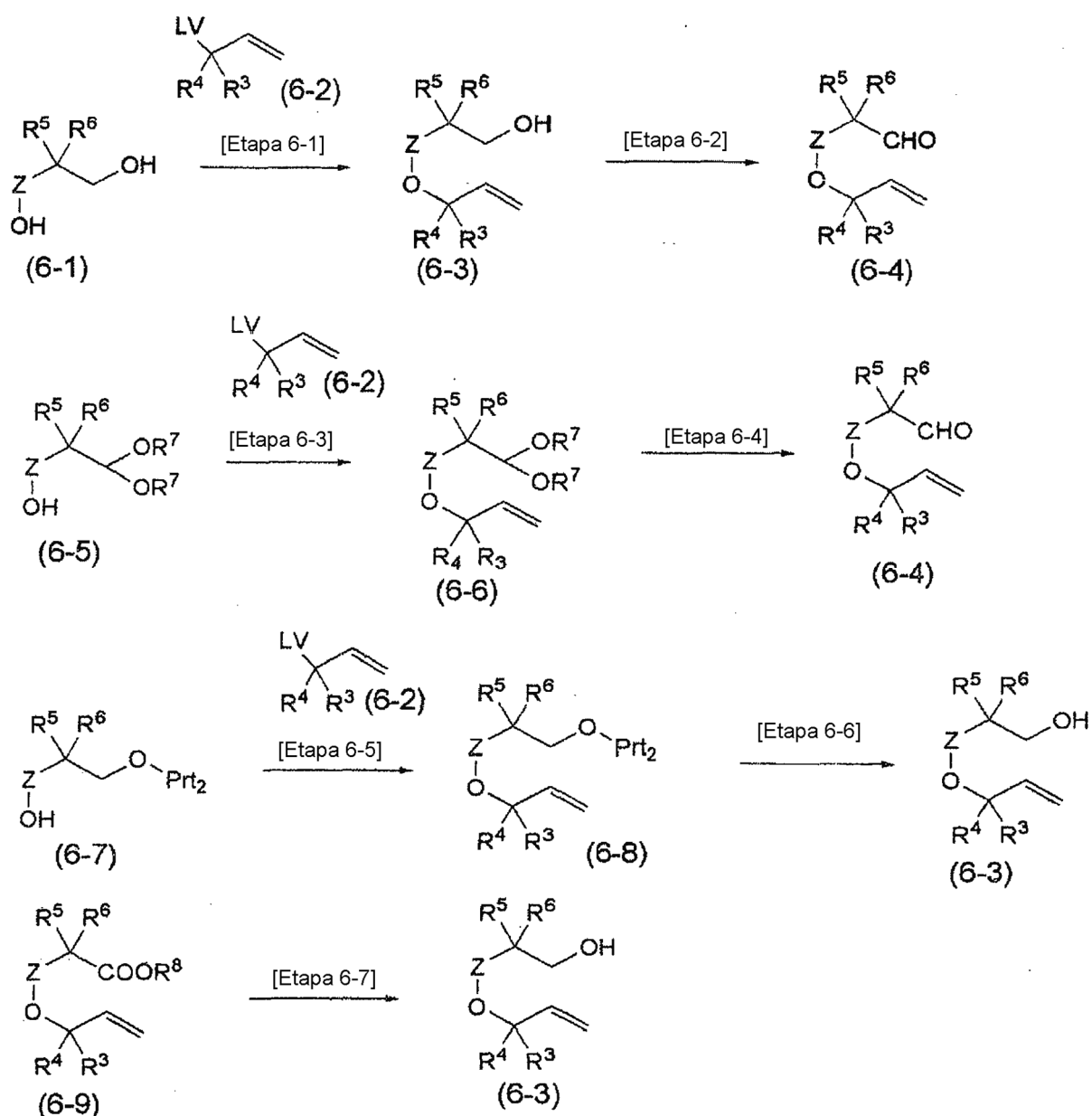
Cuando el grupo protector es un grupo Fmoc, por ejemplo, el compuesto (1-7) se puede obtener en las mismas condiciones que las usadas generalmente en la desprotección de un grupo protector de un compuesto amínico (tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "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.

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.

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 que 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.

6. Método 6 de Preparación General:

[Fórmula 11]



En la fórmula, Pr_2 representa un grupo protector de hidroxilo primario, R^8 representa un grupo alquilo de C1-6, y Z , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y LV son como se definen anteriormente.

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

El compuestos (6-1), (6-2), (6-5), (6-7) y (6-9) pueden ser cada uno un producto comercialmente disponible usado como tal, 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.

- 10 Etapa 6-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (6-3) mediante reacción del compuesto (6-1) con el compuesto (6-2).

- 15 Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas habitualmente en 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 (6-3) se puede obtener añadiendo una base tal como hidruro de sodio a una disolución del compuesto (6-1) en THF para preparar un alcóxido, y haciendo reaccionar entonces el alcóxido con el compuesto (6-2), 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 50°C,

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

Etapa 6-2:

Esta etapa es una etapa para obtener compuesto aldehídico (6-4) sometiendo el compuesto alcohólico (6-3) 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.

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, tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano y cloroformo.

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.

Etapa 6-3:

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

Etapa 6-4:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (6-4) desprotegiendo el grupo acetal del compuesto (6-6).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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.

Etapa 6-5:

Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (6-8) a partir del compuesto (6-7) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 6-1).

Etapa 6-6:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (6-3) desprotegiendo el grupo protector de hidroxilo del compuesto (6-8). El grupo protector de hidroxilo usado en esta etapa no está particularmente limitado.

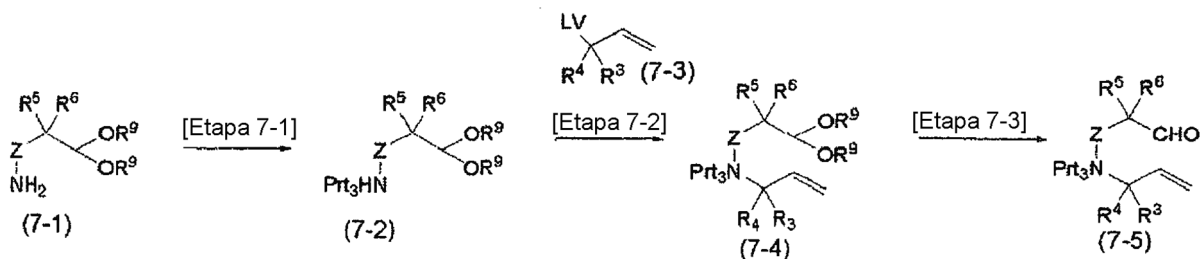
Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas generalmente en desprotección de un grupo protector de alcohol, tales como las condiciones descritas en un documento tal como T. W. Green y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Tercera Edición", John Wiley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

Etapa 6-7:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (6-3) a partir del compuesto (6-9) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior ((Etapa 1-3) o (Etapas 2B-1 y 2)).

7. Método 7 de Preparación General:

[Fórmula 12]



En la fórmula, R^9 representa un grupo alquilo de C1-6, o dos R^9 juntos pueden formar un anillo, Prt_3 representa un grupo protector tal como un grupo 2,4-dimetoxibencilo, y Z , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Z y LV son como se definen anteriormente.

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

Cada uno de los compuestos (7-1) y (7-3) 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.

Etapa 7-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (7-2) protegiendo el grupo amino del compuesto (7-1).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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.

Etapa 7-2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (7-4) mediante reacción de N-alquilación del compuesto (7-2) con el compuesto (7-3).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas habitualmente en la reacción de N-alquilación de un compuesto (7-2) (tal como las condiciones descritas en J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508). En esta reacción, el compuesto (7-4) se puede obtener añadiendo una base tal como hidróxido de sodio pulverulento a una disolución del compuesto (7-2) en tolueno, y haciendo reaccionar entonces la mezcla con el compuesto (7-3), 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 actúen en presencia de 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 hasta 72 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 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.

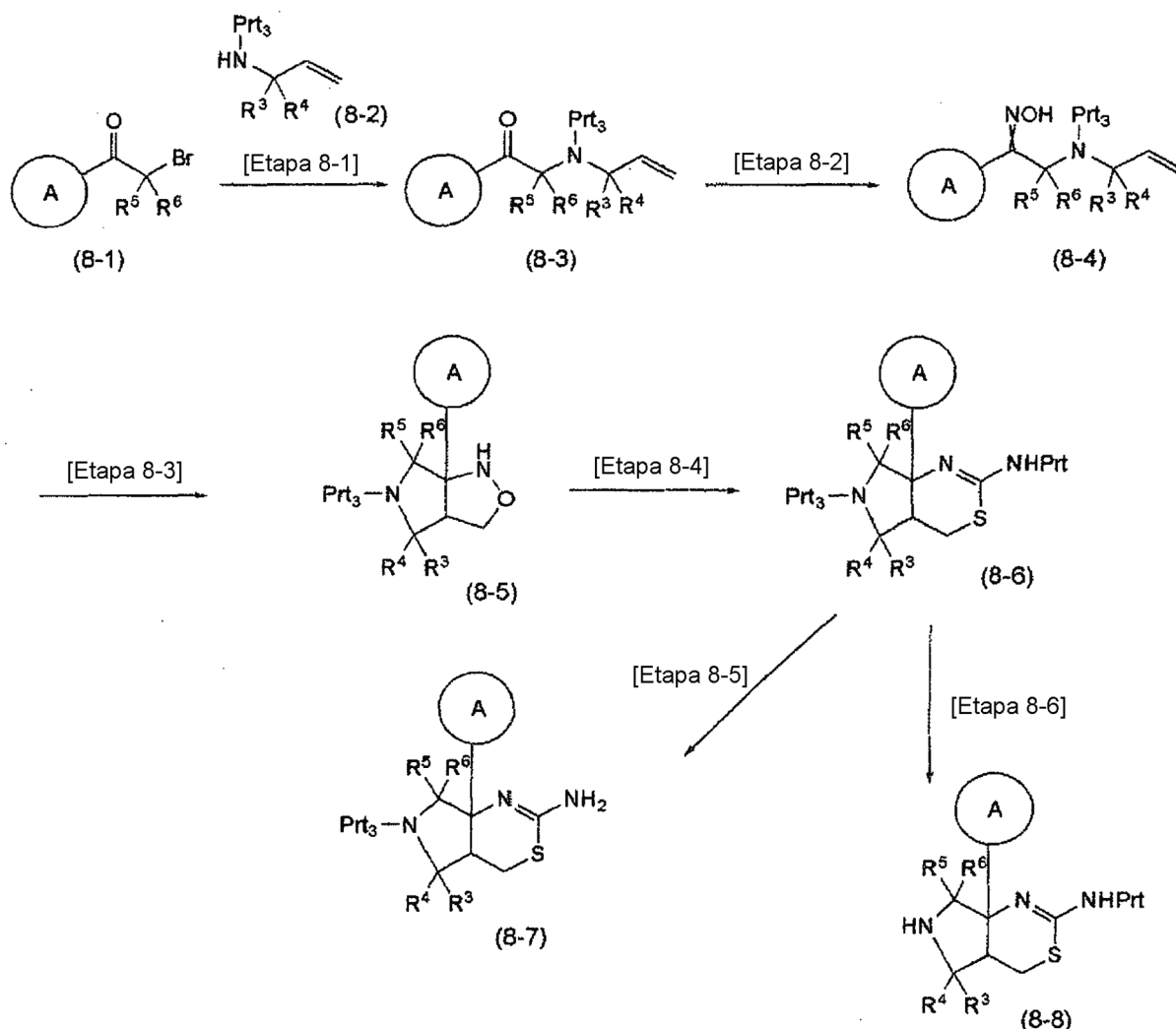
Etapa 7-3:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (7-5) desprotegiendo el grupo acetal del compuesto (7-4).

Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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

8. Método 8 de Preparación General:

[Fórmula 13]



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

El Método 8 de Preparación General son etapas del método para preparar compuestos de fórmulas generales (8-7) y (8-8) que son intermedios sintéticos del compuesto (I) según la presente invención en el Método 5 de Preparación general, en el que Y es un átomo de nitrógeno y Z es un enlace sencillo. Estos compuestos se pueden preparar a partir de un compuesto (8-1) como materia prima mediante las etapas mostradas anteriormente.

El compuesto (8-1) 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. Un compuesto (8-2) 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.

Etapa 8-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (8-3) mediante reacción del compuesto (8-1) con el compuesto (8-2). Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas habitualmente en la reacción de N-alkilación de un compuesto amino (tal como las condiciones descritas en J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 y J. Med. Chem. 2000, 43, 3808-3812). En esta reacción, el compuesto (8-3) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (8-1) con el compuesto (8-2) en un disolvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina, por ejemplo. El disolvente 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. Ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, THF, acetonitrilo y DMF. La reacción se puede llevar a cabo haciendo que 1 a 10 equivalentes de una base apropiada actúe en tal disolvente. Ejemplos de la base usada incluyen N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de sodio y carbonato de potasio. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 72 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 12 horas. La temperatura de reacción es habitualmente la temperatura enfriada con hielo hasta 50°C.

Etapa 8-2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (8-4) mediante oximación del compuesto (8-3).

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas habitualmente en reacción de oximación de un compuesto carbonílico, tales como las condiciones descritas en J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 y J. Med. Chem. 2000, 43, 3808-3812.

Específicamente, el compuesto (8-4) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (8-3) con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina (tal como hidrocloreto de hidroxilamina o sulfato de hidroxilamina) en presencia de una base o en ausencia de una base, por ejemplo. El disolvente 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. Ejemplos de la base usada incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, piridina, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio, hidróxido de bario y 2,6-lutidina. El tiempo de reacción no está 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 la temperatura de reflujo del disolvente, y más preferiblemente temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Etapa 8-3:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (8-5) sometiendo el compuesto de oxima (8-4) a reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas habitualmente en reacción de cicloadición 1,3-dipolar tal como las condiciones descritas en J. Org. Chem. 1993, 58, 4538-4546 y Tetrahedron Letters, Vol. 29, No. 41, p 5312-5316.

Específicamente, el compuesto (8-5) se pueden obtener calentando el compuesto (8-4) a reflujo en un disolvente toluénico, 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 tolueno, xileno y clorobenceno. 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 la temperatura de reflujo del disolvente, y más preferiblemente temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

Se pueden lograr resultados favorables, tal como un rendimiento mejorado y un tiempo de reacción reducido, mediante adición de un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc como aditivo, por ejemplo.

Se pueden obtener resultados favorables, tal como un tiempo de reacción reducido y un rendimiento mejorado, llevando a cabo esta reacción usando un reactor de microondas.

Etapa 8-4:

El compuesto (8-6) se puede sintetizar a partir del compuesto (8-5) using una serie de métodos descritos en el método de preparación anterior ((Etapa 5-4) a (Etapa 5-6)).

Etapa 8-5:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (8-7) a partir del compuesto (8-6) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 5-7).

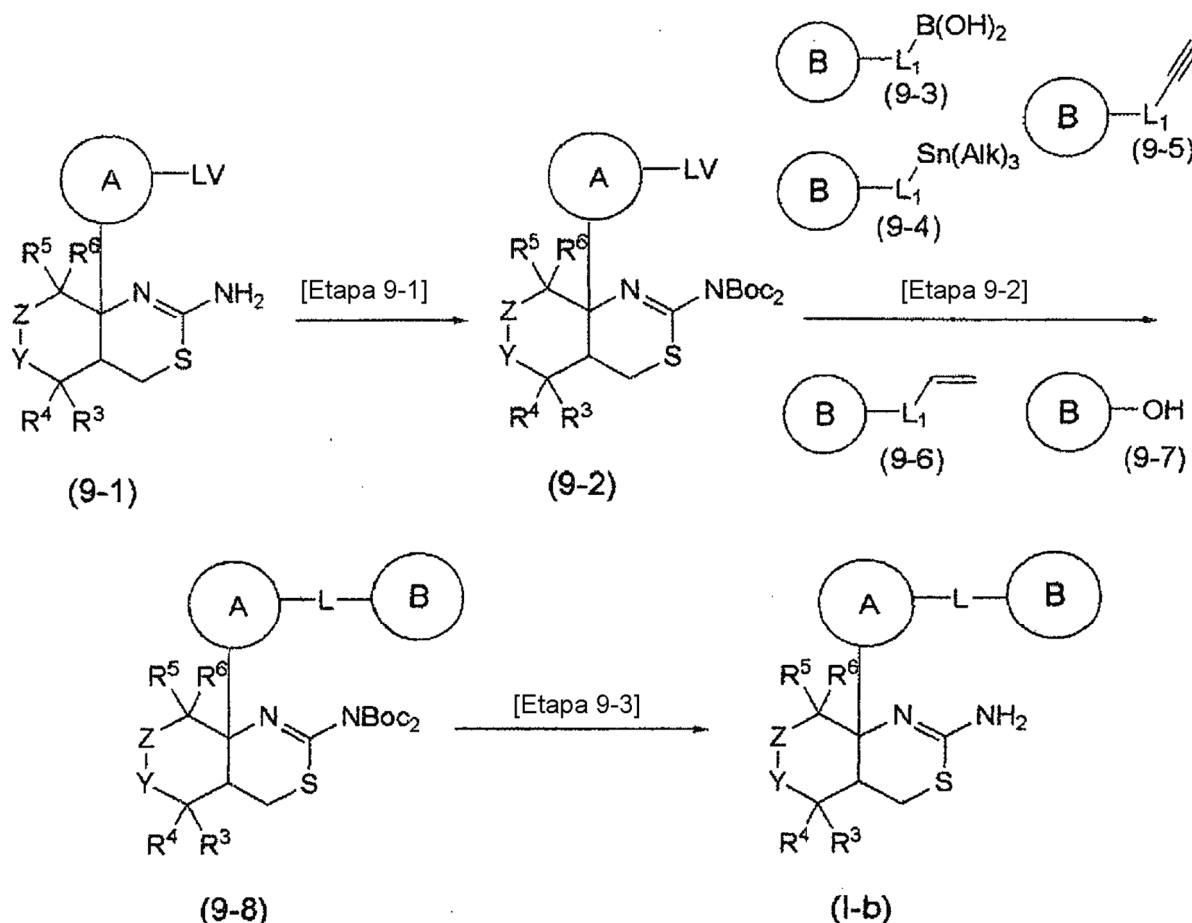
Etapa 8-6:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (8-8) desprotegiendo el grupo amino del compuesto (8-6). El grupo protector de amino usado en esta etapa no está particularmente limitado. Cuando Pr_3 es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, por ejemplo, esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas generalmente (tales como las condiciones descritas en un documento tal como Tetrahedron Vol. 47, nº 26, p. 4591-4602, 1991). Cuando Pr_3 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.

9. Método 9 de Preparación General:

[Fórmula 14]



En la fórmula, L₁ representa un enlace sencillo o un grupo alquileo de C1-6 en compuestos (9-3) y (9-4), y representa un enlace sencillo o un grupo alquileo de C1-4 en compuestos (9-5) y (9-6), L representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo alquileo de C1-6, un grupo alquilenilo de C2-6 o un grupo alquilenilo de C2-6, Alk representa un grupo alquilo de C1-6, y el Anillo A, el Anillo B, R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, Z y LV son como se definen anteriormente.

El Método 9 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 átomo de oxígeno, un grupo alquileo de C1-6, un grupo alquilenilo de C2-6 o un grupo alquilenilo de C2-6, y R¹ y R² son átomos de hidrógeno, a partir de un compuesto (9-1) como materia prima mediante las etapas anteriores.

El compuesto (9-1) 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 de Método 1 de Preparación General y Método 2B del Método 2 de Preparación General, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos. Los compuestos (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) y (9-7) pueden ser cada uno 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 además por un método descrito en los Ejemplos de Preparación entre los Ejemplos.

Etapa 9-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (9-2) di-t-butoxicarbonilando el compuesto (9-1). Esta reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas generalmente en 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 (9-2) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (9-1) con dicarbonato de di-terc-butilo usando 4-dimetilaminopiridina como base en un disolvente tal como THF, 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 tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, DMF y acetonitrilo, y disolventes mixtos de los mismos. Ejemplos de la base usada incluyen trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, DBU y sus mezclas. Se usa una cantidad catalítica hasta un exceso de, y más preferiblemente 0,1 a 5 equivalentes de la base con respecto al compuesto (9-1). 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 (9-1). 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.

Etapas 9-2:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (9-8) mediante reacción de acoplamiento del compuesto (9-2) con el compuesto (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) o (9-7) usando un metal de transición. Esta reacción se puede llevar a cabo en las condiciones usadas habitualmente en reacción de acoplamiento usando un metal de transición (tal como la reacción de Suzuki-Miyaura, reacción de Stille, reacción de Sonogashira, reacción de Heck o reacción de síntesis de aril éteres de Buckwald et al.).

Los ejemplos de la reacción de Suzuki-Miyaura 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. Los ejemplos de la reacción de la síntesis de aril éteres de Buckwald et al. incluyen la reacción en un documento tal como Buckwald, S. L. et al., J Am Chem Soc (1999) 121 (18), 4369-4378. 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(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), bis(terc-butilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II) y [1,3-bis(difenilfosfina)propano]níquel (II), y mezclas de estos catalizadores metálicos. La cantidad del catalizador organometálico usado es alrededor de 0,001 a 0,5 equivalentes con respecto a la materia prima. La cantidad del compuesto (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) o (9-7) usada no está particularmente limitada, y es habitualmente 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (9-2). 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, por ejemplo, temperatura enfriada con hielo hasta la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 hasta 48 horas, y preferiblemente 0,5 hasta 24 horas.

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

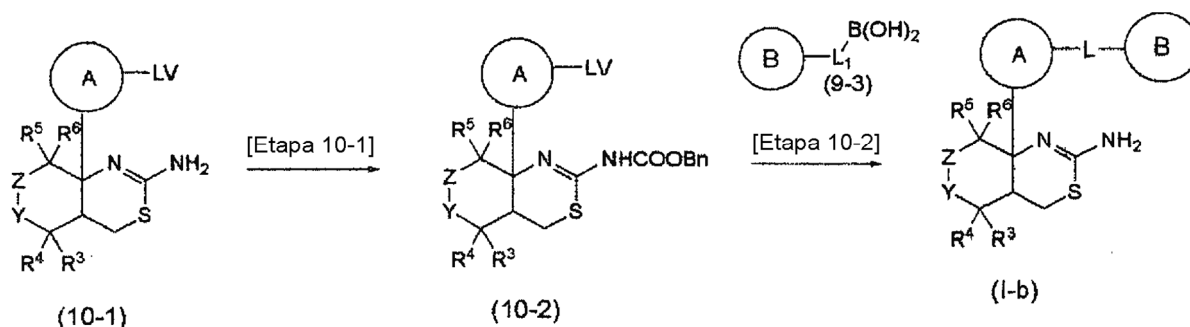
Etapas 9-3:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-b) a partir del compuesto (9-8) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapas 3-4).

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 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, se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-b) obtenido en el Método 9 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C₁₋₆.

10. Método 10 de Preparación General:

[Fórmula 15]



En la fórmula, el Anillo A, Anillo B, R³, R⁴, R⁵, R⁶, Z, Y, L₁, L y LV son como se definen anteriormente.

El Método 10 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 (10-1).

El compuesto (10-1) 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 2B del Método 2 de Preparación General, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

Etapa 10-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (10-2) mediante benciloxycarbonilación del compuesto (10-1).

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas generalmente en la benciloxycarbonilación 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. 531-537. El compuesto (10-2) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (10-1) con cloroformiato de bencilo en un disolvente mixto de 1,4-dioxano y disolución saturada de bicarbonato de sodio, por ejemplo.

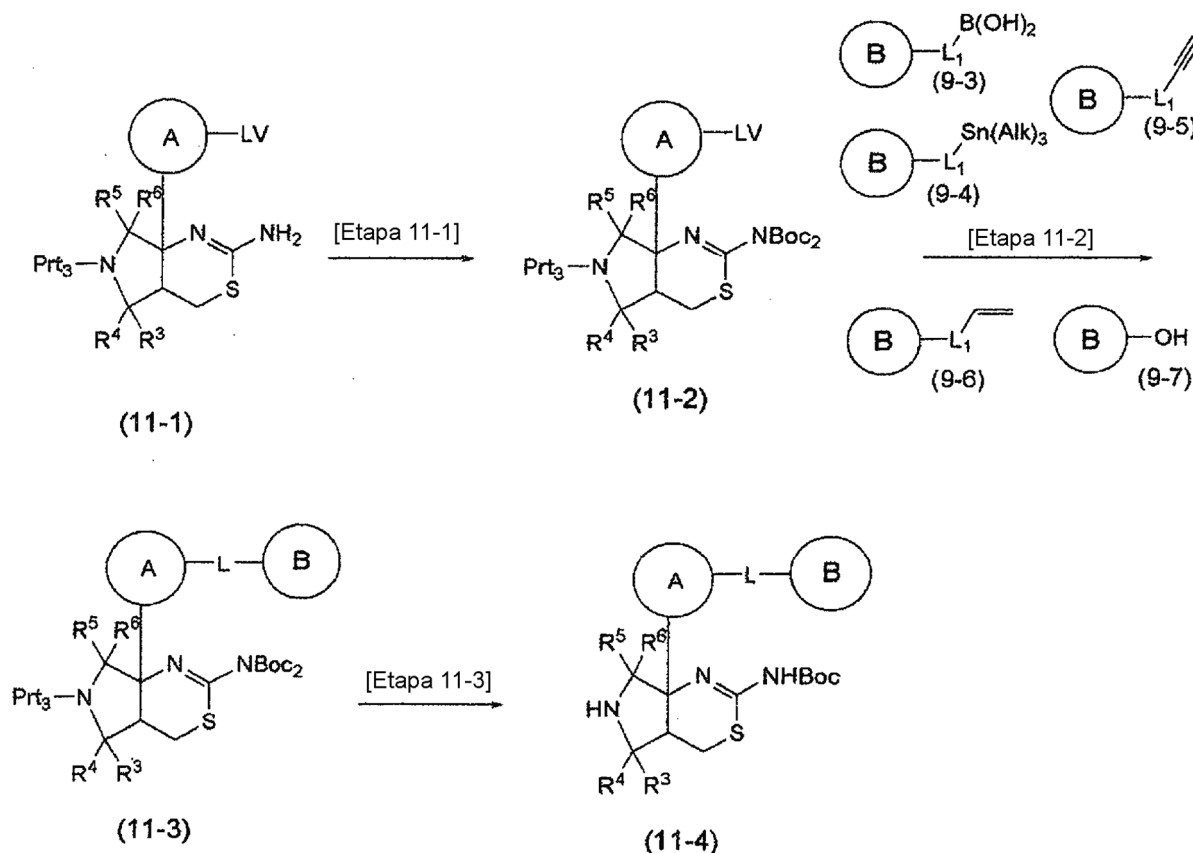
Etapa 10-2:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-b) a partir del compuesto (10-2) como materia prima usando el mismo método como la reacción de Suzuki-Miyaura descrita en el método de preparación anterior (Etapa 9-2).

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 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, se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-b) obtenido en el Método 10 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C₁₋₆.

11. Método 11 de Preparación General:

[Fórmula 16]



En la fórmula, el Anillo A, el anillo B, R³, R⁴, R⁵, R⁶, L₁, L, LV, Alk y Prt₃ son como se definen anteriormente.

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

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

Etapa 11-1:

Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (11-2) a partir del compuesto (11-1) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 9-1).

Etapa 11-2:

Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (11-3) a partir del compuesto (11-2) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapa 9-2).

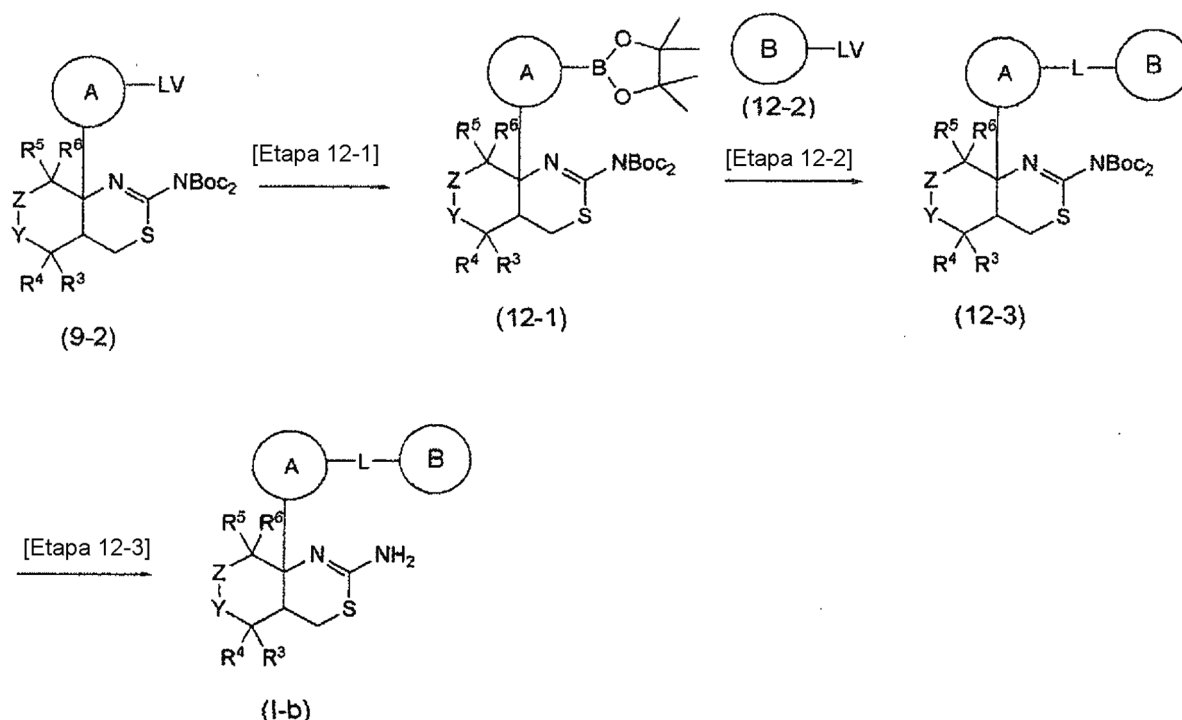
Etapa 11-3:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (11-4) desprotegiendo el grupo amino del compuesto (11-3). El grupo protector de amino usado en esta etapa no está particularmente limitado. Cuando Prt₃ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, por ejemplo, esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas generalmente (tales como las condiciones descritas en un documento tal como Tetrahedron Vol. 47, n° 26, p. 4591-4602, 1991). Cuando Prt₃ es un grupo 2,4-dimetoxibencilo en esta etapa, un grupo Boc se puede desproteger simultáneamente con desprotección del grupo 2,4-dimetoxibencilo. Cuando Prt₃ 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.

12. Método 12 de Preparación General:

[Fórmula 17]



5

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

El Método 12 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 (9-2).

- 10 El compuesto (9-2) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 9 de Preparación General, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos. Un compuesto (12-2) 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.
- 15

Etapa 12-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (12-1) mediante reacción de acoplamiento del compuesto (9-2) usando un metal de transición.

- 20 La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas habitualmente en una reacción de acoplamiento que usa un metal de transición, tales como las condiciones descritas en Org. Lett. 2007, Vol. 9, n° 4, 558-562 y Bioorg. Med. Chem, 14 (2006) 4944-4957. Específicamente, el compuesto (12-1) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (9-2) con bis(pinacolato)diborano en condiciones de calentamiento en un disolvente tal como DMF, en presencia de un catalizador tal como acetato de potasio o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), por ejemplo.

- 25 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
- 30

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.

- 5 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.

Etapas 12-2:

- 10 Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (12-3) a partir del compuesto (12-1) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapas 9-2).

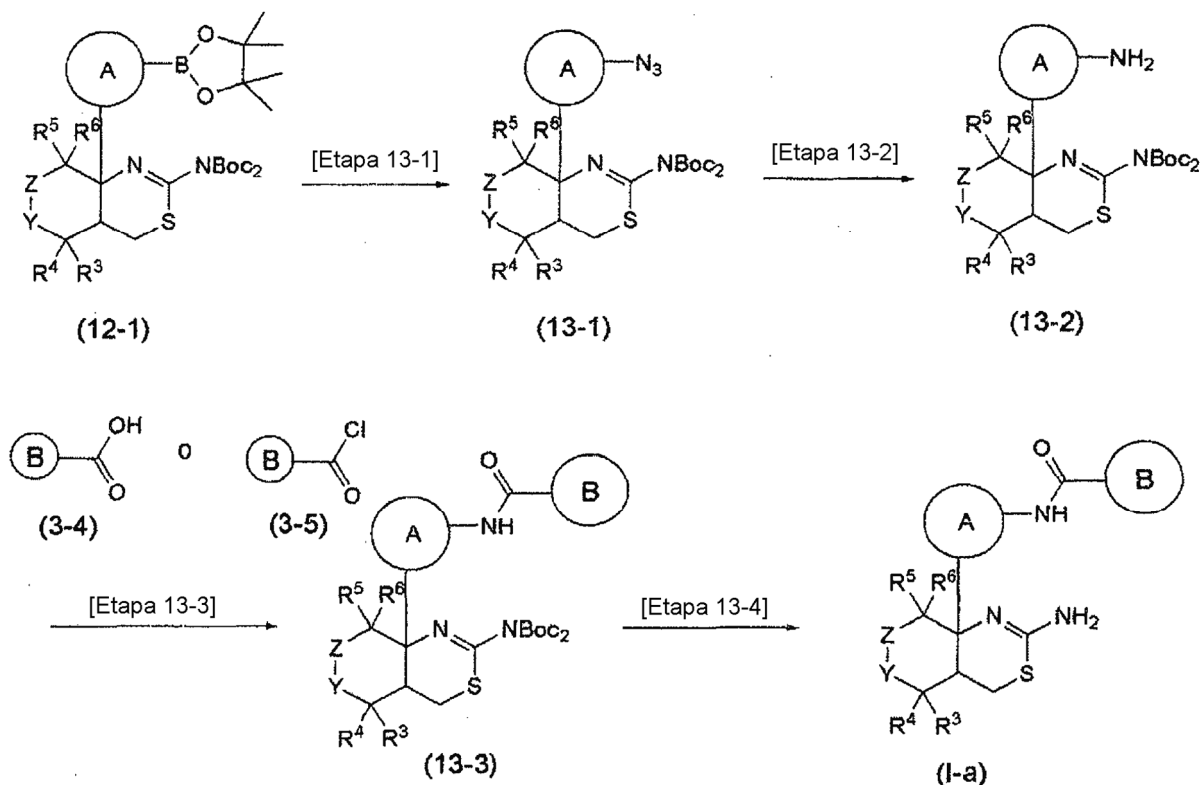
Etapas 12-3:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-b) a partir del compuesto (12-3) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapas 3-4).

- 15 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 carboxílico 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 , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-b) obtenido en el Método 12 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

- 25 13. Método 13 de Preparación General:

[Fórmula 18]



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

El Método 13 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 (12-1).

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

Etapas 13-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (13-1) mediante reacción del compuesto (12-1) con azida sódica en presencia de un catalizador de cobre.

10 La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las descritas en Org. Lett. 2007, Vol. 9, nº 5, 761-764 y Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3525-3529, por ejemplo. Específicamente, el compuesto (13-1) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (12-1) 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.

15 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 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.

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

Etapas 13-2:

30 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (13-2) mediante reacción de reducción de la azida del compuesto (13-1). La reacción en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las descritas en J. Org. Chem. 2003, 68, 4693-4699, por ejemplo. Específicamente, el compuesto (13-2) se puede obtener disolviendo el compuesto (13-1) en un disolvente tal como metanol, y haciendo reaccionar la disolución con borohidruro de sodio, por ejemplo.

Etapas 13-3:

Esta etapa es una etapa para sintetizar un compuesto (13-3) a partir del compuesto (13-2) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapas 3-3).

35 Etapas 13-4:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-a) a partir del compuesto (13-3) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapas 3-4).

40 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 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 , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-a) obtenido en el Método 13 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C₁₋₆.

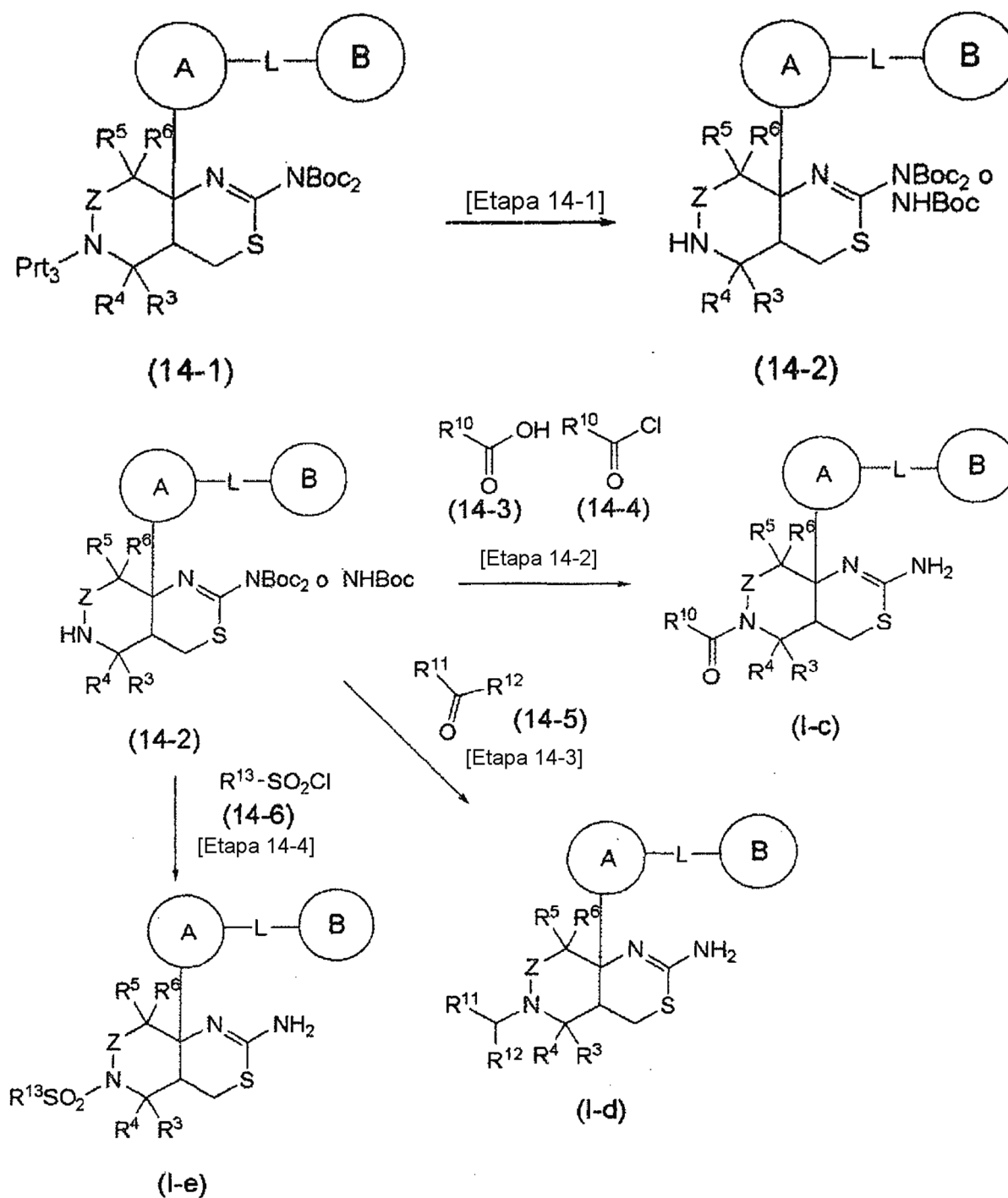
50 Como alternativa, -NHCO- de L en el compuesto de la fórmula (I-a) de la presente invención se puede convertir en -NR^eCO- (en el que R^e es un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto (I-a) obtenido en el Método 13 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente tal como un haluro de alquilo de C₁₋₆.

El compuesto de la fórmula (I) según la presente invención, en el que L es $-\text{NR}^{\text{e}}\text{SO}_2-$, se puede obtener usando un compuesto de haluro de sulfonilo correspondiente en lugar del compuesto (3-4) o (3-5) usado en el Método 13 de Preparación General.

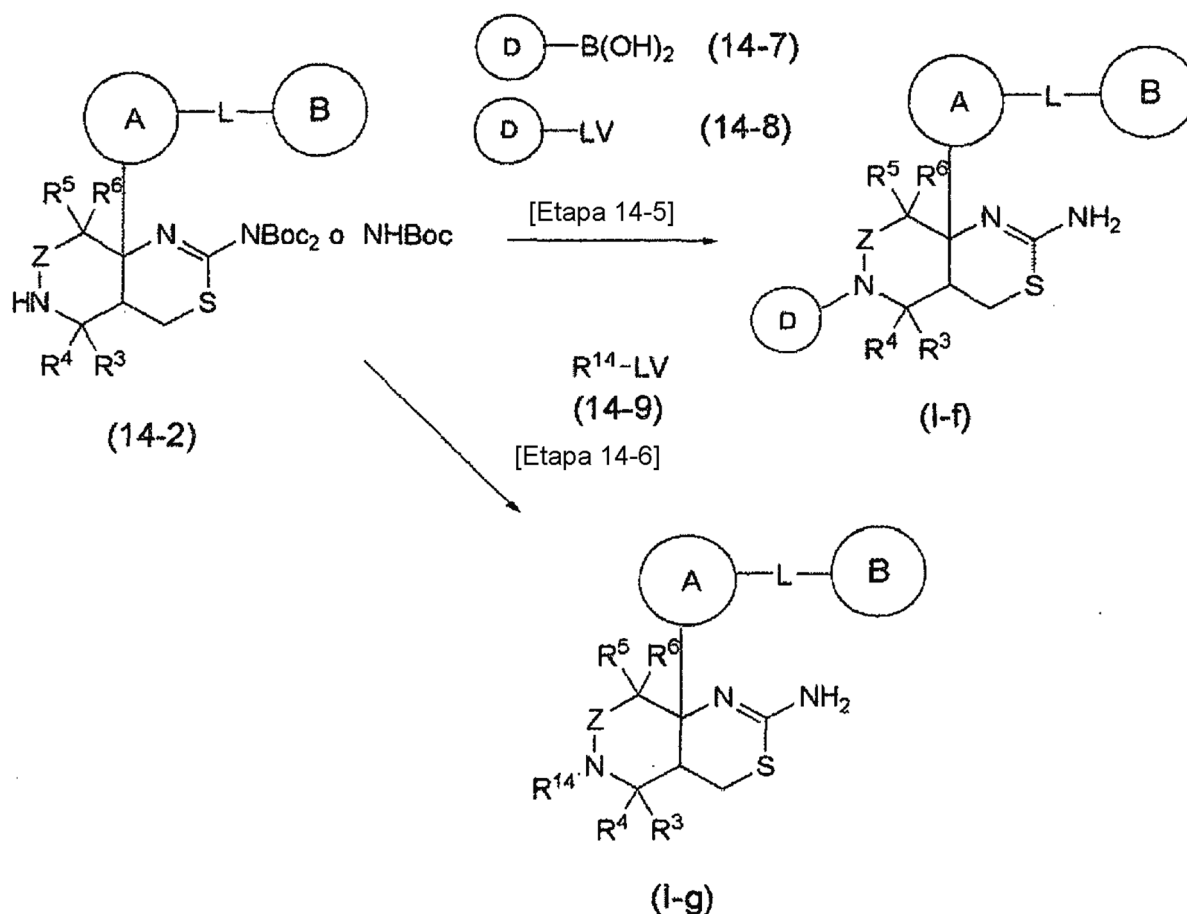
14. Método 14 de Preparación General:

5

[Fórmula 19-1]



[Fórmula 19-2]



En la fórmula, el Anillo A, Anillo B, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L, Z, Prt_3 y LV son como se definen anteriormente; el Anillo D representa un grupo arilo de C_{6-14} 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 ; R^{10} 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^{11} y R^{12} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, 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 ; o R^{11} y R^{12} , juntos, pueden formar un anillo; R^{13} 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 ; y R^{14} representa un grupo aralquilo de C_{7-12} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α .

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

El compuesto (14-1) se puede preparar a partir de un producto comercialmente disponible mediante el Método 5 de Preparación General, Método 8 de Preparación General, Método 9 de Preparación General, Método 10 de

Preparación General, Método 11 de Preparación General, Método 12 de Preparación General, o una combinación de los mismos, y también se puede preparar mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

- 5 Los compuestos (14-3), (14-4), (14-5), (14-6), (14-7), (14-8) y (14-9) pueden ser cada uno un producto comercialmente disponible 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 además mediante un método descrito en los Ejemplos de Preparación dentro de los Ejemplos.

Etapla 14-1:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (14-2) desprotegiendo el grupo amino del compuesto (14-1).

- 10 La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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.

- 15 El grupo protector de amino usado en esta etapa no está particularmente limitado. Cuando Prt_3 es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, por ejemplo, esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas generalmente (tales como las condiciones descritas en un documento tal como Tetrahedron Vol. 47, n° 26, p. 4591-4602, 1991). Un grupo Boc se puede desproteger simultáneamente con desprotección del grupo 2,4-dimetoxibencilo. 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 Prt_3 es un grupo benciloxicarbonilo, el compuesto (14-2) se puede obtener desprotegiendo el compuesto (14-1) mediante hidrogenación usando paladio-carbono como catalizador en un disolvente tal como un alcohol, por ejemplo.

- 25 Etapla 14-2:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-c) a partir del compuesto (14-2) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior ((Etapla 3-3) y (Etapla 3-4)).

Etapla 14-3:

- 30 Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-d) usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapla 3-4) tras la reacción de aminación reductora del compuesto (14-2) con el compuesto (14-5).

- 35 La reacción de aminación reductora se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las usadas habitualmente en reacción de aminación reductora de un compuesto carbonílico con un compuesto amínico. La reacción de reducción en esta etapa no está particularmente limitada. Los ejemplos de la reacción de reducción incluyen reacción de aminación reductora usando un agente reductor tal como borano o un compuesto de complejo de hidruro de boro. Los ejemplos de la reacción de aminación reductora que usan un compuesto de 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 complejo de hidruro de boro que se pueden usar incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.

- 40 Cuando el compuesto de complejo de hidruro de boro se usa como agente reductor, el disolvente 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 específicos del disolvente que se pueden usar incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Se puede lograr un resultado más preferible, tal como un rendimiento mejorado, llevando a cabo esta reacción en presencia de un ácido. Tal ácido no está particularmente limitado. Los ejemplos preferibles del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, y ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc, un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, y tetraisopropóxido de titanio (IV).

Etapla 14-4:

- 50 Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-e) usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapla 3-4) tras la sulfonylación del grupo amino del compuesto (14-2). Para la sulfonylación, la persona experta en la técnica conoce la reacción que usa un derivado de cloruro de sulfonilo.

Etapla 14-5:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-f) usando un método descrito en el método de preparación anterior (Etapla 3-4) tras la reacción de acoplamiento del compuesto (14-2) con el compuesto (14-7) o (14-8). En esta

etapa se usa una reacción tal como acoplamiento usando un complejo de metal de transición o similar, o sustitución aromática nucleofílica (reacción SNAr).

La reacción de acoplamiento en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que las descritas en Org. Lett. 2007, Vol. 9, nº 5, 761-764 y Org. Lett. 2003, Vol., 5, nº 23, 4397-4400, por ejemplo. Específicamente, la reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo se puede hacer reaccionar el compuesto (14-2) con el compuesto (14-7) 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.

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.

Cuando esta etapa es un acoplamiento usando como catalizador un complejo de metal de transición o similar, la reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (14-2) y el compuesto (14-8), que es un derivado de haluro de arilo, un derivado de haluro de heteroarilo, un derivado de ariloxitri fluorometanosulfonato o un derivado de heteroariloxitri fluorometanosulfonato, en las mismas condiciones que 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 ariloxitri fluorometanosulfonato o el derivado de heteroariloxitri fluorometanosulfonato 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), tris(dibencilidenacetona)paladio (0) y un complejo de cobre con ligando diólico. 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 favorables (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 etapa no está particularmente limitado, y es habitualmente 0,5 a 72 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas.

Cuando esta etapa es una sustitución aromática nucleofílica (reacción SNAr), la reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (14-2) y el compuesto (14-8), que es un derivado de haluro de arilo, un derivado de haluro de heteroarilo, un derivado de ariloxitri fluorometanosulfonato o un derivado de heteroariloxitri fluorometanosulfonato, en presencia de una base en las mismas condiciones que las usadas habitualmente. El derivado de haluro de arilo, el derivado de haluro de heteroarilo, el derivado de ariloxitri fluorometanosulfonato o el derivado de heteroariloxitri fluorometanosulfonato 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 SNAr) usada en esta etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que 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 pueden 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.

Etapa 14-6:

Esta etapa es una etapa para sintetizar el compuesto (I-g) a partir del compuesto (14-2) como materia prima usando un método descrito en el método de preparación anterior ((Etapa 8-1) y (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 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 , se puede obtener haciendo reaccionar adicionalmente cualquiera de los compuestos (I-c) a (I-g) obtenidos en el Método 14 de Preparación General con un compuesto de haluro correspondiente, tal como un haluro de alquilo de C_{1-6} .

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

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

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 como un ingrediente activo 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.

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 cetoestearílico y alcohol behenílico; 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 como ingrediente activo el derivado de aminodihidrotiazina condensado o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según la presente invención, 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.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

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

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

Pd2DBA3: Tris(dibencilidenacetona)paladio

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

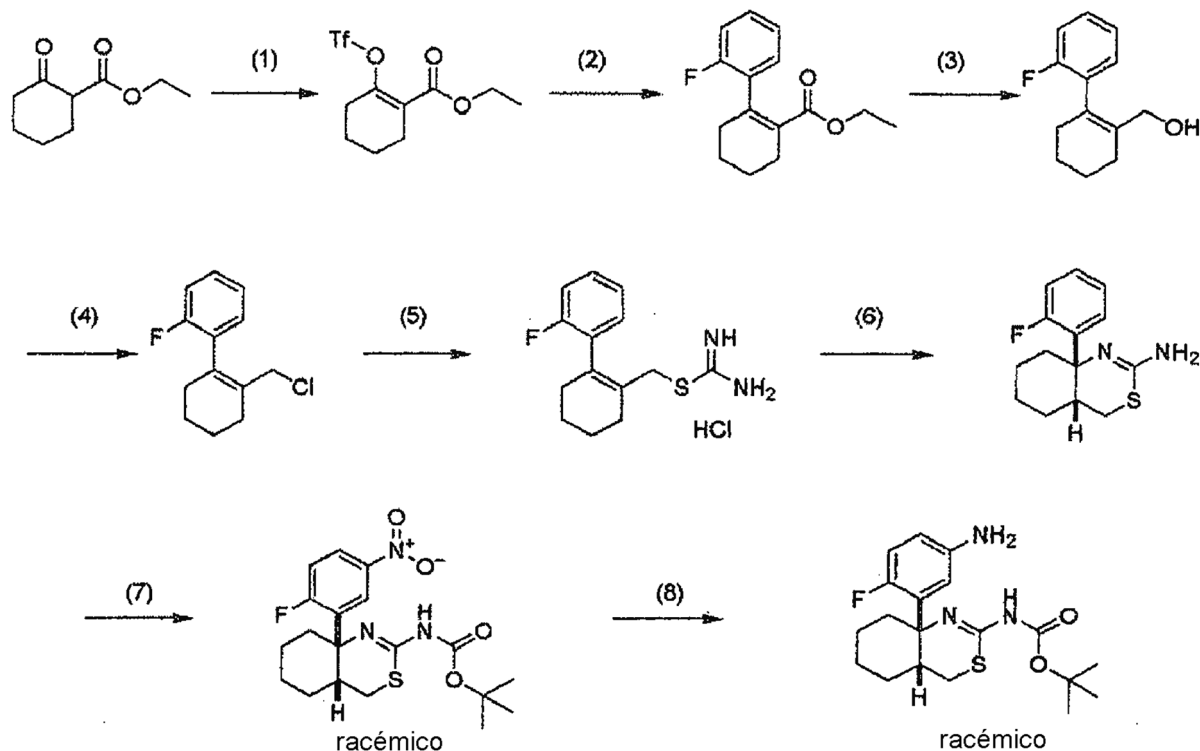
Los desplazamientos químicos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se registran en unidades δ (ppm) con respecto a tetrametilsilano, y las constantes de acoplamiento se registran en Hercios (Hz). Los patrones se designan como s: singlete, d: doblete, t: triplete, br: ancho.

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

Ejemplo de Preparación 1

Síntesis de (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 20]



(1) Síntesis de 2-trifluorometanosulfonyloxyciclohex-1-encarboxilato de etilo

Se añadió diisopropiletilamina (38,0 ml) a una disolución de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (8,00 g) en diclorometano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C . Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (8,80 ml). La mezcla se agitó toda la noche con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, y se lavó dos veces adicionalmente con una disolución de ácido cítrico al 5% (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto bruto (15,5 g). El producto bruto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 4,28 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H).

(2) Síntesis de 2-(2-fluorofenil)ciclohex-1-encarboxilato de etilo

Se añadió etanol (100 ml) a una disolución de 2-trifluorometanosulfonyloxyciclohex-1-encarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(1) (17,0 g) en tolueno (200 ml). Se añadieron ácido 2-fluorofenilborónico (7,74 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paldio (1,60 g). Se añadió una disolución 1 N de carbonato de sodio (55,3 ml), seguido de la sustitución de la atmósfera de la reacción con nitrógeno. La disolución de la reacción se calentó hasta 80°C , y se agitó durante ocho horas. Tras devolver a la temperatura ambiente, el exceso de etanol se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (10,5 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,75 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 3,89 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,99-7,08 (m, 3H), 7,22 (m, 1H).

(3) Síntesis de [2-(2-fluorofenil)ciclohex-1-enil]metanol

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,90 g) a un matraz de recuperación, y se le añadió THF (300 ml) en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución de 2-(2-fluorofenil)ciclohex-1-encarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(2) (10,3 g) en THF (100 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadieron secuencialmente agua (1,90 ml), una disolución 5N de hidróxido de sodio (1,90 ml) y agua (5,70 ml) a la disolución de la reacción. Posteriormente se añadió sulfato de magnesio anhidro, seguido de extracción con acetato de etilo. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,88 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (dt, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 1,75 (a, 4H), 2,25 (a, 2H), 2,30 (a, 2H), 3,86 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,22 (m, 1H).

(4) Síntesis de 1-(2-clorometilciclohex-1-enil)-2-fluorobenceno

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (14,7 ml) a una disolución de [2-(2-fluorofenil)ciclohex-1-enil]metanol obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(3) (8,88 g) en diclorometano (300 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,00 ml) gota a gota a la disolución de la reacción en un baño de hielo. La disolución de la reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. Se añadió agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,88 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75 (s a, 4H), 2,27 (m, 4H), 3,89 (s a, 2H), 7,03-7,29 (m, 4H).

(5) Síntesis de hidrocloreuro de 2-[2-(2-fluorofenil)ciclohex-1-enilmetil]isotiourea

Se añadió tiourea (2,09 g) a una disolución de 1-(2-clorometilciclohex-1-enil)-2-fluorobenceno obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(4) (5,88 g) en etanol (200 ml). La disolución de la reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 270 minutos. Se añadió tiourea (399 mg) a la disolución de la reacción, seguido de agitación a la misma temperatura durante una hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron éter dietílico y acetato de etilo al jarabe residual. Precipitó un sólido blanco mediante tratamiento ultrasónico. Tras reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el sobrenadante se eliminó. Posteriormente, el sólido se lavó con éter dietílico, y el sobrenadante se eliminó de nuevo. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,38 g).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,69 (s, 4H), 2,20 (s, 2H), 2,21 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,17 (dt, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 9,04 (s a, 3H).

(6) Síntesis de (±)-(4aR*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El hidrocloreuro de 2-[2-(2-fluorofenil)ciclohex-1-enilmetil]isotiourea obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(5) (6,38 g) se disolvió en TFA (32,0 ml) con enfriamiento con hielo, y se añadió ácido trifluorometanosulfónico (6,40 ml) gota a gota a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó toda la noche con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se vertió en hielo, se diluyó con éter dietílico y después se neutralizó con bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción generada se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,58 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47-1,83 (m, 7H), 2,26 (m, 1H), 2,52 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,70 (ddd, J = 4,0, 6,8, 12,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,28 (dt, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H).

(7) Síntesis de (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(6) (3,50 g) se añadió a ácido sulfúrico concentrado (25,0 ml) en un baño de hielo. Se añadió ácido nítrico fumante (gravedad específica: 1,53, 800 µl) gota a gota a la disolución de la reacción, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se neutralizó con una disolución 5N de hidróxido de sodio. El sólido generado se recogió mediante filtración a través de un filtro de vidrio, y se lavó con agua. El sólido se disolvió en un disolvente mixto de THF y acetato de etilo, y la disolución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente o menor, para obtener un producto bruto de una reacción intermedia. Se añadió trietilamina (9,20 ml) a una disolución del producto bruto en THF (100 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (8,64 g) a la disolución de la reacción, seguido de agitación durante dos días. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,70 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,55 (s, 9H), 1,65-1,88 (m, 7H), 2,23 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,83 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 8,20 (m, 2H).

(8) Síntesis de (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

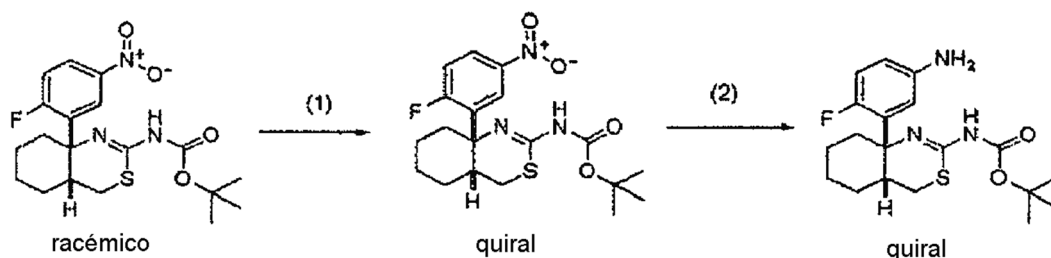
Se añadió paladio al 10%-carbono (15,8 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(7) (58,0 mg) en metanol (14,5 ml). La atmósfera del sistema de reacción se sustituyó con hidrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (58,0 mg). El producto bruto resultante se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,64-1,87 (m, 7H), 2,35 (m, 1H), 2,47 (dd, $J = 2,8, 12,8$ Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,54 (m, 2H), 6,85 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 2

Síntesis de [(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 21]



(1) Síntesis de (+)-((4aR*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il)carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(7) (80,0 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK[™] OJ-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 20 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 9,38 a 18,3 minutos se recogieron para obtener el compuesto del título. Se repitió la misma operación para obtener el compuesto del título (433 mg; >99% ee) a partir del racemato (1,00 g).

(2) Síntesis de [(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

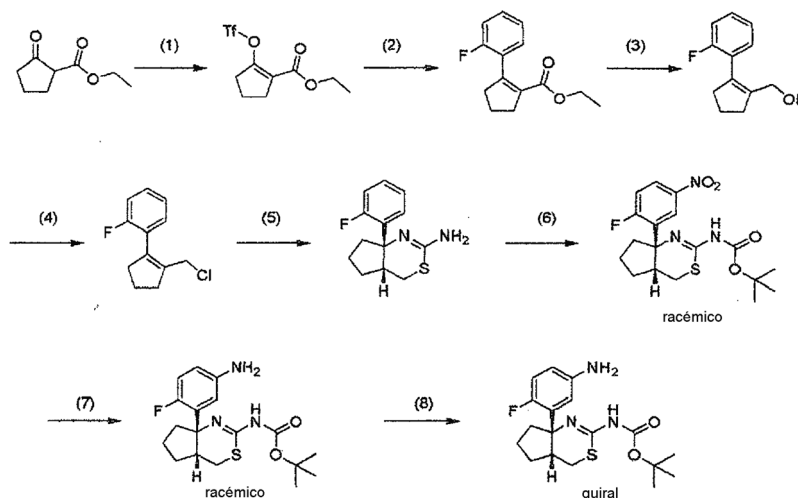
Se añadió gota a gota una disolución de ditionito de sodio (923 mg) en agua (20,0 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 2-(1) (433 mg) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó durante 30 minutos, y después el etanol se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente o menor. El residuo 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. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (111 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,57-2,05 (m, 7H), 2,36 (dt, $J = 4,4, 14,4$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J = 2,8, 12,4$ Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,90 (dd, $J = 4,0, 12,4$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 6,55 (m, 2H), 6,85 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 3

Síntesis de (-)-[(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 22]



(1) Síntesis de 2-trifluorometanosulfoniloxiciclopent-1-encarboxilato de etilo

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (27,2 ml) a una disolución de 2-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo (5,00 g) en diclorometano (100 ml) a -78°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (5,92 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó toda la noche con calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de lavado con una disolución de ácido cítrico al 5% (150 ml) dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y se añadió tolueno (200 ml) al filtrado. El diclorometano se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente o menor, para obtener una disolución del compuesto del título en tolueno. El compuesto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 4,27 (c, J = 6,0 Hz, 2H).

(2) Síntesis de 2-(2-fluorofenil)ciclopent-1-encarboxilato de etilo

Se añadieron ácido 2-fluorobencenoborónico (4,48 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (740 mg) a una disolución de 2-trifluorometanosulfoniloxiciclopent-1-encarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(1) en tolueno. Después, se añadieron etanol (100 ml) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (32 ml) a la disolución de la reacción, seguido de la sustitución de la atmósfera de la reacción con nitrógeno. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,60 g).

ESI-MS; m/z 235 [M+H].

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 4,05 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,10 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H).

(3) Síntesis de [2-(2-fluorofenil)ciclopent-1-enil]metanol

Se añadió gota a gota una disolución de 2-(2-fluorofenil)ciclopent-1-encarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(2) (7,60 g) en THF (100 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,34 g) en THF (300 ml) en un baño de hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Después, se añadieron secuencialmente gota a gota agua (1,35 ml), una disolución 5N de hidróxido de sodio (1,35 ml) y agua (4,05 ml) en un baño de hielo. Se añadió sulfato de magnesio anhidro a la mezcla de reacción generada, seguido de extracción con acetato de etilo. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (6,50 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (dt, J = 1,6, 5,8 Hz, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,03-7,27 (m, 4H).

(4) Síntesis de 1-(2-clorometilciclopent-1-enil)-2-fluorobenceno

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (17,2 ml) a una disolución de [2-(2-fluorofenil)ciclopent-1-enil]metanol obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(3) (6,50 g) en diclorometano (300 ml) en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,88 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después, la disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de

reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,23 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,02 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H).

(5) Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

Se añadió tiourea (2,60 g) a una disolución de 1-(2-clorometilciclopent-1-enil)-2-fluorobenceno obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(4) (7,20 g) en etanol (100 ml), y la mezcla se agitó con 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 jarabe residual se lavó con heptano, seguido de secado a presión reducida. Se añadieron ácido trifluoroacético (50,0 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (10,0 ml) al residuo en un baño de hielo. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante cuatro días. La disolución de la reacción se vertió en hielo, se diluyó con éter, y después se neutralizó con bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,98 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69-1,95 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 1,6, 8,4, 12,8 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 1,2, 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,33 (ddd, J = 2,0, 8,4, 8,8 Hz, 1H).

(6) Síntesis de (±)-[(4aR*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(5) (1,00 g) se disolvió en ácido sulfúrico (6,00 ml) en un baño de hielo. Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (215 µl, gravedad específica: 1,53) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y se neutralizó con una disolución 5N de hidróxido de sodio. El sólido generado se recogió mediante filtración a través de un filtro de vidrio, y después se disolvió en un disolvente mixto de THF y acetato de etilo. La disolución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener una reacción intermedia. Se añadieron trietilamina (2,77 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,47 g) a una disolución del intermedio en THF (50 ml), seguido de agitación durante dos días. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,00 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,80-2,16 (m, 5H), 2,52 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,25 (m, 1H).

(7) Síntesis de (±)-[(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio (2,10 ml) y hierro en polvo (905 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(6) (800 mg) en etanol (21,0 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después 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 (545 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 1,87-2,08 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 4,4, 14,0 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 3,4, 14,0 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 2,6, 7,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H).

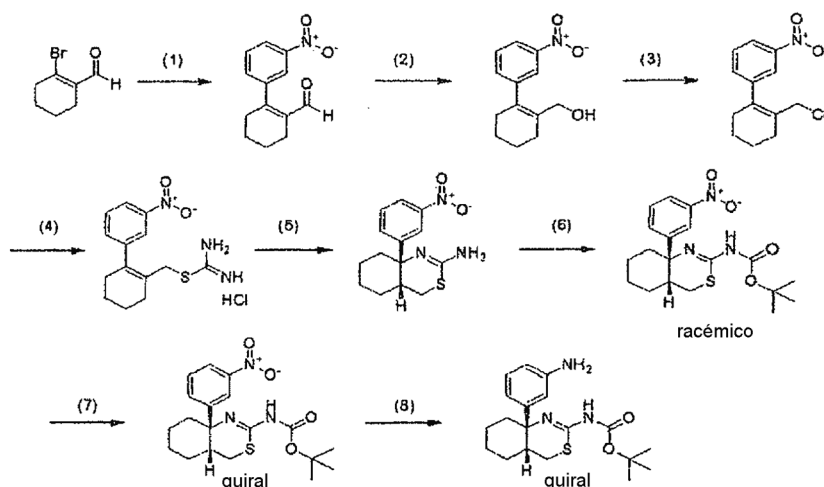
(8) Síntesis de (-)-[(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(7) (50 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 9:1, caudal: 20 ml/min.), y se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 17,1 a 22,8 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (200 mg; >99% ee) a partir de 500 mg del racemato.

Ejemplo de Preparación 4

Síntesis de [(4aR*,8aS*)-8a-(3-aminofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 23]



(1) Síntesis de 2-(3-nitrofenil)ciclohex-1-encarbaldeído

Se añadió etanol (11,1 ml) a una disolución de 2-bromociclohex-1-encarbaldeído (2,22 g) en tolueno (22,2 ml). Se añadieron ácido 3-nitrofenilborónico (2,34 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (270 mg) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (14,0 ml) a la mezcla. La atmósfera del sistema de reacción se sustituyó con nitrógeno. Después, la disolución de la reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante tres horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,00 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,76 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 9,46 (s, 1H).

(2) Síntesis de [2-(3-nitrofenil)ciclohex-1-enil]metanol

Se añadió cloruro de cerio heptahidratado (1,22 g) a una disolución mixta de 2-(3-nitrofenil)ciclohex-1-encarbaldeído obtenido en el Ejemplo de Preparación 4-(1) (630 mg) en metanol (60,0 ml) y THF (20,0 ml) en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (130 mg) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (610 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 1,77 (m, 4H), 2,30 (s, 4H), 3,93 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,11 (dt, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H).

(3) Síntesis de 1-(2-(3-nitrofenil)ciclohex-1-enil)-3-nitrobenzene

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,64 ml) a una disolución de [2-(3-nitrofenil)ciclohex-1-enil]metanol obtenido en el Ejemplo de Preparación 4-(2) (1,67 g) en diclorometano (109 ml) en un baño de hielo. Después se añadió cloruro de metanosulfonilo (668 μl) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,56 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,78 (m, 4H), 2,32 (s, 4H), 3,86 (s, 2H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,15 (m, 1H).

(4) Síntesis de hidrocloreuro de 2-[2-(3-nitrofenil)ciclohex-1-enilmetil]isotiurea

Se añadió tiourea (495 mg) a una disolución de 1-(2-(3-nitrofenil)ciclohex-1-enil)-3-nitrobenzene obtenido en el Ejemplo de Preparación 4-(3) (1,56 g) en etanol (71,6 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante cuatro

horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido residual se lavó con éter para obtener el compuesto del título (2,04 g).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,70 (s, 4H), 2,22 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,65 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,6, 2,4, 8,4 Hz, 1H), 9,02 (s a, 3H).

5 (5) Síntesis de (±)-(4aR*,8aS*)-8a-(3-nitrofenil)-4a,5,6,7,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1,00 ml) a una disolución de hidrocloreto de 2-[2-(3-nitrofenil)ciclohex-1-enilmetil]isotiourea obtenido en el Ejemplo de Preparación 4-(4) (2,04 g) en TFA (10,0 ml) en un baño de hielo. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. Posteriormente se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1,00 ml) a la disolución de la reacción, seguido de agitación durante dos días. Tras confirmar la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una disolución mixta de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y éter en un baño de hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,62 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47-1,86 (m, 8H), 2,23 (ddd, J = 4,0, 6,4, 11,6 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 1,2, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J = 1,2, 2,4, 8,0 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

20 (6) Síntesis de (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(3-nitrofenil)-4a,5,6,7,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió trietilamina (3,08 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 4-(5) (1,62 g) en THF (30,0 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,33 g) a la disolución de la reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres días. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,28 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,46-1,95 (m, 8H), 1,54 (s, 9H), 2,46 (m, 1H), 2,48 (dd, J = 2,4, 13,2 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H).

(7) Síntesis de (-)-[(4aR*,8aS*)-8a-(3-nitrofenil)-4a,5,6,7,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

30 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 4-(6) (70,0 mg) se disolvió en etanol (1,2 ml), y se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ OJ-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 20 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 12,0 a 21,51 minutos, para obtener el isómero (-) del título. Esta operación se repitió para obtener el isómero (-) del título (144 mg) a partir de 290 mg del material bruto.

35 (8) Síntesis de [(4aR*,8aS*)-8a-(3-aminofenil)-4a,5,6,7,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

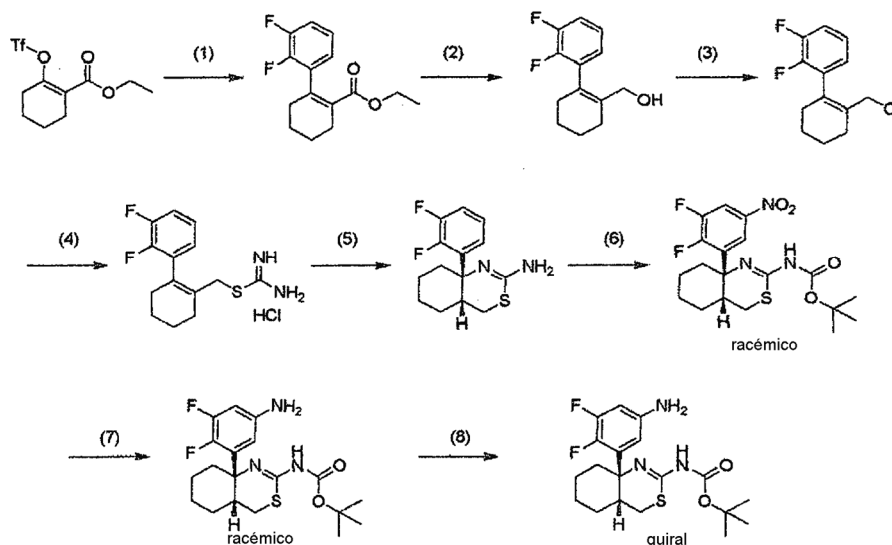
Una disolución saturada de ditionito de sodio (879 mg) se añadió a una disolución de (-)-[(4aR*,8aS*)-8a-(3-nitrofenil)-4a,5,6,7,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (395 mg) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió más etanol (10 ml) a la disolución de la reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante cinco minutos, se añadió más agua (10 ml). La disolución de la reacción se calentó hasta 40°C, y se agitó durante 30 minutos. Tras confirmar la terminación de la reacción, la disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El exceso de etanol en la disolución de la reacción se evaporó a presión reducida, y después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (110 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,61-1,99 (m, 8H), 2,38 (dd, J = 2,4, 13,2 Hz, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H).

50 **Ejemplo de Preparación 5**

Síntesis de (-)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2,3-difluorofenil)-4a-5,6,7,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 24]



(1) Síntesis de 2-(2,3-difluorofenil)ciclohex-1-encarboxilato de etilo

El compuesto del título (675 mg) se obtuvo a partir del 2-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-1-encarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(1) (1,00 g) y ácido 2,3-difluorofenilborónico (627 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(2).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,76 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 3,92 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,02 (m, 2H).

(2) Síntesis de [2-(2,3-difluorofenil)ciclohex-1-enil]metanol

El compuesto del título (490 mg) se obtuvo a partir del 2-(2,3-difluorofenil)ciclohex-1-encarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(1) (675 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(3).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,19 (dt, $J = 1,6, 5,8$ Hz, 1H), 1,75 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,04 (m, 2H).

(3) Síntesis de 1-(2-clorometilciclohex-1-enil)-2,3-difluorobenceno

El compuesto del título (588 mg) se obtuvo a partir del [2-(2,3-difluorofenil)ciclohex-1-enil]metanol obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(2) (490 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,77 (s, 4H), 2,29 (brs, 4H), 3,85 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,07 (m, 2H).

(4) Síntesis de hidrocloreuro de 2-[2-(2,3-difluorofenil)ciclohex-1-enilmetil]isotiourea

El compuesto del título (635 mg) se obtuvo a partir del 1-(2-clorometilciclohex-1-enil)-2,3-difluorobenceno obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(3) (588 mg) y tiourea (193 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(5).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,67 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,99 (s, 3H).

(5) Síntesis de ($\pm$)-(4aR*,8aS*)-8a-(2,3-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título (447 mg) se obtuvo a partir del hidrocloreuro de 2-[2-(2,3-difluorofenil)ciclohex-1-enilmetil]isotiourea obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(4) (635 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(6).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,48-1,81 (m, 7H), 2,22 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 2,8, 12,0$ Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 4,4, 12,0$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,03 (m, 3H).

(6) Síntesis de ($\pm$)-[(4aR*,8aS*)-8a-(2,3-difluoro-5-nitrofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (530 mg) se obtuvo a partir de la ($\pm$)-(4aR*,8aS*)-8a-(2,3-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 5-(5) (420 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(7).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,54-1,90 (m, 7H), 2,19 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 8,05 (m, 2H).

(7) Síntesis de (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2,3-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

- 5 El compuesto del título (174 mg) se obtuvo a partir del (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(2,3-difluoro-5-nitrofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(6) (530 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 3-(7).

ESI-MS; m/z 398 [M+H].

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,63-1,92 (m, 7H), 2,31 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 6,29 (m, 1H), 6,42 (ddd, J = 2,8, 6,0, 11,2 Hz, 1H).

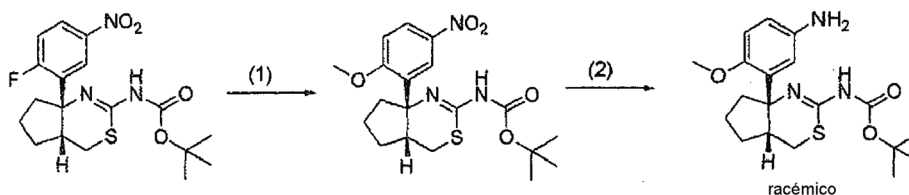
(8) Síntesis de (-)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2,3-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

- 15 El (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2,3-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(7) (150 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 20 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 9,13 a 12,4 minutos, para obtener el compuesto del título (42 mg).

Ejemplo de Preparación 6

- 20 Síntesis de (±)-[(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-metoxifenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

[Fórmula 25]



(1) Síntesis de (±)-[(4aR*,7aS*)-7a-(2-metoxi-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

- 25 Una disolución al 28% de metóxido de sodio en metanol (100 µl) se añadió a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(6) (97 mg) en metanol (2,0 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y se agitó a 45°C durante cinco 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 (75,8 mg).

- 30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 1,75-2,36 (m, 6H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (±)-[(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-metoxifenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

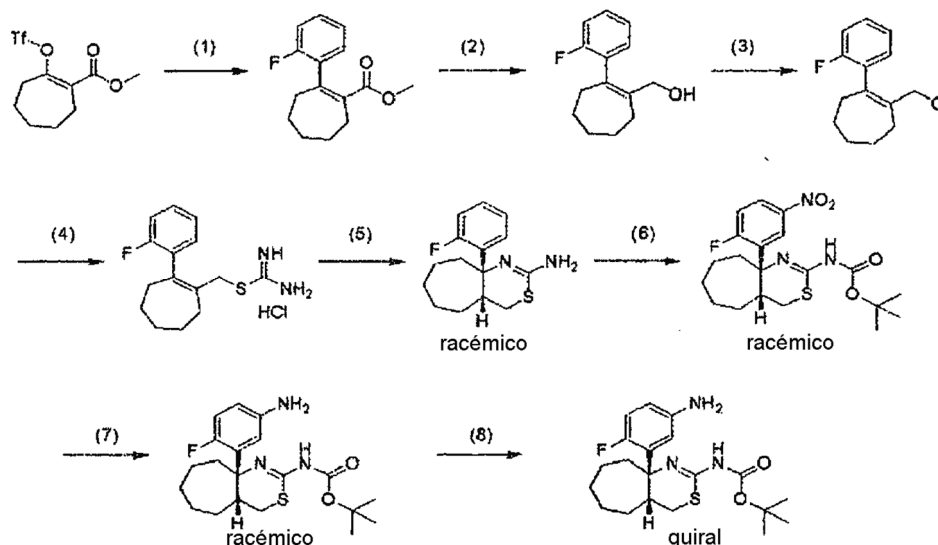
- 35 Se añadieron hierro (83,1 mg) y una disolución saturada de cloruro de amonio (168 µl) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 6-(1) (75,8 mg) en etanol (1,68 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo a una temperatura externa de 100°C durante 20 minutos. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la disolución de la reacción. La materia insoluble se separó por filtración. Se añadió agua al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (50 mg).

- 40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 1,78-2,15 (m, 5H), 2,49-2,61 (m, 1H), 2,67-2,74 (dd, J = 13,1, 4,3 Hz, 1H), 3,09-3,16 (dd, J = 13,1, 4,3 Hz, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,42-3,54 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,59-6,62 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 7

- 45 Síntesis de (-)-[(4aR*,9aS*)-9a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidro-ciclohepta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

[Fórmula 26]



(1) Síntesis de 2-(2-fluorofenil)-ciclohept-1-encarboxilato de metilo

5 El compuesto del título (10,2 g) se obtuvo a partir del 2-trifluorometanosulfoxiciclohept-1-encarboxilato de metilo preparado según el Ejemplo de Preparación 1-(1) (16,0 g) y ácido 2-fluorofenilborónico (4,50 g), según el método del Ejemplo de Preparación 1-(2).

ESI-MS; m/z 249 [M+H].

(2) Síntesis de [2-(2-fluorofenil)-ciclohept-1-enil]metanol

10 El compuesto del título (4,50 g) se obtuvo a partir del 2-(2-fluorofenil)-ciclohept-1-encarboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 7-(1) (10,2 g) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(3).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (dt, $J = 2,0, 6,0$ Hz, 1H), 1,56-1,67 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,21 (m, 1H).

(3) Síntesis de 1-clorometil-2-(2-fluorofenil)-ciclohepteno

15 El compuesto del título (1,56 g) se obtuvo a partir del [2-(2-fluorofenil)-ciclohept-1-enil]metanol obtenido en el Ejemplo de Preparación 7-(2) (2,10 g) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(4).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,55-1,68 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 3,92 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 7,05 (ddd, $J = 1,6, 8,0, 9,6$ Hz, 1H), 7,11 (dt, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,20 (dt, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H).

(4) Síntesis de hidrocloreto de 2-[2-(2-fluorofenil)-ciclohept-1-enilmetil]isotiourea

20 El compuesto del título (2,01 g) se obtuvo a partir del 1-clorometil-2-(2-fluorofenil)-ciclohepteno obtenido en el Ejemplo de Preparación 7-(3) (1,56 g) y tiourea (507 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(5).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,54 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 7,11 (dt, $J = 2,0, 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,99 (s, 3H).

(5) Síntesis de ($\pm$)-(4aR*,9aS*)-9a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidro-ciclohepta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

25 El compuesto del título (1,35 g) se obtuvo a partir del hidrocloreto de 2-[2-(2-fluorofenil)-ciclohept-1-enilmetil]isotiourea obtenido en el Ejemplo de Preparación 7-(4) (2,00 g) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(6).

ESI-MS; m/z 279 [M+H].

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,48-1,89 (m, 9H), 2,40 (m, 1H), 2,50 (dd, $J = 3,6, 12,0$ Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,77 (dd, $J = 3,6, 12,0$ Hz, 1H), 7,00 (ddd, $J = 1,6, 8,0, 12,8$ Hz, 1H), 7,07 (dt, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H).

30 (6) Síntesis de ($\pm$)-[(4aR*,9aS*)-9a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidro-ciclohepta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,83 g) se obtuvo a partir de la $(\pm)$ -(4aR*,9aS*)-9a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidro-ciclohepta[d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 7-(5) (1,35 g) según el método del Ejemplo de Preparación 1-(7).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,98 (m, 9H), 1,54 (s, 9H), 2,38 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 2,70 (3,2, 9,6 Hz, 1H), 2,82 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 8,19 (m, 2H).

(7) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,9aS*)]-9a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidrociclohepta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,36 g) se obtuvo a partir del $(\pm)$ -[(4aR*,9aS*)]-9a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidro-ciclohepta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 7-(6) (1,83 g) según el método del Ejemplo de Preparación 3-(7).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,57-1,99 (m, 9H), 2,45 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,53 (m, 2H), 6,84 (m, 1H).

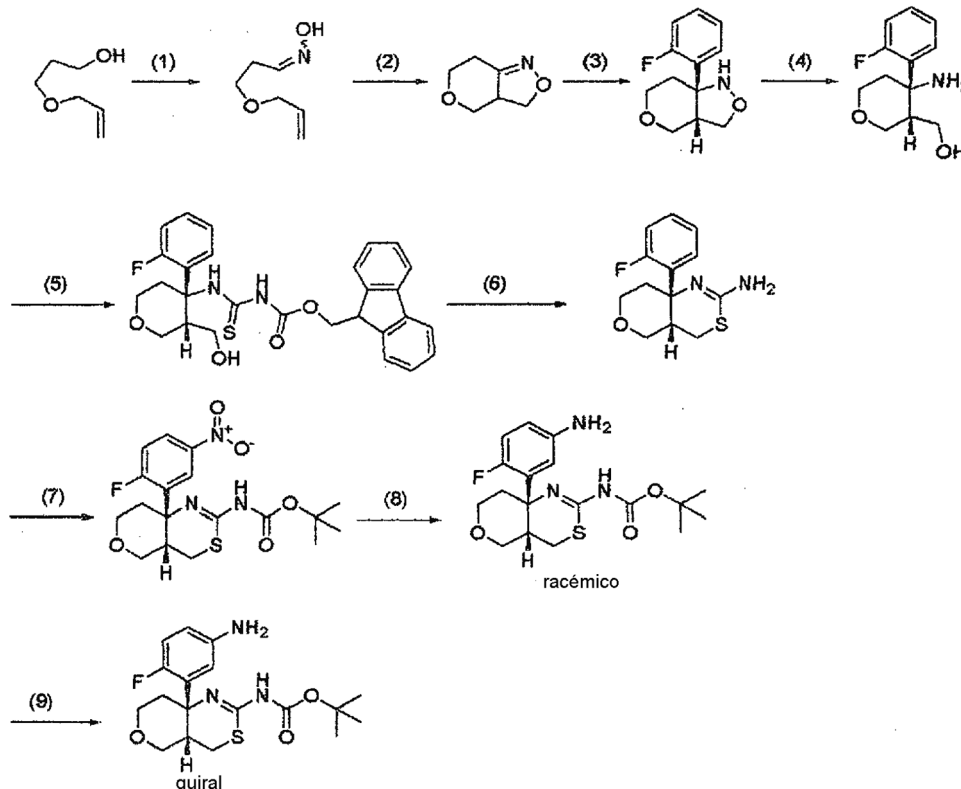
(8) Síntesis de $(-)$ -[(4aR*,9aS*)]-9a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidrociclohepta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El $(\pm)$ -[(4aR*,9aS*)]-9a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidrociclohepta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 7-(7) (140 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 14,3 a 17,9 minutos, para obtener el compuesto del título (60 mg).

20 Ejemplo de Preparación 8

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

[Fórmula 27]



(1) Síntesis de oxima de 3-aliloxi-propionaldehído

Una disolución que contiene cloruro de oxalilo (5,45 ml) en diclorometano (130 ml) se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una disolución que contiene dimetilsulfóxido (4,85 ml) en diclorometano (5 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después de agitar a la misma

temperatura durante 10 minutos, se añadió gota a gota una disolución que contiene 3-aliloxi-propan-1-ol (4,99 g) en diclorometano (5 ml) a la disolución de la reacción. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadió trietilamina (20,4 ml) a la disolución de la reacción. El baño de enfriamiento se eliminó. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100 ml) y agua (10 ml). Se añadieron acetato de sodio (12 g) y sulfato de hidroxilamina (8,02 g) a la disolución de la reacción a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después se añadieron una disolución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó de nuevo con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,5 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,47-2,52 (m, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,98-4,01 (m, 2H), 5,17-5,22 (m, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 5,85-5,96 (m, 1H), 6,86 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 7,50 (t, J = 5,6 Hz, 0,5H).

(2) Síntesis de (±)-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-pirano[4,3-c]isoxazol

Una disolución de hipoclorito de sodio al 5% (63,2 ml) se añadió a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(1) (5,5 g) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadieron agua y bisulfito de sodio (10 g) a la disolución de la reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica 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 (3,33 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,47-2,56 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 2,8, 14,0 Hz, 1H), 3,23-3,47 (m, 3H), 3,73 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 2,4, 11,2 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 6,8, 10,8 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 8,0, 10,8 Hz, 1H).

(3) Síntesis de (±)-(3aS*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-hexahidro-pirano[4-3-c]isoxazol

Una disolución de n-butil-litio en hexano (2,77 M; 18,9 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene 2-bromofluorobenceno (9,61 g) en tetrahidrofurano/tolueno (35 ml/115 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (6,6 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(2) (3,33 g) en tolueno (235 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Una disolución de 2-fluorofenil-litio preparado previamente se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadió cloruro de amonio acuoso a la disolución de la reacción, y la disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua 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. 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 (5,1 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,90-1,95 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 1H), 3,67-3,87 (m, 4H), 3,98 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H).

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

Se añadió cinc en polvo (19,1 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(3) (5,1 g) en ácido acético (130 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró. Se añadieron acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas se extrajeron adicionalmente cuatro veces de la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,1 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 3,54 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,89-3,96 (m, 4H), 7,07 (dd, J = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H).

(5) Síntesis de ([[(3R*,4S*)-4-(2-fluorofenil)-3-(hidroclimetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}carbonotioil)carbamato de (±)-9H-fluoren-9-ilmetilo

Se añadió isotiocianato de fluorenilmetiloxycarbonilo (7,02 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(4) (5,1 g) en diclorometano (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante dos 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 (10,03 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,64-1,66 (m a, 1H), 2,45-2,55 (m a, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 3,49-3,52 (m a, 1H), 3,67-3,87 (m, 4H), 4,00-4,04 (m, 2H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,50-4,59 (m, 2H), 7,05 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,26-7,46 (m, 6H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,96 (s a, 1H), 10,6 (s a, 1H).

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

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(5) (10 g) en metanol (200 ml), y la disolución de la reacción se calentó a reflujo durante dos horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (200 ml). Se añadió piperidina (20 ml) a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,17 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,69-3,80 (m, 3H), 3,88 (dd, J = 4,4, 10,8 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H), 7,04 (dd, J = 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 2H).

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

Se añadió ácido nítrico fumante (682 µl) gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(6) (2,08 g) en ácido sulfúrico concentrado (30 ml), con enfriamiento con hielo. Después de agitar la disolución de la reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, la disolución de la reacción se vertió en agua con hielo. La mezcla de reacción se hizo alcalina con una disolución 5N de hidróxido de sodio. Se añadió cloroformo a la mezcla, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml). Se añadieron trietilamina (6,6 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (6,5 g) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 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. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,7 g).

ESI-MS; m/z 412 [M⁺+H].

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,64-1,70 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 3,05-3,15 (m a, 1H), 3,60-3,93 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H).

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

Se añadieron hierro en polvo (5,28 g) y cloruro de amonio acuoso saturado (18,6 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(7) (4,7 g) en etanol (150 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se añadió hierro en polvo (5,28 g). La disolución de la reacción se calentó posteriormente a reflujo durante 30 minutos, y después se añadió más hierro en polvo (5,28 g). La disolución de la reacción se calentó posteriormente a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado al residuo, 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 a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,48 g).

ESI-MS; m/z 382 [M⁺+H].

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,55-1,66 (m, 1H), 2,48 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 4,0, 13,2 Hz, 1H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,71-3,94 (m, 4H), 6,53-6,59 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 8,0, 12,0 Hz, 1H).

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

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(8) (75 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK[™] AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 10

ml/min.), y se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 31,8 a 38,3 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (444 mg; >99% ee) a partir de 1 g del racemato.

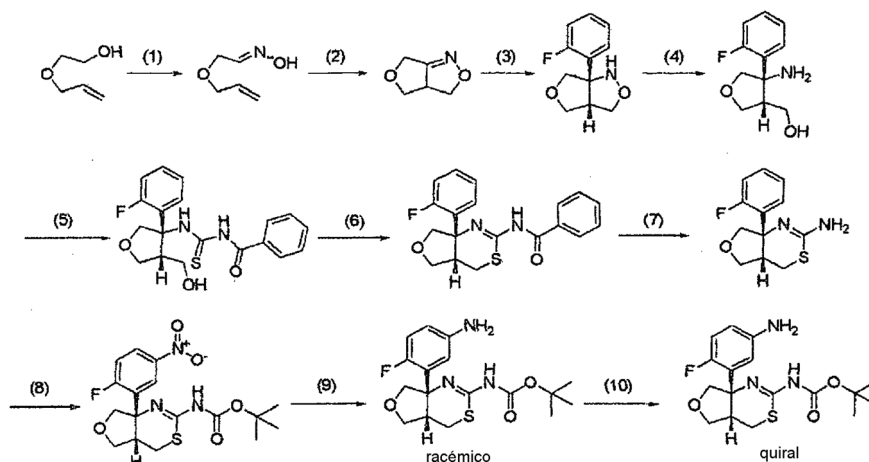
ESI-MS; m/z 382 $[M^+ + H]$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,55-1,66 (m, 1H), 2,48 (dd, $J = 2,8, 9,2$ Hz, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 4,0, 13,2$ Hz, 1H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,71-3,94 (m, 4H), 6,53-6,59 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,0, 12,0$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 9

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

[Fórmula 28]



(1) Síntesis de oxima de aliloxi-acetaldehído

Una disolución que contiene cloruro de oxalilo (27,3 ml) en diclorometano (600 ml) se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Una disolución que contiene dimetilsulfóxido (24,3 ml) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, una disolución que contiene 2-aliloxietanol (25 g) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadió trietilamina (102 ml) a la disolución de la reacción. El baño de enfriamiento se eliminó. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la disolución de la reacción. La capa orgánica se separó, y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (500 ml) y agua (50 ml). Se añadieron acetato de sodio (60,2 g) y sulfato de hidroxilamina (40,2 g) a la disolución de la reacción a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después se añadieron agua y acetato de etilo, 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 materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (13,2 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,00-4,04 (m, 2H), 4,09-4,11 (m, 1H), 4,35 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,85-5,95 (m, 1H), 6,92 (t, $J = 4,0$ Hz, 0,5 H), 7,51 (t, $J = 5,6$ Hz, 0,5H).

(2) Síntesis de ($\pm$)-3a,4-dihidro-3H,6H-furo[3,4-c]isoxazol

Una disolución de hipoclorito de sodio al 5% (170 ml) se añadió a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(1) (13,2 g) en diclorometano (400 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadieron agua y sodio bisulfito de (7,95 g) a la disolución de la reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,8 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,65 (dd, $J = 9,2, 8,0$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,0, 8,0$ Hz, 1H), 4,17-4,29 (m, 2H), 4,40-4,49 (m, 2H), 4,59 (dd, $J = 9,2, 8,0$ Hz, 1H).

(3) Síntesis de $(\pm)$ -(3aS*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)tetrahydrofuro[3,4-c]isoxazol

Una disolución 2,77 M de n-butil-litio en hexano (30,7 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene 2-bromofluorobenceno (15,6 g) en tetrahydrofurano/tolueno (50 ml/150 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (10,7 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(2) (4,8 g) en tolueno (350 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Se añadió gota a gota 2-fluorofenil-litio preparado previamente a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadió cloruro de amonio acuoso a la disolución de la reacción, y la disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua 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. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,6 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,39-3,45 (m, 1H), 3,52-3,62 (m a, 1H), 3,84-3,92 (m a, 2H), 3,98 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 4,16 (ddd, J = 2,4, 6,4, 11,2 Hz, 1H), 4,50-4,58 (m a, 1H), 5,11 (s a, 1H), 7,06 (ddd, J = 1,2, 8,4, 11,6 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 1,2, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,84-7,95 (m, 1H).

(4) Síntesis de $(\pm)$ -[(3R*,4S*)-4-amino-4-(2-fluorofenil)tetrahydrofurano-3-il]metanol

Se añadió cinc (polvo: 21 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(3) (5,6 g) en ácido acético (140 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita, y el filtrado 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 lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas se extrajeron posteriormente tres veces de la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,46 g).

ESI-MS; m/z 212 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,81-2,88 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 3,94-4,00 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 8,4, 9,2 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,4 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 1,2, 7,6, 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,53 (dt, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H).

(5) Síntesis de $(\pm)$ -1-benzoil-3-[(3S*,4R*)-3-(2-fluorofenil)-4-hidroximetil-tetrahydrofurano-3-il]tiourea

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(4) (2,5 g) se añadió a una disolución de isotiocianato de benzilo (2,13 g) en diclorometano (75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,19 g). ESI-MS; m/z 397 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,83 (dd, J = 4,4, 6,8 Hz, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 1,2, 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (td, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 6,4 Hz, 1H), 8,90 (s a, 1H), 11,8 (s a, 1H).

(6) Síntesis de $(\pm)$ -N-[(4aS*,7aS*-7a-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

Se añadió trifetilfosfina (7,08 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(5) (3,89 g) y tetrabromuro de carbono (8,95 g) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C, se agitó durante 20 minutos, y después se calentó hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, se añadió agua 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 a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,93 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,90 (dd, J = 4,8, 13,6 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 4,0, 13,6 Hz, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 4,22-4,25 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 1,2, 8,4, 12,4 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 1,2, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,52 (m, 5H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H).

(7) Síntesis de $(\pm)$ -(4aS*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(6) (2,08 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,6 ml) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante cinco horas. Tras enfriar la disolución de la reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice. El producto bruto resultante se suspendió en éter dietílico. El sólido generado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (1,19 g).

ESI-MS; m/z 253 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,83 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,99-3,08 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,44 (brs, 2H), 4,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 1,6, 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 1,2, 7,2, 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,46 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H).

(8) Síntesis de (±)-[(4aS*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió ácido nítrico fumante (293 µl) gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(7) (1,19 g) en ácido sulfúrico concentrado (20 ml), con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se vertió en agua con hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución 5N de hidróxido de sodio. Se añadió cloroformo a la mezcla, 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 a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). Se añadieron trietilamina (2,62 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,58 g) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua 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 a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,68 g).

ESI-MS; m/z 398 [M⁺+H].

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 2,74-2,99 (m a, 2H), 3,15-3,44 (m a, 1H), 3,72-3,85 (m a, 1H), 4,17-4,19 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 1H), 8,19-8,24 (m, 1H), 8,35 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H).

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

Se añadieron hierro en polvo (1,89 g) y cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(8) (1,68 g) en etanol (50 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado al residuo, 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 a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,54 g).

ESI-MS; m/z 368 [M⁺+H]. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 2,75 (dd, J = 4,4, 13,2 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 3,2, 13,2 Hz, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,62 (s a, 2H), 3,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 6,55-6,59 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4, 12,4 Hz, 1H).

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

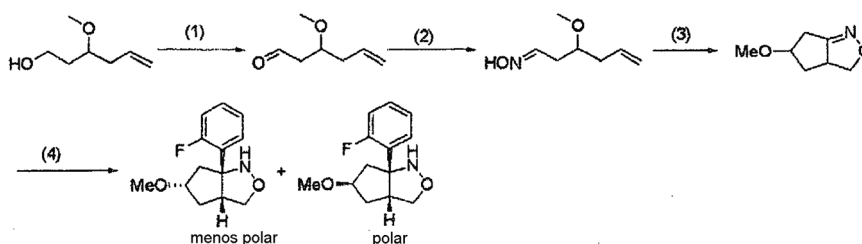
El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(9) (50 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 10 ml/min.), y se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 23,1 a 26,3 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (220 mg; >99% ee) a partir de 600 mg del racemato.

ESI-MS; m/z 368 [M⁺+H]. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 2,75 (dd, J = 4,4, 13,2 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 3,2, 13,2 Hz, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,62 (s a, 2H), 3,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14-4,17 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 6,55-6,59 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4, 12,4 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 10

Síntesis de (3aR*,5S*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol y (3aR*,5R*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol

[Fórmula 29]



(1) Síntesis de 3-metoxi-5-hexenal

Se añadió dimetilsulfóxido (0,612 ml) gota a gota a una disolución de cloruro de oxalilo (0,652 ml) en diclorometano (15 ml) a -55°C, y la mezcla se agitó a -70°C durante 10 minutos. Una disolución de 3-metoxi-5-hexenol (Tetrahedron, 61, 3183-3194 (2005)) (660 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a la disolución a -60°C, y la mezcla se agitó a -60°C durante 15 minutos. Se añadió trietilamina (4,95 ml) gota a gota a la disolución a -60°C, y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título que contiene diclorometano y trietilamina (3,0 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,24-2,70 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,76-3,86 (m, 1H), 5,00-5,40 (m, 2H), 5,70-5,90 (m, 1H), 9,80 (t, J = 1,6 Hz, 1H).

(2) Síntesis de oxima de 3-metoxi-5-hexenal

[0424] Una mezcla de 3-metoxi-5-hexenal (3,0 g, contaminado con diclorometano y trietilamina), sulfato de hidroxilamina (990 mg) y acetato de sodio (624 mg) en etanol (6,5 ml)-agua (0,65 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (500 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,22-2,48 (m, 3H), 2,52-2,68 (m, 1H), 3,37 y 3,38 (s, total 3H), 3,40-3,54 (m, 1H), 5,05-5,20 (m, 2H), 5,72-5,90 (m, 1H), 6,86 y 7,48 (t, J = 5,6 Hz, total 1H), 7,80 y 8,22 (s a, total 1H).

(3) Síntesis de 5-metoxi-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]isoxazol

Una disolución de hipoclorito de sodio (5% de cloro disponible, 9,36 ml) se añadió gota a gota a una disolución de oxima de 3-metoxi-5-hexenal (450 mg) en diclorometano (20 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C hasta la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con diclorometano. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión normal. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título menos polar (230 mg) y el compuesto del título más polar (150 mg).

Compuesto del título menos polar

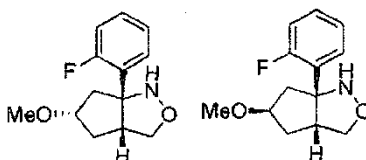
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54-1,68 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 3H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,92-4,06 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H).

Compuesto del título más polar

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,45-1,60 (m, 1H), 2,40-2,55 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 8,4, 18,0, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,20-4,33 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H).

(4) Síntesis de (3aR*,5S*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol y (3aR*,5R*,6aS*)-6a-{2-fluorofenil}-5-metoxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol

[Fórmula 30]



Se añadió n-butil-litio (2,77 M, 2,29 ml) gota a gota a una disolución de 2-bromofluorobenceno (1,22 g) en tolueno (20 ml)-tetrahydrofurano (6 ml) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (0,797 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 5-metoxi-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]isoxazol (427 mg, mezcla de compuestos más polar y menos polar) en tolueno (30 ml) a -78°C. Una disolución de 2-fluorofenil-litio preparado previamente se añadió gota a gota a la disolución a -78°C hasta -60°C. La disolución de la reacción se agitó a -78°C durante una hora. Una disolución de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción a -78°C, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro

de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título menos polar (5S, 247 mg) y el compuesto del título más polar (5R, 275 mg).

5 Compuesto del título menos polar (5S)

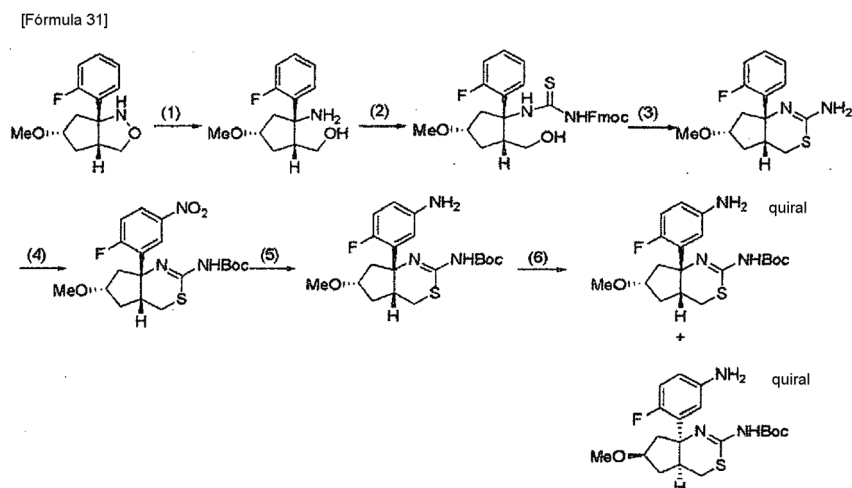
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,95-2,17 (m, 2H), 2,17-2,32 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,90-7,32 (m, 3H), 7,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Compuesto del título más polar (5R)

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00-2,26 (m, 3H), 2,34-2,44 (m, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,69 (s a, 1H), 4,08-4,22 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,32 (m, 1H), 7,58-7,72 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 11

Síntesis de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (isómero (+) e isómero (-))



15 (1) Síntesis de [(1R*,2S*,4S*)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-4-metoxiciclopentil]metanol

Se añadió cinc (533 mg) a una disolución de (3aR*,5S*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol (247 mg) en ácido acético (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,2 horas. Se añadió cinc (500 mg) a la disolución de la reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres horas. El cinc se eliminó mediante filtración, y el filtrado se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (245 mg).

ESI-MS; m/z 240 $[\text{M}^+ + \text{H}]$.

25 (2) Síntesis de ([[(1S*,2R*,4S*)-1-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-4-metoxiciclopentil]amino]carbonotioil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una disolución de [(1R*,2S*,4S*)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-4-metoxiciclopentil]metanol (225 mg) e isotiocianato de fluorenilmetiloxycarbonilo (316 mg) en diclorometano (18 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La disolución de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (330 mg).

30 ESI-MS; m/z 543 $[\text{M}^+ + \text{Na}]$.

(3) Síntesis de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

35 Una disolución de ([[(1S*,2R*,4S*)-1-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-4-metoxiciclopentil]amino]carbonotioil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (330 mg) en metanol (20 ml)-ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se calentó a reflujo durante tres horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo (10 ml) y piperidina (1 ml) al residuo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (170 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,98-2,10 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 8,4, 14,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 4,10-4,22 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,0, 12,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17-7,35 (m, 2H).

(4) Síntesis de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió ácido nítrico fumante (0,02 ml) a una disolución de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina (151 mg) en ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en una disolución 5N de hidróxido de sodio-agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron trietilamina (0,301 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (176 mg) a una disolución del producto bruto resultante en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (118 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 2,00-2,25 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,70-2,95 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 4,10-4,20 (m, 1H), 7,14-7,30 (m, 1H), 8,12-8,26 (m, 2H).

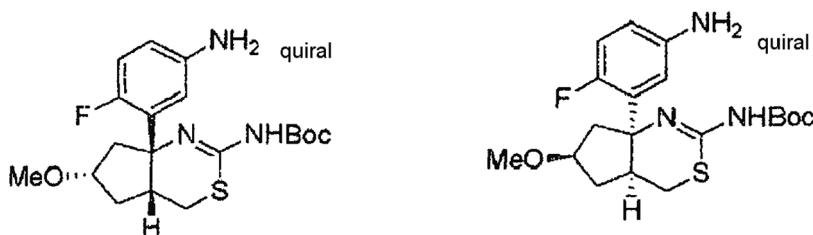
(5) Síntesis de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Una disolución de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (118 mg) y hierro (133 mg) en etanol (8 ml)-una disolución saturada de cloruro de amonio (0,303 ml) se agitó a 87°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se vertió en agua-acetato de etilo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (83 mg).

ESI-MS; m/z 396 [M⁺+H].

(6) Síntesis de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (isómero (+) e isómero (-))

[Fórmula 32]



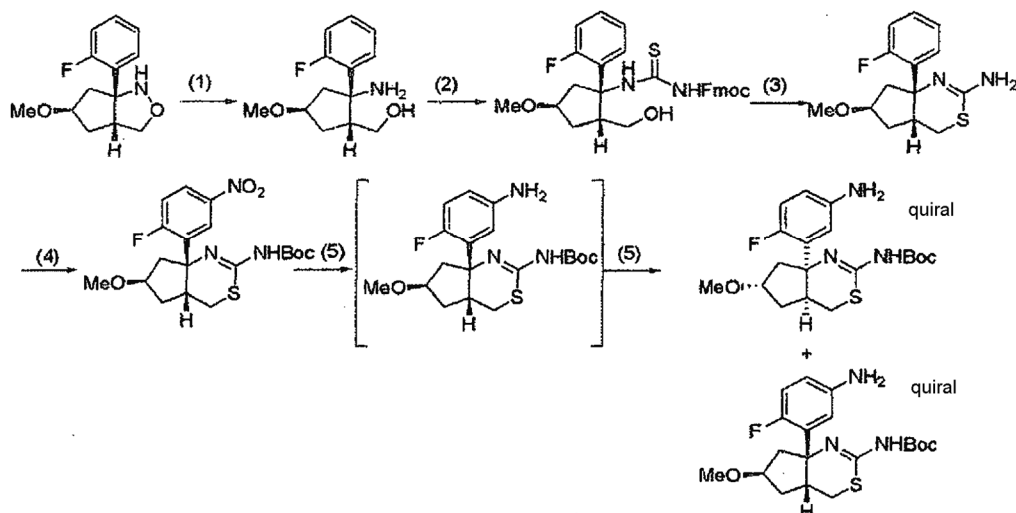
El (±)-[(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (83 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ ADH, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 14 a 17,5 minutos, para obtener el isómero (+) del título (44 mg; >99% ee). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 17,5 a 23 minutos, para obtener el isómero (-) del título (45 mg; 95% ee). Los valores de la propiedad del compuesto (-) son como se muestran más abajo rotación óptica (-)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 1,92-2,08 (m, 1H), 2,13 (ddd, J = 6,4, 6,4, 12,0 Hz, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,69 (dd, J = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 2,80-3,05 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,63 (s a, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 6,54 (ddd, J = 3,2, 3,6, 8,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 12

Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (isómero (+) e isómero (-))

[Fórmula 33]



(1) Síntesis de [(1R*,2S*,4R*)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-4-metoxiciclopentil]metanol

Se añadió cinc (533 mg) a una disolución de (3aR*,5R*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol (275 mg) en ácido acético (5,57 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió más cinc (500 mg) a la disolución de la reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres horas. El cinc se eliminó mediante filtración, y el filtrado se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (270 mg).

ESI-MS; m/z 240 $[M^+ + H]$.

(2) Síntesis de (((1S*,2R*,4R*)-1-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-4-metoxiciclopentil]amino}carbonotioil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Una disolución de [(1R*,2S*,4R*)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-4-metoxiciclopentil]metanol (250 mg) e isotiocianato de fluorenilmetiloxycarbonilo (351 mg) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La disolución de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (340 mg).

ESI-MS; m/z 543 $[M^+ + Na]$

(3) Síntesis de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

Una disolución de (((1S*,2R*,4R*)-1-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-4-metoxiciclopentil]amino}carbonotioil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (340 mg) en metanol (20 ml)-ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se calentó a reflujo durante tres horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo (10 ml) y piperidina (2 ml) al residuo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (130 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,87 (ddd, $J = 3,6, 9,2, 13,2$ Hz, 1H), 2,20-2,38 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 6,8, 12,8$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,87-4,00 (m, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,6, 12,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17-7,33 (m, 2H).

(4) Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

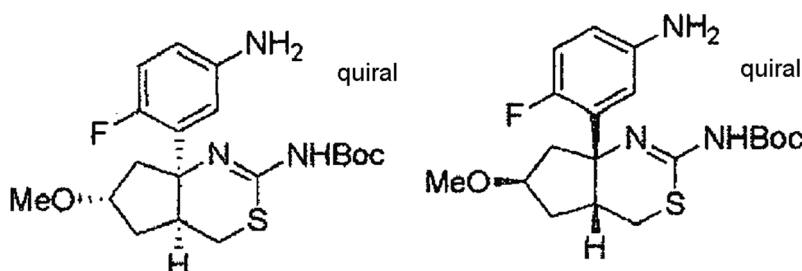
Se añadió ácido nítrico fumante (0,0193 ml) a una disolución de (4aR*,6R*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina (146 mg) en ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a 0°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en una disolución 5N de hidróxido de sodio-agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron trietilamina (0,291 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (170 mg) a una disolución del producto bruto resultante en tetrahidrofurano (9,67 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en una

disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (198 mg).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,92-2,06 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 2H), 2,54 (dd, $J = 6,0, 12,8$ Hz, 1H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 1H), 3,18-3,36 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,90-4,10 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 1H), 8,05-8,30 (m, 2H).

(5) Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (isómero (+) e isómero (-))

[Fórmula 34]



Una disolución de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (198 mg) y hierro (223 mg) en etanol (13,4 ml)-una disolución saturada de cloruro de amonio (0,508 ml) se agitó a 87°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en acetato de etilo-agua a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener la mezcla ($\pm$) del título (118 mg).

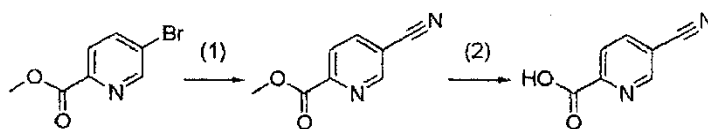
Ésta se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ ADH, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 5:5, caudal: 10 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 8 a 11 minutos, para obtener el isómero (+) del título (52 mg; >95% ee). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 17,5 a 23 minutos para obtener el isómero (-) del título (52 mg; >95% ee). Los valores de la propiedad del isómero (-) del compuesto del título son como se muestran más abajo rotación óptica (-).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,26-2,44 (m, 2H), 2,65 (dd, $J = 6,0, 13,6$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 3,6, 13,6$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 3,6, 13,6$ Hz, 1H), 3,20-3,36 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,62 (s a, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 6,45-6,66 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,4, 12,0$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 13

Síntesis de ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico

[Fórmula 35]



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 una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (sistema de acetato de etilo-heptano) para obtener el compuesto del título (920 mg).

^1H -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).

Síntesis de ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico

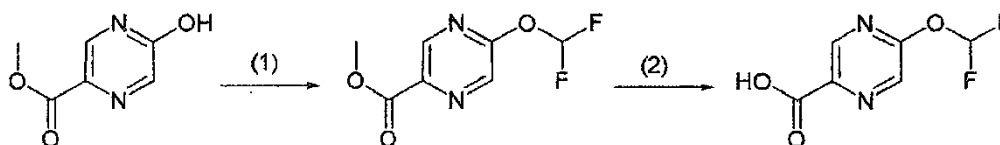
Una disolución del compuesto del Ejemplo de Preparación 13-(1) (920 mg) y una disolución 5N de hidróxido de sodio (2,26 ml) en etanol (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 5 N (5,2 ml) a la disolución de la reacción a temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg).

^1H -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 de Preparación 14

Síntesis de ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico

[Fórmula 36]



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

[0465] se añadieron carbonato de potasio (8,82 g) y clorodifluoroacetato de sodio (6,53 g) a una disolución de un compuesto (CAS 13924-95-3) (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 saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado 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).

^1H -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

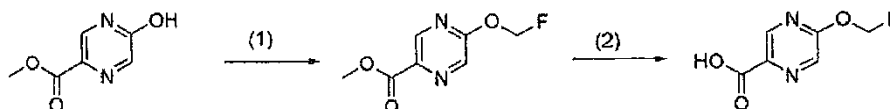
Se añadieron agua (1,54 ml) y una disolución 5N de hidróxido de sodio (492 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(1) (250 mg) en THF (4,60 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos, y después se añadió una disolución 2 N de ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el disolvente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (200 mg).

^1H -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 de Preparación 15

Síntesis de ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico

[Fórmula 37]



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

Se añadieron tolueno-4-sulfonato de fluorometilo (Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 46 (6), 555-566; 2003) (344 mg) y carbonato de cesio (824 mg) a una 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, CDCl_3) δ (ppm): 4,03 (s, 3H), 6,14 (d, $J = 51,2$ Hz, 2H), 8,42 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

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

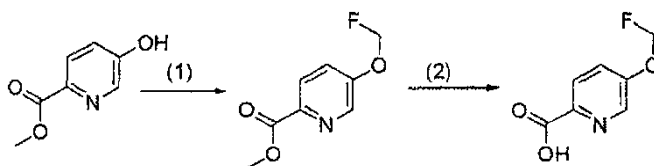
Se añadió trimetilsilanolato de potasio (18,6 mg) a una disolución de 5-fluorometoxipirazin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 15-(1) (18,0 mg) en tetrahidrofurano (1,0 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa acuosa 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 de secado 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, CDCl_3) δ (ppm): 6,16 (d, $J = 50,8$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 16

Síntesis de ácido 5-fluorometoxipiridin-2-carboxílico

[Fórmula 38]



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

Una disolución que contiene tolueno-4-sulfonato de fluorometilo (233 mg) en DMF se añadió a una disolución que contiene 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (100 mg) y carbonato de cesio (532 mg) en DMF (5 ml). La disolución de la reacción se agitó a 70°C durante tres horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio 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 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 (51 mg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 4,00 (s, 3H), 5,80 (d, $J = 45,1$ Hz, 2H), 7,51 (ddd, $J = 0,8, 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 0,4, 8,8$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

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

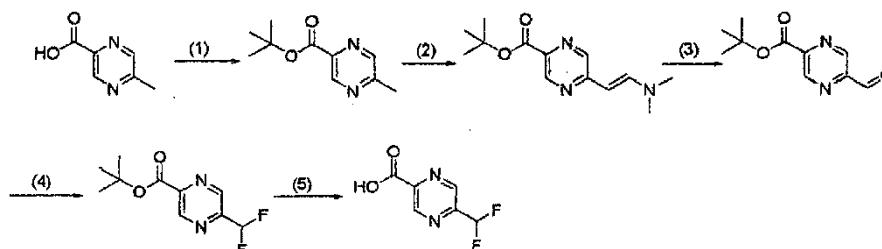
Se añadió hidróxido de sodio 5 N (81 μl) a una disolución que contiene 5-fluorometoxipiridin-2-carboxilato de metilo (50 mg) en tetrahidrofurano/agua (2 ml, 3/1), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua (1 ml) a la disolución de la reacción, seguido de agitación adicional durante 20 minutos. La disolución de la reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico 5 N. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de sodio 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 para obtener el compuesto del título (22,6 mg).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 5,81 (d, $J = 53,2$ Hz, 2H), 7,61 (ddd, $J = 0,8, 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 17

Síntesis de ácido 5-difluorometilpirazin-2-carboxílico

[Fórmula 39]



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

Un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (91,7 μl) se añadió 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), con

enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante dos horas. Una disolución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo se añadieron 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).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,65 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 8,57 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de 5-((E)-2-dimetilamino-vinil)-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 dimetilacetato de N,N-dimetilformamida (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 tres veces con una disolución saturada de cloruro de sodio. 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).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,63 (s, 9H), 3,00 (s, 6H), 5,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

(3) Síntesis de 5-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 50% de tetrahidrofurano-agua (26 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron 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).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,68 (s, 9H), 9,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 10,2 (s, 1H).

(4) Síntesis de 5-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, con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó durante dos horas mientras se volvía gradualmente hasta la temperatura ambiente. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron 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).

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

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

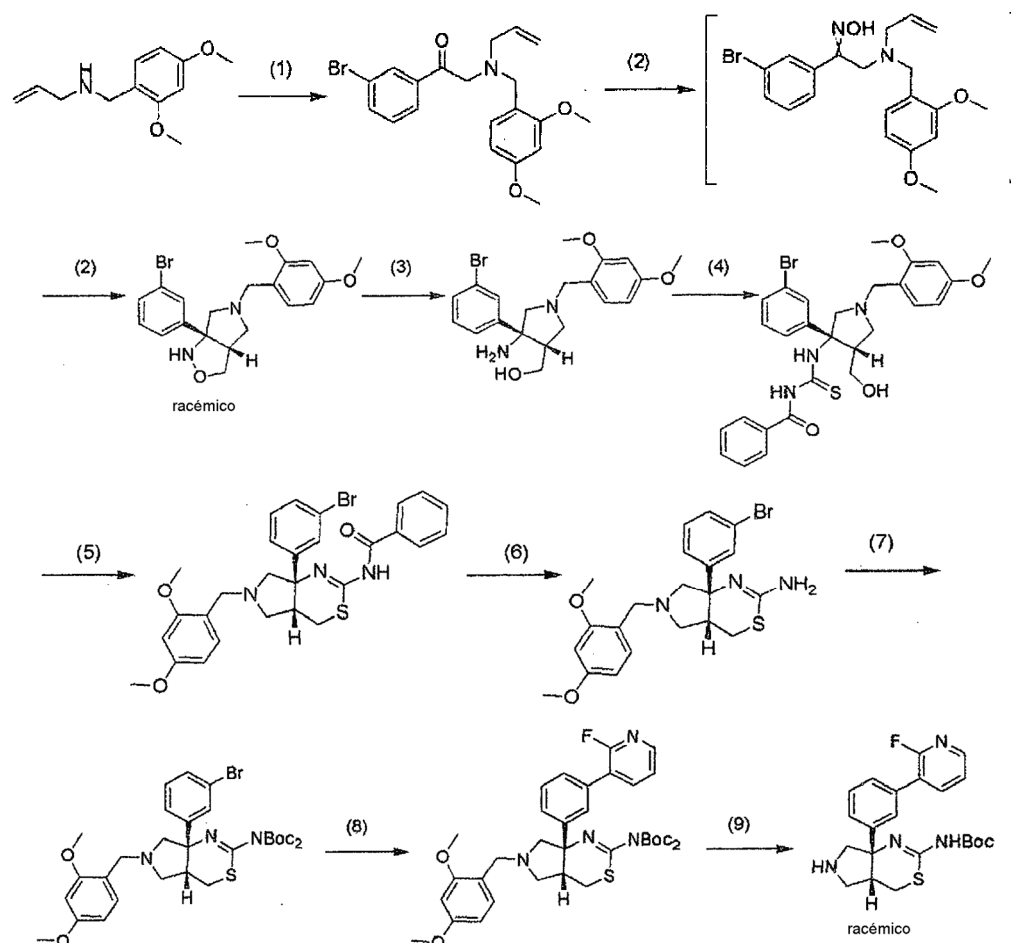
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución de 5-difluorometilpirazin-2-carboxilato de t-butilo (175 mg) en diclorometano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadieron éter e hidróxido de sodio 5 N a la disolución de la reacción. La capa acuosa se 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).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6,80 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

Ejemplo de Preparación 18

Síntesis de $(\pm)\text{-}((4aR^*,7aS^*)\text{-}7a\text{-}[3\text{-}(2\text{-fluoroidin-3-il})\text{fenil}]\text{-}4,4a,5,6,7,7a\text{-hexahidropirrol}o[3,4\text{-d}][1\text{-}3]\text{tiazin-2-il})\text{carbamato de terc-butilo}$

[Fórmula 40]



(1) Síntesis de 2-[alil(2,4-dimetoxibencil)amino]-1-(3-bromofenil)etanona

Se disolvió bromuro de 3-bromofenilo (20,9 g) en diclorometano (400 ml). Tras enfriar con hielo la disolución, N,N-diisopropiletilamina (14,3 ml) y alil(2,4-dimetoxibencil)amina (18,7 g) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se añadieron gota a gota. La disolución de la reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente mientras se sumerge en un baño de agua con hielo, y se agitó durante alrededor de 20 horas. Se añadieron secuencialmente cloroformo, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (2 g). El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto. El producto se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (29,88 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,22-3,27 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,12-2,28 (m, 2H), 5,87-6,00 (m, 1H), 6,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 2,4, 8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H), 8,07 (t, J = 1,6 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (3aS*,6aR*)-6a-(3-bromofenil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-hexahidropirrol[3,4-c]isoxazol

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(1) (29,8 g) se disolvió en etanol (475 ml). Se añadieron hidrócloruro de hidroxiamina (10,3 g) y acetato de sodio (12,1 g) a la disolución, y la mezcla se calentó con agitación a 90°C. Después de cinco horas, la disolución de la reacción se enfrió y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la mezcla se lavó secuencialmente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (2 g). El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto de oxima (31,3 g). El compuesto de oxima (31,3 g) se disolvió en tolueno (600 ml). La disolución se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante ocho horas. La disolución de la reacción se hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (19 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,44 (s a, 1H), 2,65 (s a, 1H), 2,91 (s a, 1H), 2,97-3,14 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,47 (s a, 1H), 5,42 (s a, 1H), 6,44-6,50 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H).

(3) Síntesis de (±)-[(3S*,4R*)-4-amino-4-(3-bromofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)pirrolidin-3-il]metanol

- 5 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(2) (19 g) se disolvió en ácido acético (230 ml). Se añadió cinc (30 g) a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la disolución de la reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida. Una disolución 5N de hidróxido de sodio y cloroformo se añadieron al residuo, seguido de filtración a través de celita. El filtrado se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (19,1 g).

ESI-MS; m/z 421 [M+H].

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,44-2,53 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 3H), 2,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,62-3,82 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) 6,44 (m, 2H), 7,18-7,29 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,71 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

(4) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(3R*,4S*)-3-(3-bromofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi]metilpirrolidin-3-il]tiourea

- 20 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(3) (2,29 g) se disolvió en diclorometano (50 ml). Se añadió isotiocianato de benzoilo (807 µl) a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 11 horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,96 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,20 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,63-3,83 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,87-3,99 (m, 2H), 6,44-6,52 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

- 25 (5) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-6-(2,4-dimetoxibencil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

- 30 Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(4) (1,43 g) y piridina (810 µl) en diclorometano (55 ml) se enfrió hasta -50°C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1 ml) a la disolución, y la mezcla se calentó gradualmente hasta 0°C. Después de una hora y 30 minutos, la disolución de la reacción se enfrió hasta -20°C, se diluyó con cloroformo y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,30 g).

- 35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,73 (dd, J = 4,4, 13,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,92-3,18 (m, 4H), 3,38 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,40 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,40-7,54 (m, 5H), 7,68-7,72 (m, 1H), 8,17-8,26 (m, 2H).

(6) Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-6-(2,4-dimetoxibencil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

- 40 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (684 µl) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(5) (1,3 g) en metanol (22 ml), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de cuatro horas y 30 minutos, la disolución de la reacción se dejó enfriar, y después se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se suspendió en t-butil metil éter y se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (837 mg).

- 45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,52-2,68 (m, 3H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,39 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 10 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,48 (s a, 2H), 6,44-6,50 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H).

(7) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-6-(2,4-dimetoxibencil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de (±)-di-t-butilo

- 50 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(6) (1,14 g) se disolvió en THF (45 ml) y DMF (20 ml). Se añadieron secuencialmente dicarbonato de di-t-butilo (3,23 g) y 4-dimetilaminopiridina (2,11 g) a la disolución, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de alrededor de 17 horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio al residuo, 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. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y 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 (1,33 g).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,56 (s, 18H), 2,54 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 2,60-2,80 (m, 3H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,53-3,70 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,42-6,54 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,64 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H).

(8) Síntesis de $\{(4aR^*, 7aS^*)\text{-6-(2,4-dimetoxibencil)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il}\}$ imidodicarbonato de $(\pm)$ -di-*t*-butilo

- 10 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(7) (1,33 g) se disolvió en THF (25 ml). Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (848 mg), fluoruro de potasio (495 mg), Pd2DBA3 (172 mg) y Pd(t-Bu3P)2 (195 mg) a la disolución, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 3,5 horas, la disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de gel de sílice NH (80 ml). Ésta se lavó adicionalmente con acetato de etilo:heptano = 1:1 (500 ml). 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 (1,15 g).

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (s, 18H), 2,63 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,68-2,87 (m, 3H), 3,00-3,07 (m, 1H), 3,13-3,20 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,40-6,52 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H).

(9) Síntesis de $(\pm)\text{-}\{(4aR^*, 7aS^*)\text{-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il}\}$ carbamato de terc-butilo

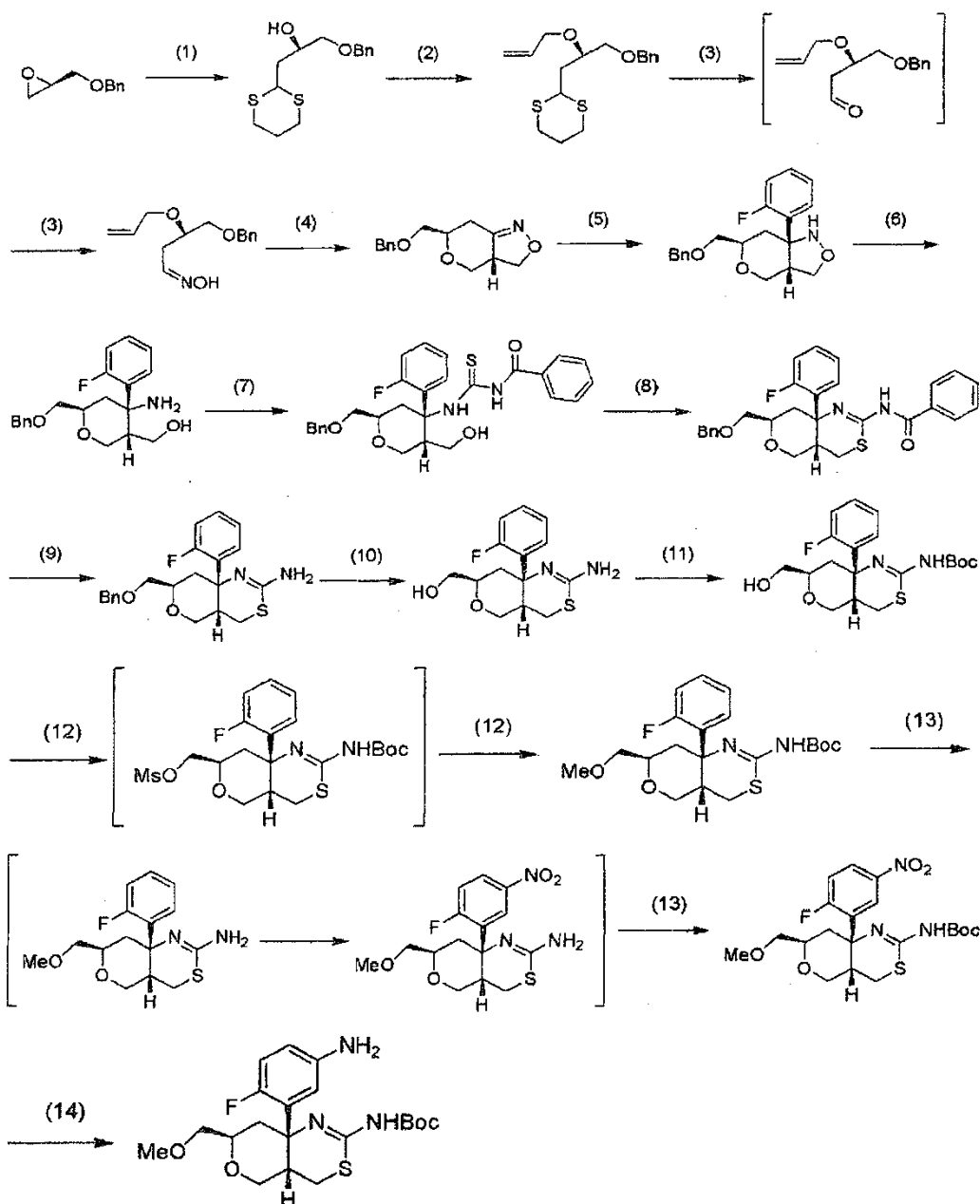
- 20 Se añadió trietilamina (387 μl) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(8) (411,00 mg) en diclorometano (20,00 ml). La mezcla se enfrió suficientemente en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno, y después se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (344 μl). Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante tres horas y 30 minutos. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida, y después el residuo se disolvió en metanol (30 ml). Se le añadió disolución acuosa 5 N de hidróxido de potasio (1,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y después se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio 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 (122 mg).

- 30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,58 (s, 9H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,91-2,95 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,34-3,45 (m, 2H), 3,53 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 3H), 7,85-7,89 (m, 1H), 8,22-8,24 (m, 1H)

Ejemplo de Preparación 19

Síntesis de $[(4aS, 7R, 8aS)\text{-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoximetil-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il}]$ carbamato de terc-butilo

- 35 [Fórmula 41]



(1) Síntesis de (R)-1-benciloxy-3-[1,3]ditian-2-il-propan-2-ol

Una disolución que contiene 1,3-ditiano (11 g) en THF (190 ml) se enfrió hasta -70°C . Se añadió n-butil-litio (disolución 2,64 M en hexano, 35 ml) a la disolución de la reacción, y después la mezcla se calentó hasta -30°C , y se agitó durante una hora. La disolución de la reacción se enfrió hasta -70°C , y se añadió gota a gota una disolución que contiene bencil (R)-(-)-glicidil éter (16,5 g) en THF (18 ml). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de agitar toda la noche, se añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio, salmuera y t-butil metil éter a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (22,1 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,78-2,00 (m, 3H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,42-2,46 (m, 1H), 2,79-2,96 (m, 4H), 3,38 (dd, $J = 6,8, 9,6$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 3,4, 9,6$ Hz, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,27-7,39 (m, 5H).

(2) Síntesis de 2-((R)-2-aliloxi-3-benciloxy-propil)-[1,3]ditiano

Una disolución de (R)-1-benciloxy-3-[1,3]ditian-2-il-propan-2-ol (22,1 g) en THF (300 ml) se enfrió hasta 0°C . Se añadió hidruro de sodio al 60% (4,35 g), seguido de agitación. Después de 12 minutos, se añadió bromuro de alilo

(10 ml) y después el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente. Después de agitar toda la noche, la disolución de la reacción se añadió a una mezcla de hielo y t-butil metil éter, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y 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 (24,7 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,80-2,16 (m, 4H), 2,76-2,92 (m, 4H), 3,51 (dd, J = 2, 4,8 Hz, 2H), 3,78-3,88 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,12-5,19 (m, 1H), 5,23-5,32 (m, 1H), 5,88-6,00 (m, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H).

(3) Síntesis de oxima de (R)-3-aliloxi-4-benciloxi-butiraldehído

[0513] se añadieron carbonato de potasio (5,14 g) y yoduro de metilo (4,90 ml) a una disolución mixta de 2-((R)-2-aliloxi-3-benciloxi-propil)-[1,3]ditiano (12 g) en acetonitrilo (27 ml) y agua (4,5 ml), y después la mezcla se agitó a 40°C. Después de cuatro horas, se añadieron agua (3 ml) y yoduro de metilo (2 ml) a la disolución de la reacción. Después de otras tres horas, se añadió yoduro de metilo (1 ml) a la disolución de la reacción. Después de agitar durante ocho horas en total, se añadieron agua y t-butil metil éter 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 de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (R)-3-aliloxi-4-benciloxi-butiraldehído bruto (alrededor de 10 g). El producto bruto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadieron secuencialmente hidrócloruro de hidroxilamina (4,29 g) y acetato de sodio (4,92 g) a una disolución de etanol (60 ml) y agua (15 ml). El aldehído anterior (10 g) se añadió a la mezcla, seguido de agitación durante 20 horas. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,74 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,41-2,55 (m, 1H), 2,59-2,74 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 2H), 3,68-3,82 (m, 1H), 4,02-4,19 (m, 2H), 4,52-4,58 (m, 2H), 5,14-5,20 (m, 1H), 5,23-5,32 (m, 1H), 5,84-5,98 (m, 1H), 6,87 (t, J = 5,4 Hz, 0,5H), 7,24-7,40 (m, 5H), 7,48 (t, J = 6,2 Hz, 0,5H).

(4) Síntesis de (3aS,6R)-6-benciloximetil-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-pirano[4,3-c]isoxazol

[0514] se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (disolución acuosa al 5%, 42 ml) a una disolución que contiene la oxima sintetizada en la etapa anterior (5,74 g) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. Una disolución de tiosulfato de sodio se añadió a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,49 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,27-2,39 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 1H), 3,30-3,52 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 8,4, 10,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 8,4, 10,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 7,27-7,39 (m, 5H).

(5) Síntesis de (3aS,6R,7aS)-6-benciloximetil-7a-(2-fluorofenil)-hexahidropirano[4,3-c]isoxazol

Se añadieron THF (10 ml) y tolueno (90 ml) a 2-bromofluorobenceno (4,14 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfrió hasta -78°C. Se añadió lentamente n-butil-litio (disolución 2,64 M en hexano, 13,8 ml) a la disolución. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadieron secuencialmente gota a gota un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (4,57 ml) y una disolución que contiene el isoxazol sintetizado en la etapa anterior (4,49 g) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante cuatro horas. Una disolución saturada de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente. Después, se añadieron acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice y NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,73 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,81 (dd, J = 3,2, 15,2 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 12,4, 15,2 Hz, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,40-3,85 (m, 6H), 4,08-4,19 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,22-7,39 (m, 6H), 7,83-7,92 (m, 1H).

(6) Síntesis de [(3R,4S,6R)-4-amino-6-benciloximetil-4-(2-fluorofenil)-tetrahidropiran-3-il]metanol

El isoxazol sintetizado en la etapa anterior (5,73 g) se disolvió en ácido acético (70 ml). Se añadió cinc (11 g) a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la disolución de la reacción se filtró

a través de celita, y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron una disolución 2 N de hidróxido de sodio y cloroformo al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,08 g). El compuesto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

ESI-MS; m/z 346 [$M^+ + H$].

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,44 (dd, J = 2,4, 13,6 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 11,6, 13,6 Hz, 1H), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,41-3,59 (m, 4H), 3,99-4,16 (m, 3H), 4,59 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 6H), 7,57-7,63 (m, 1H).

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

La amina sintetizada en la etapa anterior (6,08 g) se disolvió en diclorometano (60 ml). Se añadió benzoílo isotiocianato de (2,58 ml) a la disolución, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,83 g).

ESI-MS; m/z 509 [$M^+ + H$], 531 [$M^+ + Na$].

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2,25-2,50 (m, 1H), 3,50-3,90 (m, 5H), 3,90-4,05 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,61 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 7H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

(8) Síntesis de N-[(4aS,7R,8aS)-7-benciloximetil-8a-(2-fluorofenil)-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida

La tiourea sintetizada en la etapa anterior (7,83 g) se disolvió en metanol (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3 ml). La disolución se calentó a reflujo a 95°C. Después de cuatro horas, la disolución de la reacción se dejó enfriar, y después se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo, una disolución 5N de hidróxido de sodio y salmuera al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (10 g). El compuesto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

ESI-MS; m/z 491 [$M^+ + H$].

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

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 19-(8) (10 g) se disolvió en metanol (60 ml). Se añadió DBU (5 ml) a la disolución, y la mezcla se calentó a reflujo a 95°C. Después de cinco horas, la disolución de la reacción se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado 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 (6,42 g).

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

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,67 (dd, J = 2,0, 12,8 Hz, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 2,94-3,02 (m, 1H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,79-3,99 (m, 3H), 4,40-4,70 (m, 4H), 6,99-7,07 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 7H).

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

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (35 ml) al compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 19-(9) (6,42 g), y la mezcla se calentó a reflujo a 125°C. Después de dos horas, la disolución de la reacción se dejó enfriar, se añadió t-butil metil éter, y la capa orgánica se separó. Se añadieron cloroformo y una disolución 5N de hidróxido de sodio a la capa acuosa, y la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,16 g).

ESI-MS; m/z 297 [$M^+ + H$].

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,64 (dd, J = 2,0, 12,8 Hz, 1H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 1H), 3,54-3,69 (m, 2H), 3,78-3,91 (m, 3H), 4,55 (s a, 2H), 6,99-7,07 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H).

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

Se añadieron THF (100 ml), metanol (50 ml) y trietilamina (2,80 ml) al compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 19-(10) (3,8 g). Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (3,7 g) a la mezcla de reacción, seguido de agitación. Después de agitar toda la noche, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna, y se precipitó usando éter para obtener el compuesto del título (5,35 g).

ESI-MS; m/z 397 [M⁺+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,63 (dd, J = 2,0, 14,0 Hz, 1H), 1,98 (s a, 1H), 2,46-2,58 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 4,4, 13,2 Hz, 1H), 3,04-3,16 (m, 1H), 3,54-3,74 (m, 2H), 3,76-3,89 (m, 1H), 3,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 2H).

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

Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 19-(11) (613 mg) en diclorometano (15 ml) se enfrió con hielo. Se añadieron trietilamina (432 µl) y cloruro de metanosulfonilo (144 µl) a la disolución. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora. Después, se añadieron diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto de mesilo. El compuesto de mesilo se disolvió en metanol (10 ml), seguido de enfriamiento con hielo. Se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 1,7 ml) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, la disolución de la reacción se calentó hasta 70°C. Después de alrededor de tres horas, se añadió más metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol, 5 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente durante cuatro horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar. Después, se añadieron cloroformo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio, 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 de secado se eliminó mediante filtración, y después 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 (262 mg).

ESI-MS; m/z 411 [M⁺+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,67 (dd, J = 2,0, 13,6 Hz, 1H), 1,98 (s a, 1H), 2,46-2,56 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,86-4,01 (m, 3H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H).

(13) Síntesis de [(4aS,7R,8aS)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-7-metoximetil-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 19-(12) (262 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml), seguido de enfriamiento con hielo. Se le añadió TFA (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de cuatro horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se añadió TFA (1 ml) al residuo, seguido de enfriamiento con hielo. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) a la disolución. Después, se añadió ácido nítrico fumante (37 µl), y la mezcla se agitó durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua. Se añadieron cuidadosamente cloroformo y una disolución 5N de hidróxido de sodio, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo (239 mg) se disolvió en THF (3 ml) y metanol (1 ml), y después se añadió trietilamina (200 µl). Se disolvió dicarbonato de di-t-butilo (215 mg) en THF (2 ml), y la disolución se añadió a la disolución anterior. Después de 18 horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (256 mg).

ESI-MS; m/z 456 [M⁺+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,66-1,73 (m, 1H), 2,26-2,42 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 2,8, 13,2 Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,72-4,02 (m, 3H), 7,18-7,32 (m, 1H), 8,12-8,24 (m, 2H).

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

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 19-(13) (255 mg) se disolvió en etanol (9 ml). Se le añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio (0,9 ml) y hierro en polvo (440 mg), y la mezcla se calentó a 90°C durante 40 minutos. La disolución de la reacción se dejó enfriar, y se filtró a través de celita. Se añadieron acetato de

etilo y una disolución de bicarbonato de sodio al filtrado, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice, y se precipitó posteriormente usando *t*-butil metil éter y hexano para obtener el compuesto del título (151 mg).

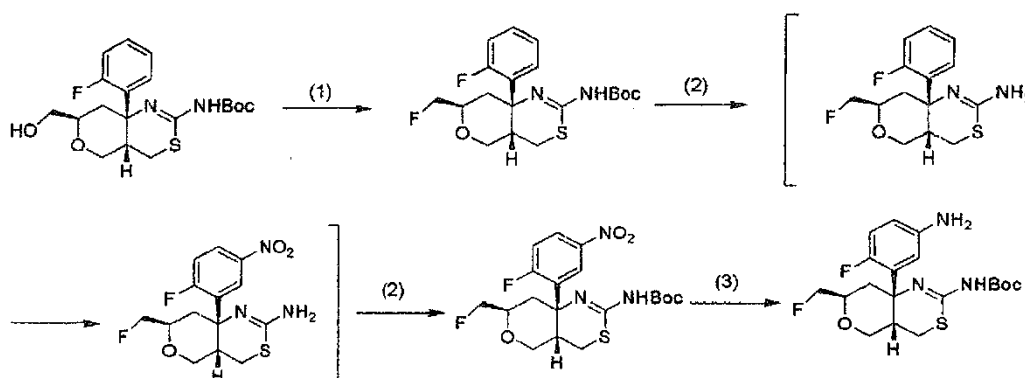
5 ESI-MS; m/z 426 $[M^+ + H]$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,63 (dd, $J = 2,0, 14,0$ Hz, 1H), 2,44-2,55 (m, 2H), 2,92 (dd, $J = 4,0, 13,2$ Hz, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,38-3,49 (m, 2H), 3,64 (s a, 2H), 3,86-4,00 (m, 3H), 6,50-6,60 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 8,4, 12,0$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 20

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

[Fórmula 42]



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

Se añadieron secuencialmente fluoruro de perfluorobutanossulfonilo (990 μl), trihidrofluoruro de trietilamina (842 μl) y trietilamina (2,2 ml) a una mezcla del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 19-(11) (1 g) en acetonitrilo (15 ml) y THF (4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de alrededor de 22 horas, una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción. La capa orgánica se extrajo del cloroformo, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después 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 (307 mg).

ESI-MS; m/z 399 $[M^+ + H]$.

25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,69 (dd, $J = 2,0, 13,6$ Hz, 1H), 2,48-2,60 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 4,4, 13,2$ Hz, 1H), 3,04-3,18 (m, 1H), 3,85-4,08 (m, 3H), 4,32-4,44 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 2H).

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

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 20-(1) (307 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml), seguido de enfriamiento con hielo. Se le añadió TFA (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de cuatro horas, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se añadió TFA (1 ml) al residuo resultante, seguido de enfriamiento con hielo. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) a la disolución. Después se añadió ácido nítrico fumante (42 μl), y la mezcla se agitó durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en agua. Se añadieron cuidadosamente cloroformo y una disolución 5N de hidróxido de sodio, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo (260 mg). El residuo (260 mg) se disolvió en THF (3 ml) y metanol (1 ml), y después se añadió trietilamina (200 μl). Se disolvió dicarbonato de di-*t*-butilo (285 mg) en THF (2 ml), y la disolución se añadió a la disolución anterior. Después de 18 horas, se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (292 mg).

ESI-MS; m/z 444 $[M^+ + H]$.

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,66-1,74 (m, 1H), 2,27-2,48 (m, 1H), 2,57 (dd, $J = 2,8, 13,6$ Hz, 1H), 2,72-2,88 (m, 1H), 2,98-3,16 (m, 1H), 3,76-4,04 (m, 3H), 4,30-4,56 (m, 2H), 4,45-4,56 (m, 1H), 7,18-7,29 (m, 1H), 8,12-8,25 (m, 2H).

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

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 20-(2) (290 mg) se disolvió en etanol (10 ml). Se le añadieron una disolución saturada de cloruro de amonio (1 ml) y hierro en polvo (490 mg), y la mezcla se calentó a 90°C durante 40 minutos. La disolución de la reacción se dejó enfriar y se filtró a través de celita. Se añadieron acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio al filtrado, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (186 mg).

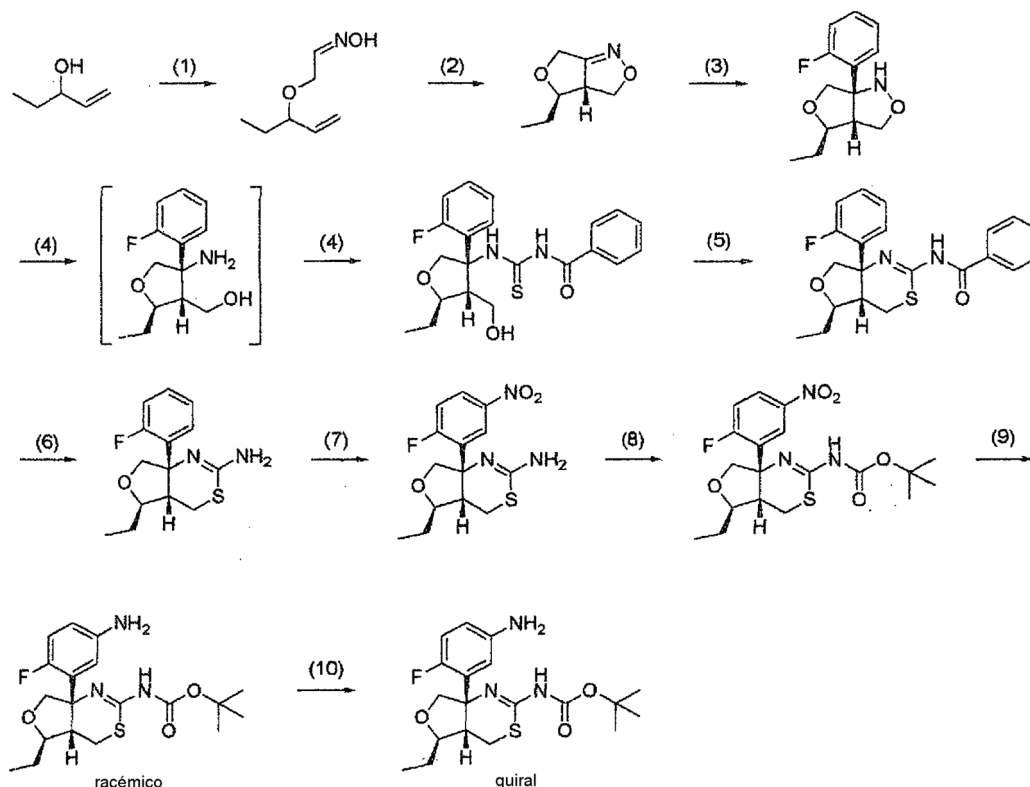
ESI-MS; m/z 414 $[M^+ + H]$.

- 15 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,58-1,72 (m, 1H), 2,47-2,60 (m, 2H), 2,93 (dd, $J = 4,0, 13,2$ Hz, 1H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,65 (s a, 2H), 3,87-4,03 (m, 3H), 4,33-4,43 (m, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 6,48-6,60 (m, 2H), 6,83-6,92 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 21

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

[Fórmula 43]



(1) Síntesis de oxima de (1-etilaliloxi)acetaldehído

- 25 Una disolución de 1-penten-3-ol (15,0 ml) en N-metil-2-pirrolidona (292 ml) se enfrió hasta 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron hidruro de sodio (60%, 6,42 g) y acetal dietílico de bromoacetaldehído (31,6 g) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. Una disolución saturada de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción a 0°C, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y con cloruro de sodio acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado

se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en heptano. La disolución se filtró a través de gel de sílice usando 30% de acetato de etilo/heptano, y se concentró a presión reducida. Se añadieron ácido fórmico (100 ml), hidrocloreto de hidroxilamina (15,2 g) y acetato de sodio (24,0 g) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,30 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88-0,92 (m, 3H), 1,55-1,63 (m, 2H) 3,59-4,36 (m, 3H), 5,19-5,24 (m, 2H), 5,61-5,68 (m, 1H), 6,90-6,92 (m, 0,5H), 7,48-7,50 (m, 0,5H).

(2) Síntesis de (3aR*,4R*)-4-etil-3a,4-dihidro-3H,6H-furo[3,4-c]isoxazol

Una disolución de hipoclorito de sodio al 5% (53,6 g) se añadió a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(1) (4,30 g) en diclorometano (95,7 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de bisulfito de sodio a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La capa orgánica se separó, 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 (2,02 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,56-1,83 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,44-4,57 (m, 3H).

(3) Síntesis de (3aR*,4R*,6aS*)-4-etil-6a-(2-fluorofenil)tetrahydrofuro[3,4-c]isoxazol

Una disolución de n-butil-litio en hexano (2,60 M; 12,2 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene 2-bromofluorobenceno (3,62 ml) en tetrahydrofurano/tolueno (5,80 ml/58,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (3,92 ml) y una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(2) (2,02 g) en tolueno (20 ml) se añadieron secuencialmente gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 40 minutos, se añadió cloruro de amonio acuoso a la disolución de la reacción, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua 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. 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 (3,39 g).

ESI-MS; m/z 238 [M⁺+H].

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

Se añadió cinc en polvo (9,35 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(3) (3,39 g) en ácido acético (59,8 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró. Se añadieron acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, 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 materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió isotiocianato de benzoilo (2,12 ml) a una disolución que contiene el residuo en diclorometano (43,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 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 (3,83 g).

¹H-RMN(400MHz, CDCl₃)δ(ppm):1,02(t, J=8. OHz, 3H),1,57-1,61(m, 2H), 2,72-2,74(m, 1H), 2,95-2,97(m, 1H), 3,83-3,99 (m, 2H), 4,40-4,43(m, 1H), 4,60-4,63(m, 1H), 7,02-7,04(m, 1H), 7,16-7,19(m, 1H), 7,26-7,28(m, 1H), 7,50-7,54(m, 2H), 7,62-7,64(m, 1H), 7,73-7,74(m, 1H), 7,85-7,88(m, 2H), 8,87(a, 1H).

(5) Síntesis de N[(4aS*,5R*,7aS*)-5-etil-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

Se añadieron piridina (2,15 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (3,20 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(4) (4,11 g) en diclorometano (18,0 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,53 g).

ESI-MS; m/z 385 [M⁺+H].

(6) Síntesis de (4aS*,5R*,7aS*)-5-etil-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(5) (3,53 g) y metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol; 3,67 ml) en metanol (23,4 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Tras enfriar la disolución de la reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,21 g).

ESI-MS; m/z 281 [M⁺ +H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,06 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,62-1,73 (m, 2H), 2,62-2,75 (m, 2H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,79-3,81 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,57-4,59 (m, 1H), 7,01-7,24 (m, 3H), 7,40-7,44 (m, 1H).

(7) Síntesis de (4aS*,5R*,7aS*)-5-etil-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (215 µl) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(6) (1,21 g) en ácido sulfúrico concentrado (21,6 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se vertió en agua con hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución 5N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,41 g).

ESI-MS; m/z 326 [M⁺ +H].

(8) Síntesis de [(4aS*,5R*,7aS*)-5-etil-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(7) (1,34 g) se disolvió en diclorometano (20,4 ml). Se añadieron trietilamina (2,41 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,88 g) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 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 (1,41 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,06 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,52-1,65 (m, 2H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,91-2,93 (m, 1H), 3,78-3,79 (m, 1H), 4,25-4,26 (m, 1H), 4,46-4,48 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 8,21-8,29 (m, 2H).

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

Una disolución saturada de cloruro de amonio (3,1 ml) y hierro en polvo (1,48 g) se añadieron a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(8) (1,41 g) en etanol (33,1 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita. Se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado, 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 a presión reducida para obtener el compuesto del título (920 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,06 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,46-1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 2,63-2,67 (m, 1H), 2,84-2,85 (m, 1H), 3,07-3,09 (m, 1H), 3,62 (a, 2H), 3,81-3,83 (m, 1H), 4,27-4,28 (m, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 6,55-6,63 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 1H).

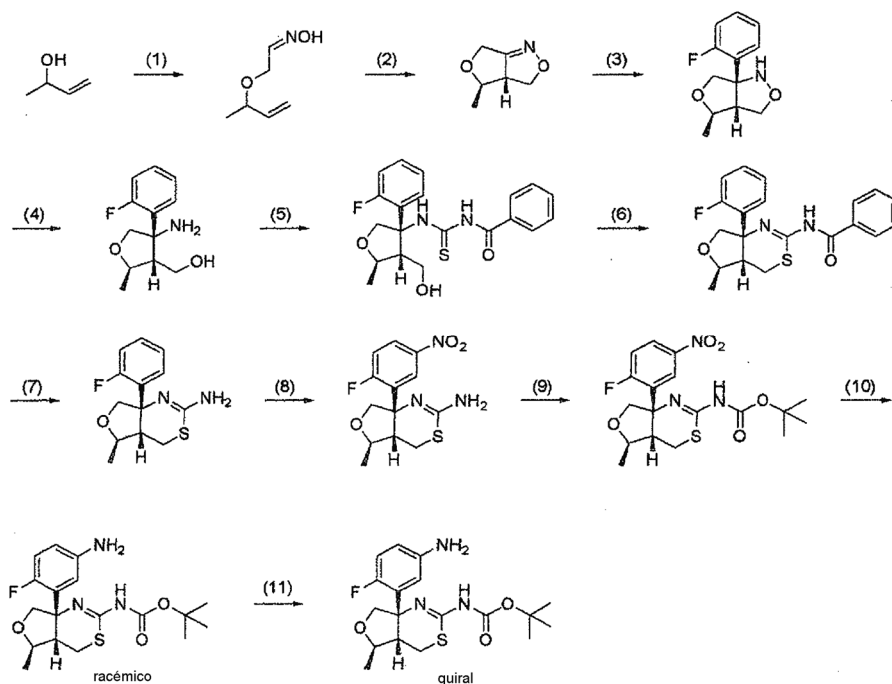
(10) Síntesis de (-)-[(4aS*5R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(9) (50 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ OJ-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 1:1, caudal: 10 ml/min.), y se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 19 a 25 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (365 mg; >99% ee) a partir de 920 mg del racemato.

Ejemplo de Preparación 22

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

[Fórmula 44]



(1) Síntesis de oxima de (1-metilaliloxi)acetaldehído

Una disolución de 3-buten-2-ol (5,00 g) en N-metil-2-pirrolidona (70,0 ml) se enfrió hasta 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron hidruro de sodio (60%, 3,33 g) y acetal dietílico de bromoacetaldehído (15,0 g) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Una disolución saturada de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción a 0°C, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y con cloruro de sodio acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en heptano. La disolución se filtró a través de gel de sílice, y se concentró a presión reducida. Se añadieron ácido fórmico (30,0 ml) y agua (10,0 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (5,78 g) y acetato de sodio (11,4 g) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. 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): 1,26-1,29 (m, 3H), 3,85-4,36 (m, 3H), 5,17-5,24 (m, 2H), 5,68-5,77 (m, 1H), 6,90 (t, J = 3,6 Hz, 0,5H), 7,49 (t, J = 6,0 Hz, 0,5H).

(2) Síntesis de (3aR*,4R*)-4-metil-3a,4-dihidro-3H,6H-furo[3,4-c]isoxazol

Una disolución de hipoclorito de sodio al 5% (87,1 g) se añadió gota a gota a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(1) (7,55 g) en diclorometano (168 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una disolución de bisulfito de sodio se añadió a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La capa orgánica se separó, 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 (3,95 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,40-4,57 (m, 3H).

(3) Síntesis de (3aR*,4R*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-4-metiltetrahidrofuro[3,4-c]isoxazol

Una disolución de n-butil-litio en hexano (2,60 M; 6,05 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene 2-bromofluorobenceno (1,79 ml) en tetrahidrofurano/tolueno (2,88 ml/28,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (1,94 ml) y una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(2) (1,00 g) en tolueno (10 ml) se añadieron secuencialmente gota a gota a la disolución de la reacción a la misma

temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, se añadió cloruro de amonio acuoso a la disolución de la reacción, y la disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua 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. 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 (1,60 g).

ESI-MS; m/z 224 [M⁺ +H]

(4) Síntesis de [(2R*,3R*,4S*)-4-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metil-tetrahydrofurano-3-il]metanol

Se añadió cinc en polvo (4,69 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(3) (1,60 g) en ácido acético (30,0 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró. Se añadieron acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, 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 materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,57 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,20-2,22 (m, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 2H), 7,06-7,26 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 1H).

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

Se añadió isotiocianato de benzoilo (1,25 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(4) (1,57 g) en diclorometano (21,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 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 (1,43 g).

ESI-MS; m/z 389 [M⁺ +H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,61-2,62 (m, 2H), 2,85-2,86 (m, 1H), 3,95-4,07 (m, 2H), 4,41-4,44 (m, 1H), 4,68 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,00-7,30 (m, 3H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62-7,72 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 2H), 8,88 (a, 1H).

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

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,55 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(5) (1,43 g) en piridina (7,0 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (780 mg). ESI-MS; m/z 371 [M⁺ +H]

(7) Síntesis de (4aS*,5R*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(6) (3,02 g) y metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol; 3,14 ml) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Tras enfriar la disolución de la reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (980 mg).

ESI-MS; m/z 267 [M⁺ +H].

(8) Síntesis de (4aS*,5R*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (199 µl) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(7) (980 mg) en ácido sulfúrico concentrado (36,6 ml) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se vertió en agua con hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución 5N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,02 g). ESI-MS; m/z 312 [M⁺ +H].

(9) Síntesis de [(4aS*,5R*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(8) (1,02 g) se disolvió en diclorometano (15,5 ml). Se añadieron trietilamina (1,83 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,43 g) a la disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. 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 (1,68 g).

5 ESI-MS; m/z 412 $[M^+ + H]$.

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

Una disolución saturada de cloruro de amonio (2,7 ml) y hierro en polvo (1,25 g) se añadieron a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(9) (1,15 g) en etanol (27 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita. Se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado, 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 a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,01 g).

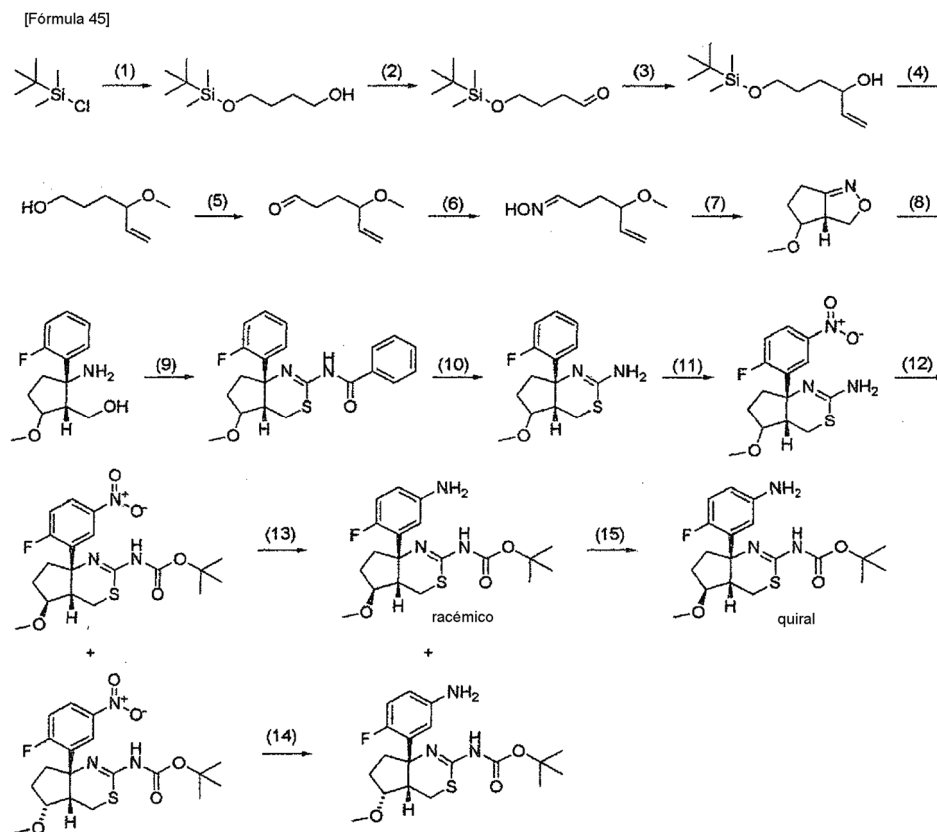
15 H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,39-1,50 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,64-2,74 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,61 (a, 2H), 3,82-3,84 (m, 1H), 4,43-4,56 (m, 2H), 6,58-6,60 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 1H).

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

20 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(10) (50 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ OJ-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 9:1, caudal: 10 ml/min.), y se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 19 a 30 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (363 mg; >99% ee) a partir de 1,01 g del racemato.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,64-2,68 (m, 1H), 2,73-2,75 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,62 (a, 2H), 3,82-3,85 (m, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 1H).

25 Ejemplo de Preparación 23



(1) Síntesis de 4-(terc-butildimetilsilanilo)butan-1-ol

Se añadió imidazol (6,77 g) a una disolución que contiene 1,4-butanodiol (58,8 ml) en DMF (60,0 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de terc-butildimetilsililo (10,0 g) en diclorometano (5,0 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. Se añadieron éter dietílico y agua a la disolución de la reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (13,4 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,62-1,68 (m, 4H), 3,64-3,69 (m, 4H).

(2) Síntesis de 4-(terc-butildimetilsilanilo)butiraldehído

Se añadieron dimetilsulfóxido (23,1 ml), N,N-diisopropiletilamina (45,4 ml) y un complejo de trióxido de azufre-piridina (36,3 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(1) (13,3 g) en diclorometano (162 ml) a 0°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró. Se añadieron éter dietílico y una disolución 2 N de ácido clorhídrico al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (12,0 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,83-1,89 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 2H), 3,64-3,67 (m, 2H), 9,79 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

(3) Síntesis de 6-(terc-butildimetilsilanilo)-hex-1-en-3-ol

Una disolución de cloruro de vinilmagnesio en THF (1,38 M, 51,6 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(2) (12,0 g) en THF (138 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Una disolución saturada de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción a la misma temperatura, seguido de adición de acetato de etilo y de una disolución 2 N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (13,5 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,63-1,66 (m, 4H), 3,65-3,68 (m, 2H), 4,15-4,17 (m, 1H), 5,09-5,11 (m, 1H), 5,22-5,27 (m, 1H), 5,85-5,87 (m, 1H).

(4) Síntesis de 4-metoxi-hex-5-en-1-ol

Se añadieron yoduro de metilo (10,9 ml) e hidruro de sodio (60%, 2,34 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(3) (13,5 g) en N-metil-2-pirrolidona (146 ml) a 0°C , y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico se añadieron a la disolución de la reacción a 0°C . La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró para obtener un residuo. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (15 ml) a metanol (135 ml) a 0°C , y la mezcla se añadió al residuo anterior. La disolución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,52 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,64-1,68 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 3H), 5,18-5,23 (m, 2H), 5,63-5,72 (m, 1H).

(5) Síntesis de 4-metoxi-hex-5-enal

Se añadieron dimetilsulfóxido (12,0 ml), N,N-diisopropiletilamina (29,5 ml) y un complejo de trióxido de azufre-piridina (20,2 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(4) (5,52 g) en diclorometano (84,8 ml) a 0°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró. Se añadieron éter dietílico y una disolución 2 N de ácido clorhídrico al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (3,85 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,84-1,91 (m, 2H), 2,50-2,53 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,54-3,57 (m, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 5,61-5,70 (m, 1H), 9,76 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

(6) Síntesis de oxima de 4-metoxi-hex-5-enal

Se añadieron acetato de sodio (4,92 g) e hidrocloreuro de hidroxilamina (3,13 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(5) (3,85 g) en metanol (60,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la disolución de la reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (3,40 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,75-1,82 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 3,27-3,29 (m, 3H), 3,52-3,58 (m, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 5,61-5,71 (m, 1H), 6,75 (t, J = 5,6 Hz, 0,5H), 7,43 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H).

(7) Síntesis de 4-metoxi-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-ciclopenta[c]isoxazol

El compuesto del título (1,30 g) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(6) (3,40 g) según el Ejemplo de Preparación 22-(2).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,18-2,70 (m, 5H), 3,26-3,28 (m, 3H), 3,42-3,79 (m, 1H), 3,96-4,20 (m, 1H), 4,35-4,68 (m, 1H).

(8) Síntesis de [2-amino-2-(2-fluorofenil)-5-metoxi-ciclopentil]metanol

Una disolución de n-butil-litio en hexano (2,60 M; 7,07 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene 2-bromofluorobenceno (2,09 ml) en tetrahidrofurano/tolueno (3,36 ml/33,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C . La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (2,27 ml) y una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(7) (1,30 g) en tolueno (10 ml) se añadieron gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 40 minutos, se añadió cloruro de amonio acuoso a la disolución de la reacción, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua 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. 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 disolvió en acetato de etilo-heptano. La disolución se filtró a través de gel de sílice, y se concentró. Se añadieron ácido acético (31,0 ml) y cinc en polvo (5,02 g) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró. Se añadieron acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, 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 materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,41 g).

ESI-MS; m/z 240 [M^+ + H].

(9) Síntesis de N-[7a-(2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

Se añadió isotiocianato de benzoilo (0,871 ml) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(8) (1,41 g) en diclorometano (19,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo-heptano. La disolución se filtró a través de gel de sílice, y se concentró. Se añadieron diclorometano (24,0 ml), piridina (1,16 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,20 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,71 g).

ESI-MS; m/z 385 [M^+ + H].

(10) Síntesis de 7a-(2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título (681 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(9) (1,71 g) según el método del Ejemplo de Preparación 22-(7).

ESI-MS; m/z 281 [M^+ + H].

(11) Síntesis de 7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título (506 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(10) (681 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 22-(8).

ESI-MS; m/z 326 [M^+ + H].

(12) Síntesis de [(4aS*,5S*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo y

[(4aS*5R*7aS*)-7a-2-fluoro-5-nitrofenil]-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título más polar (283 mg) y el compuesto del título menos polar (135 mg) se obtuvieron a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(11) (506 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 22-(9).

Compuesto del título más polar ([[(4aS*,5S*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,87-2,10 (m, 5H), 2,66-2,90 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,10-4,15 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 8,18-8,21 (m, 2H).

Compuesto del título menos polar ([[(4aS*,5R*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 1,81-2,45 (m, 5H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,11-4,13 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 8,19-8,28 (m, 2H).

(13) Síntesis de [(4aS*,5S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (244 mg) se obtuvo a partir del compuesto más polar obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(12) (283 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 22-(10).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 1,52-2,15 (m, 5H), 2,75-3,00 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,10-4,15 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 2H), 6,83-6,86 (m, 1H).

(14) Síntesis de [(4aS*,5R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (79,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto menos polar obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(12) (100 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 22-(10).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (s, 9H), 1,57-2,20 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,86-3,03 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,98-4,00 (m, 1H), 6,54-6,55 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 1H).

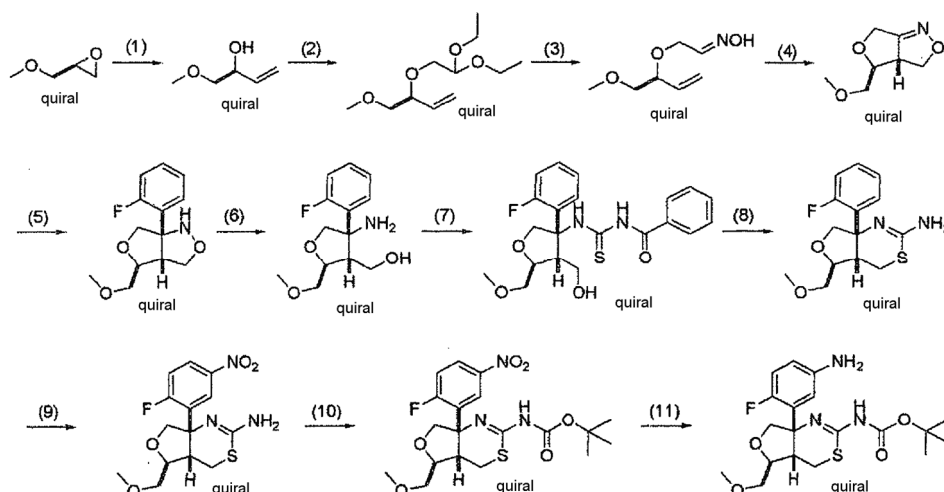
(15) Síntesis de [(4aS*,5S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(13) (50 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ OJ-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 1:1 → 0:1 (gradiente, 30 min.), caudal: 10 ml/min.), y se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 14 a 20 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (89 mg; >99% ee) a partir de 244 mg del racemato.

Ejemplo de Preparación 24

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

[Fórmula 46]



(1) Síntesis de (S)-1-metoxi-but-3-en-2-ol

Una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (50,0 g) en tolueno (200 ml) se calentó a reflujo usando una trampa de Dean-Stark durante una hora, y se concentró. El residuo se disolvió en THF (444 ml), y se añadió una disolución de n-BuLi en hexano (2,6 M; 94,0 ml) gota a gota a -15°C . Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió (S)-glicidil metil éter (7,31 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua a la disolución de la reacción a 0°C , seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,30 g).

(2) Síntesis de (S)-3-(2,2-dietoxi-etoxi)-4-metoxi-but-1-eno

Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(1) (5,00 g) en N-metil-2-pirrolidona (98,0 ml) se enfrió hasta 0°C . Se añadieron hidruro de sodio (60%, 2,16 g) y acetal dietílico de bromoacetaldehído (8,86 g) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 100°C durante dos horas. Una disolución saturada de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción a 0°C , seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y con cloruro de sodio acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,82 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,91-1,26 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,38-4,00 (m, 5H), 4,63-4,67 (m, 1H), 5,25-5,35 (m, 2H), 5,70-5,74 (m, 1H).

(3) Síntesis de oxima de ((S)-1-metoximetil-aliloxi)-acetaldehído

Se añadieron ácido fórmico (35,1 ml), hidrocloreto de hidroxilamina (2,83 g) y acetato de sodio (4,46 g) al compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(2) (5,82 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de sodio a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,00 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,34-3,51 (m, 4H), 3,93-4,23 (m, 3H), 4,33-4,46 (m, 1H), 5,31-5,38 (m, 2H), 5,69-5,78 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 3,6$ Hz, 0,5H), 7,53 (t, $J = 4,8$ Hz, 0,5H).

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

El compuesto del título (870 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(3) (2,00 g) según el Ejemplo de Preparación 22-(2).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,38-3,55 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,97-4,13 (m, 2H), 4,48-4,58 (m, 2H).

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

El compuesto del título (940 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(4) (870 mg) según el Ejemplo de Preparación 22-(3).

ESI-MS; m/z 254 [M^+ +H].

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

El compuesto del título (850 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(5) (940 mg) según el Ejemplo de Preparación 22-(4).

5 ESI-MS; m/z 256 [M^+ +H].

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

El compuesto del título (1,22 g) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(6) (850 mg) según el Ejemplo de Preparación 22-(5).

ESI-MS; m/z 441 [M^+ +Na].

10 (8) Síntesis de (4aS,5S,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-metoximetil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

Se añadieron piridina (0,66 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,983 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(7) (1,22 g) en diclorometano (5,80 ml) a -78°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se filtró a través de gel de sílice usando acetato de etilo y heptano, y se concentró a presión reducida. Una disolución de metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol; 1,08 ml) en metanol (7,00 ml) se añadió al residuo, seguido de calentamiento a reflujo durante 2,5 horas. Tras enfriar la disolución de la reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (231 mg).

ESI-MS; m/z 297 [M^+ +H].

(9) Síntesis de (4aS,5S,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metoximetil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

25 El compuesto del título (211 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(8) (231 mg) según el Ejemplo de Preparación 22-(8).

ESI-MS; m/z 342 [M^+ +H].

(10) Síntesis de [(4aS,5S,7aS)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-metoximetil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

30 El compuesto del título (144 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(9) (211 mg) según el Ejemplo de Preparación 22-(9).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,44-3,62 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 1H), 8,21-8,30 (m, 2H).

(11) [(4aS,5S,7aS)-7a-(5-Amino-2-fluorofenil)-5-metoximetil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

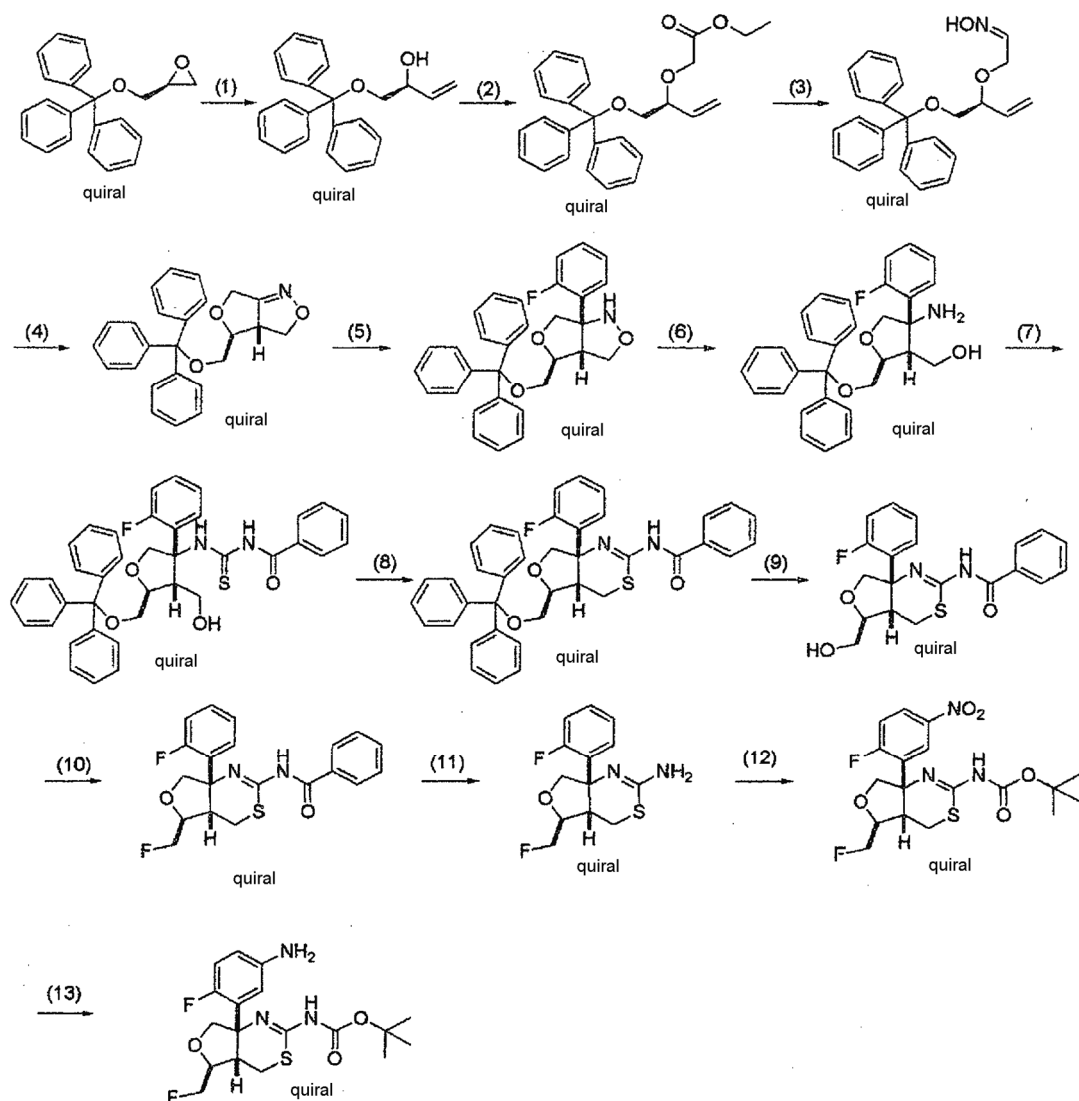
35 El compuesto del título (86 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(10) (114 mg) según el Ejemplo de Preparación 22-(10).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,50(s, 9H), 2,72-2,76 (m, 1H), 3,12-3,13 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,81-3,82 (m, 1H), 4,49-4,51 (m, 2H), 6,56-6,63 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 25

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

[Fórmula 47]



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

Una disolución de *n*-BuLi en hexano (2,6 M; 182 ml) se añadió gota a gota a una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (96,8 g) en THF (800 ml) a -30°C . Después de agitar a -20°C durante 20 minutos, se añadió (S)-tritil glicidil éter (50,0 g) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (52,0 g).

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

Se añadieron hidruro de sodio (60%, 6,18 g) y acetato de bromoetilo (17,1 ml) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(1) (25,5 g) en *N*-metil-2-pirrolidona (210 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas, y se agitó a 100°C durante una hora. Una disolución saturada de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción a 0°C , seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica 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 (15,5 g).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,98-4,27 (m, 5H), 5,28-5,33 (m, 2H), 5,74-5,76 (m, 1H), 7,20-7,47 (m, 15H).

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

Una disolución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1,0 M; 55,2 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(2) (15,5 g) en diclorometano (74,0 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Una disolución 2 N de ácido clorhídrico se añadió a la disolución de la reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró. Se añadieron metanol (70,0 ml), acetato de sodio (6,04 g) e hidrocloreuro de hidroxilamina (3,84 g) al residuo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó, 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 (11,3 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,08-3,12 (m, 1H), 3,24-3,26 (m, 1H), 3,81-4,42 (m, 4H), 5,23-5,30 (m, 2H), 5,70-5,72 (m, 1H), 6,95-6,96 (m, 0,5H), 7,21-7,47 (m, 15H), 7,52-7,53 (m, 0,5H).

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

Una disolución de hipoclorito de sodio al 5% (52,2 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(3) (11,3 g) en diclorometano (100 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una disolución de bisulfito de sodio se añadió a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La capa orgánica se separó, 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 (5,20 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,21-3,35 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 3H), 4,47-4,57 (m, 3H), 7,23-7,42 (m, 15H).

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

Una disolución de n-butil-litio en hexano (2,60 M; 10,4 ml) se añadió gota a gota a una disolución que contiene 2-bromofluorobenceno (2,93 ml) en tetrahidrofurano/tolueno (10,8 ml/108 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (3,33 ml) y una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(4) (5,20 g) en tolueno (50 ml) se añadieron secuencialmente gota a gota a la disolución de la reacción a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 40 minutos, se añadió cloruro de amonio acuoso a la disolución de la reacción, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua 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. 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 (6,23 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,24-3,49 (m, 3H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,07-4,35 (m, 3H), 7,00-7,62 (m, 19H).

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

Se añadió cinc en polvo (8,44 g) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(5) (6,22 g) en ácido acético (50,0 ml) a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita, y el filtrado se concentró. Se añadieron acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio al residuo, 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 materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,10 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,63-2,65 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 4,15-4,26 (m, 1H), 4,37-4,41 (m, 1H), 7,00-7,52 (m, 19H).

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

Se añadió isotiocianato de benzoílo (1,37 ml) a una disolución que contiene el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(6) (4,10 g) en diclorometano (16,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 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 (4,32 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,19-3,36 (m, 3H), 3,79-4,05 (m, 3H), 4,57-4,58 (m, 2H), 7,03-7,89 (m, 24H), 8,89 (a, 1H).

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

- Se añadieron piridina (2,01 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,25 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(7) (4,32 g) en diclorometano (27,7 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,52 g).
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,65-2,69 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 3,32-3,47 (m, 3H), 4,08-4,10 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 2H), 7,11-7,52 (m, 22H), 8,15-8,17 (m, 2H).
- (9) Síntesis de N-[(4aS,5S,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-5-hidroximetil-4,5,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida
- Se añadieron ácido fórmico (15,0 ml) y éter dietílico (15,0 ml) al compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(8) (3,52 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante ocho horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió ácido fórmico (20 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Una disolución de trietilamina en metanol (10%; 20,0 ml) se añadió a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró. Se añadieron acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,72 g).
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,80-2,84 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,94-3,98 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H), 4,13-4,57 (m, 2H), 7,12-7,53 (m, 7H), 8,14-8,16 (m, 2H).
- (10) Síntesis de N-[(4aS,5S,7aS)-5-fluorometil-7a-(2-fluorofenil)-4,5,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida
- Se añadieron trietilamina (3,52 ml), trihidrofluoruro de trietilamina (1,37 ml) y fluoruro de perfluorobutanossulfonilo (1,45 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(9) (1,62 g) en acetonitrilo (16,2 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (920 mg).
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,81-2,85 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,41-3,43 (m, 1H), 4,05-4,07 (m, 1H), 4,55-4,74 (m, 4H), 7,12-7,54 (m, 7H), 8,12-8,14 (m, 2H).
- (11) Síntesis de (4aS,5S,7aS)-5-fluorometil-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina
- Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(10) (970 mg) y metóxido de sodio (disolución al 28% en metanol; 0,965 ml) en metanol (6,43 ml) se calentó a reflujo durante 14 horas. Tras enfriar la disolución de la reacción hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (310 mg).
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,76-2,80 (m, 1H), 3,00-3,04 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 1H), 4,47-4,63 (m, 4H), 7,00-7,16 (m, 2H), 7,27-7,44 (m, 2H).
- (12) Síntesis de [(4aS,5S,7aS)-5-fluorometil-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo
- Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (55 µl) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(11) (310 mg) en ácido sulfúrico concentrado (5,53 ml), con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y después se vertió en agua con hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución 5N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (5,40 ml). Se añadieron trietilamina (0,602 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (471 mg) a la disolución. 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 (419 mg).
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,56 (s, 9H), 2,70-2,74 (m, 1H), 2,96-2,99 (m, 1H), 3,18-3,19 (m, 1H), 3,84-3,85 (m, 1H), 4,47-4,70 (m, 4H), 7,22-7,24 (m, 1H), 8,20-8,31 (m, 2H).
- (13) Síntesis de [(4aS,5S,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo
- Una disolución saturada de cloruro de amonio (1,0 ml) y hierro en polvo (436 mg) se añadieron a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(12) (419 mg) en etanol (10 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La disolución de la

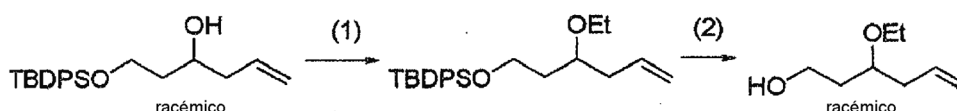
reacción se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se separó mediante filtración a través de celita. Se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (291 mg).

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, CDC₃) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 3,10-3,21 (m, 2H), 3,62 (a, 1H), 3,85-3,86 (m, 1H), 4,15-4,66 (m, 4H), 6,56-6,62 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 26

Síntesis de 3-etoxi-5-hexen-1-ol

[Fórmula 48]



- 10 (1) Síntesis de terc-butil-(3-etoxi-5-hexeniloxi)difenilsilano

Una disolución de 1-(terc-butil-difenilsilanilo)-5-hexen-3-ol (Tetrahedron, 57, 4023-4034 (2001)) (5,0 g) y yoduro de etilo (2,03 ml) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 1,85 g) en THF (40 ml) a 50°C durante 10 minutos. La disolución de la reacción se agitó a 50°C durante una hora. Se añadió yoduro de etilo (6,0 ml) a la disolución a 50°C, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,1 g).

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,05 (s, 9H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,66-1,80 (m, 2H), 2,22-2,30 (m, 2H), 3,36-3,86 (m, 5H), 5,00-5,10 (m, 2H), 5,74-5,88 (m, 1H), 7,30-7,46 (m, 6H), 7,60-7,74 (m, 4H).

(2) Síntesis de 3-etoxi-5-hexen-1-ol

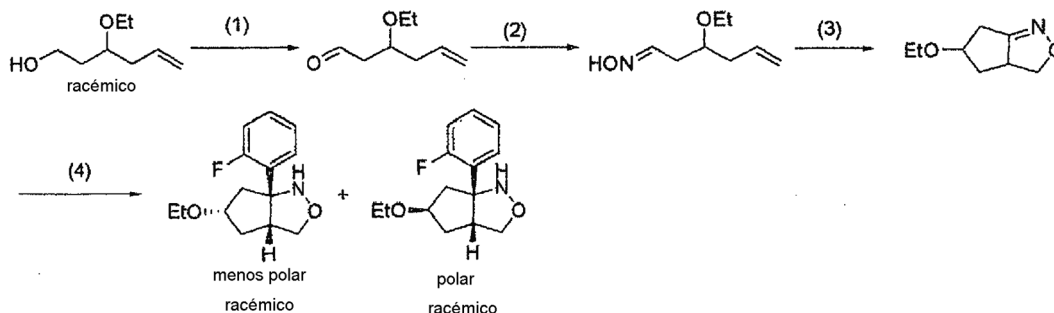
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1 M en THF, 13 ml) a una disolución de terc-butil-(3-etoxi-5-hexenilo) difenilsilano (4,1 g) en THF (40 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. La disolución de la reacción se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,1 g).

- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,68-1,82 (m, 2H), 2,22-2,44 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 3,36-3,88 (m, 5H), 5,00-5,16 (m, 2H), 5,70-5,90 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 27

- 30 Síntesis de (3aR*,5S*,6aS*)-5-etoxi-6a-(2-fluorofenil)hexahidrociclopenta[c]isoxazol y (3aR*,5R*,6aS*)-5-etoxi-6a-(2-fluorofenil)hexahidrociclopenta[c]isoxazol

[Fórmula 49]



El compuesto del título menos polar y el compuesto del título más polar se obtuvieron tratando 3-etoxi-5-hexen-1-ol según el método del Ejemplo de Preparación 10-(1) a (4). Compuesto del título menos polar ((3aR*,5S*,6aS*)-5-etoxi-6a-(2-fluorofenil)hexahidrociclopenta[c]isoxazol)

- 35 etoxi-6a-(2-fluorofenil)hexahidrociclopenta[clisoxazol)

ESI-MS; m/z 252 $[M^+ + H]$.

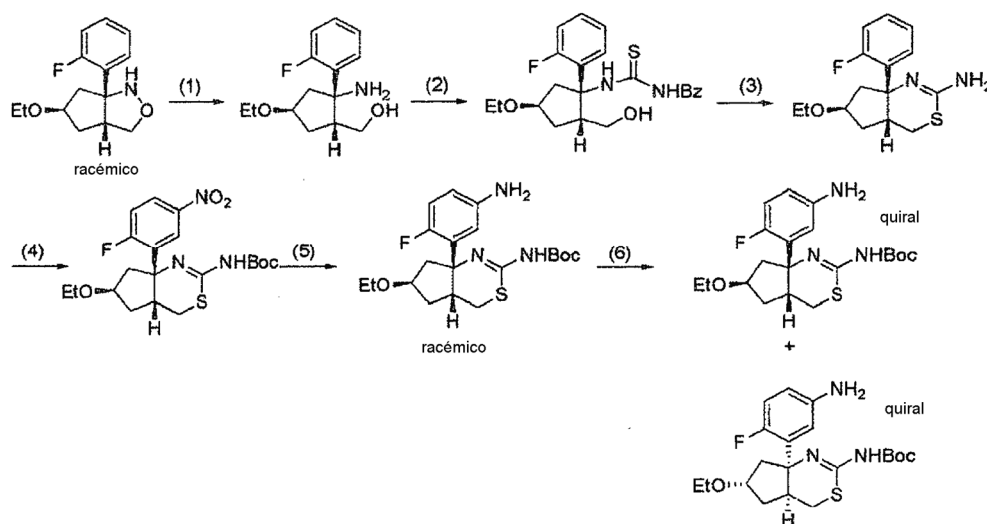
Compuesto del título más polar ((3aR*,5R*,6aS*)-5-etoxi-6a-(2-fluorofenil)hexahidrociclopenta[c]isoxazol)

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H]

Ejemplo de Preparación 28

5 Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-etoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (isómero (+) e isómero (-))

[Fórmula 50]



(1) Síntesis de [(1R*,2S*,4R*)-2-amino-4-etoxi-2-(2-fluorofenil)ciclopentil]metanol

10 Se añadió cinc (3,68 g) a una disolución de (3aR*,5R*,6aS*)-5-etoxi-6a-(2-fluorofenil)hexahidrociclopenta[c]isoxazol (540 mg) en ácido acético (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron a la disolución de la reacción, y el cinc se eliminó mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (540 mg).

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H].

15 (2) Síntesis de N-(((1S*,2R*,4R*)-4-etoxi-1-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)ciclopentil)amino)carbonotioil)benzamida

Se añadió isotiocianato de benzoilo (0,345 ml) a una disolución de la amina sintetizada en la etapa anterior (540 mg) en diclorometano (9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 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 (180 mg).

20 ESI-MS; m/z 439 [M⁺+Na].

(3) Síntesis de (4aR*,6S*,7aS*)-6-etoxi-7a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

25 Una disolución de la tiourea obtenida en la etapa anterior (180 mg) en metanol (20 ml)-ácido clorhídrico concentrado (0,7 ml) se calentó a reflujo durante tres horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y después se vertió en una disolución enfriada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un compuesto ciclado (94 mg). Se añadió DBU (0,2 ml) a una disolución del compuesto ciclado en metanol (10 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante cuatro horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (69 mg).

ESI-MS; m/z 295 [M⁺+H].

(4)-(6) Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-etoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (isómero (+) e isómero (-))

El compuesto del título (-) se obtuvo tratando el compuesto ciclado obtenido en la etapa anterior según el método de las Etapas (4) a (5) del Ejemplo de Preparación 12. La resolución óptica se llevó a cabo usando CHIRALPAK™ ADH, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 7 a 10 minutos, para obtener el isómero (+) del título. Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 16 a 19 minutos, para obtener el isómero (-) del título. El isómero (-) se usó para la síntesis del compuesto quiral en el Ejemplo.

Los valores de la propiedad del isómero (-) son como sigue.

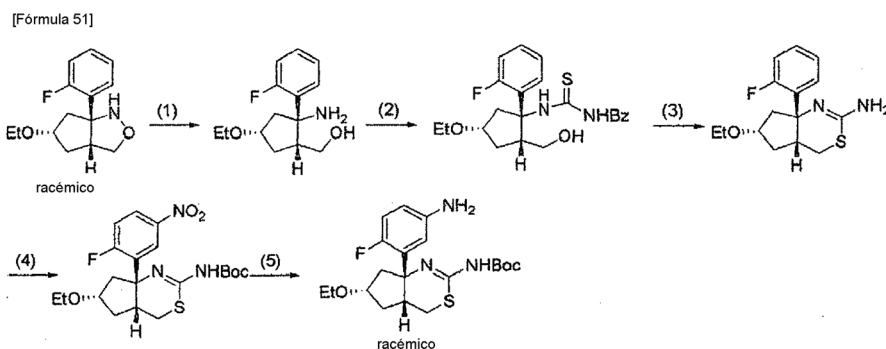
Rotación óptica (-)

ESI-MS; m/z 410 $[M^+ + H]$.

- 10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,03 (dd, $J = 3,6, 13,6$ Hz, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,46 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 6,51-6,58 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,0, 12,0$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 29

- 15 Síntesis de ($\pm$)-[(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-etoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

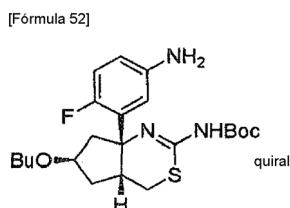


El compuesto del título se obtuvo tratando el (3aR*,5S*,6aS*)-5-etoxi-6a-(2-fluorofenil)hexahidrociclopenta[c]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 27 según el método del Ejemplo de Preparación 28-(1) a (3) y Ejemplo de Preparación 11-(4) a (5).

- 20 ESI-MS; m/z 410 $[M^+ + H]$.

Ejemplo de Preparación 30

Síntesis de (-)-[(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-butoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo



- 25 El compuesto del título se obtuvo tratando 1-(terc-butil-difenilsilanilo)-5-hexen-3-ol y yodobutano según el método de los Ejemplos de Preparación 26 a 29.

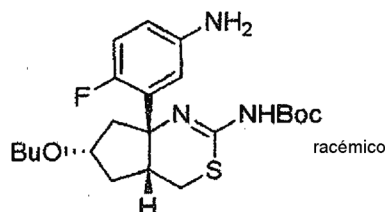
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 1H), 2,20-2,45 (m, 2H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,03 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,20-3,45 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,05-4,20 (m, 1H), 6,50-6,60 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 1H).

- 30 ESI-MS m/z 438 $[M^+ + H]$

Ejemplo de Preparación 31

Síntesis de ($\pm$)-[(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-butoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 53]

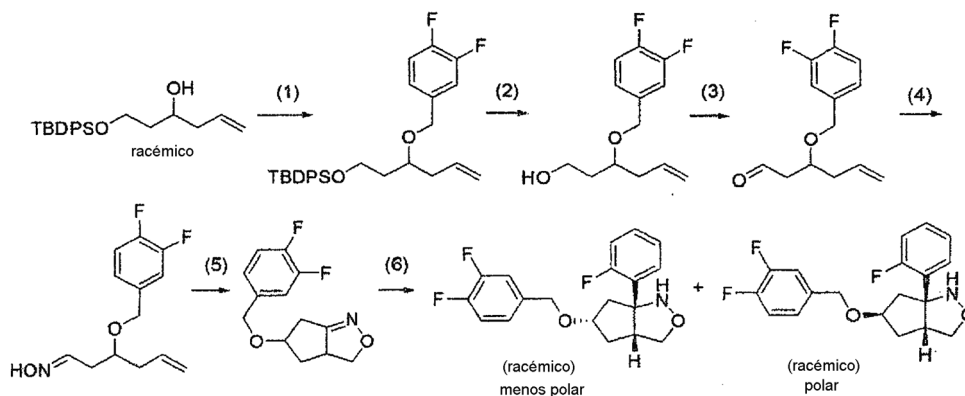


El compuesto del título se obtuvo tratando 1-(terc-butil-difenilsilaniloxy)-5-hexen-3-ol y yodobutano según el método de los Ejemplos de Preparación 26 a 29. ESI-MS m/z 438 $[M^+ + H]$

Ejemplo de Preparación 32

- 5 Síntesis de ((3aR*,5S*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-(3,4-difluorobencil)oxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol y ((3aR*,5R*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-(3,4-difluorobencil)oxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol

[Fórmula 54]



El compuesto del título se obtuvo tratando 1-(terc-butil-difenilsilaniloxy)-5-hexen-3-ol y bromuro de 3,4-difluorobencilo según el método del Ejemplo de Preparación 26-(1) a (2) y Ejemplo de Preparación 10-(1) a (4).

- 10 Compuesto del título menos polar ((3aR*,5S*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-(3,4-difluorobencil)oxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol);

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00-2,20 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 2H), 3,02 (s a, 1H), 3,31 (c, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,30-4,55 (m, 2H), 4,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,90-8,00 (m, 7H).

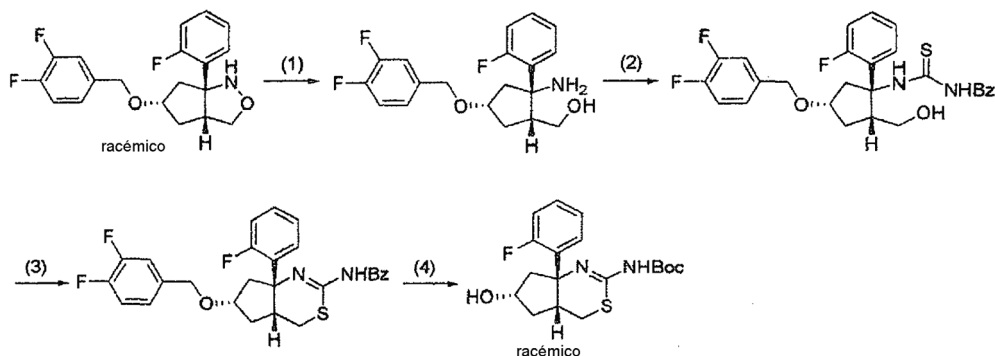
- 15 Compuesto del título más polar ((3aR*,5R*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-(3,4-difluorobencil)oxi-hexahidrociclopenta[c]isoxazol);

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00-2,28 (m, 2H), 2,32 (dd, $J = 8,8, 13,6$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 5,6, 13,6$ Hz, 1H), 3,30-3,45 (m, 1H), 3,73 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 4,25-4,40 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,94-7,32 (m, 6H), 7,56-7,66 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 33

- 20 Síntesis de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)carbamato de terc-butilo

[Fórmula 55]



(1) Síntesis de [(1R*,2S*,4S*)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-4-(3,4-difluorobenciloxi)ciclopentil]metanol

Se añadió cinc (3,0 g) a una disolución de (3aR*,5S*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-(3,4-difluorobenciloxi)-hexahidrociclopenta[c]isoxazol (620 mg) en ácido acético (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron a la disolución de la reacción, y el cinc se eliminó mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (630 mg).

ESI-MS; m/z 352 [M⁺+H].

(2) Síntesis de N-([[(1S*,2R*,4S*)-1-(2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-4-(3,4-difluorobenciloxi)ciclopentil]amino]carbonotioil)benzamida

Se añadió isotiocianato de benzoilo (0,362 ml) a una disolución de la amina sintetizada en la etapa anterior (630 mg) en diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (550 mg).

ESI-MS; m/z 537 [M⁺+Na].

(3) Síntesis de N-((4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-(3,4-difluorobenciloxi)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,7 ml) a una disolución de la tiourea sintetizada en la etapa anterior (550 mg) en metanol (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar y después se vertió en una disolución enfriada con hielo de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (480 mg).

ESI-MS; m/z 497 [M⁺+H].

(4) Síntesis de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

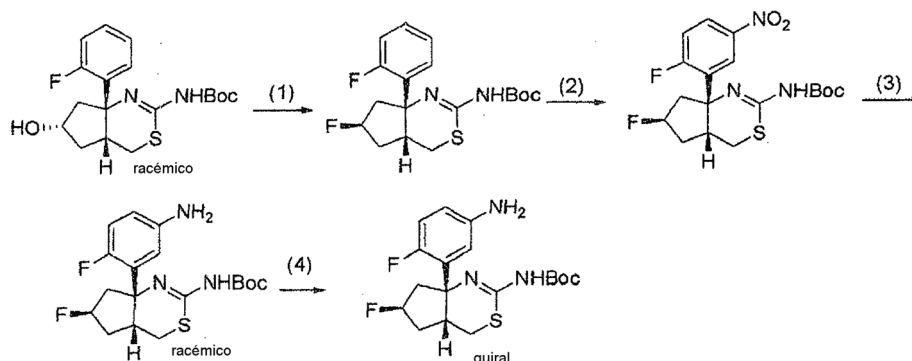
Una disolución del compuesto amídico obtenido en la etapa anterior (135 mg) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) se calentó a reflujo durante cuatro horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en una disolución enfriada con hielo de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (3,3 ml). Se añadieron trietilamina (0,0525 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (49,3 mg), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (64 mg).

ESI-MS; m/z 367 [M⁺+H]

Ejemplo de Preparación 34

Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (isómero (+) e isómero (-))

[Fórmula 56]



(1) Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-fluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (0,0564 ml) a una disolución de [(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (51 mg) en diclorometano (2 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (51 mg) se obtuvo mediante eliminación del agente de secado y concentración a presión reducida.

ESI-MS; m/z 369 [M⁺+H].

(2) Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-fluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[0621] se añadió TFA (1,0 ml) a una disolución del éster terc-butílico obtenido en la etapa anterior (51 mg) en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en una disolución enfriada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un compuesto amínico (34 mg). Se añadió ácido nítrico fumante (4,48 µl) a una disolución del compuesto amínico (34 mg) en ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en una disolución 5N de hidróxido de sodio-agua con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron trietilamina (44,2 µl) y dicarbonato de di-terc-butilo (41,6 mg) a una disolución del producto bruto resultante en THF (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (27 mg).

ESI-MS; m/z 414 [M⁺+H].

(3) Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Una disolución del nitrocompuesto obtenido en la etapa anterior (27 mg) y hierro (60 mg) en etanol (1,25 ml) y una disolución saturada de cloruro de amonio (0,1 ml) se agitaron a 87°C durante 30 minutos. Tras devolver la disolución de la reacción hasta la temperatura ambiente, el hierro se eliminó mediante filtración. El filtrado se vertió en agua-acetato de etilo, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (23 mg). ESI-MS; m/z 384 [M⁺+H].

(4) Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-[5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (isómero (+) e isómero (-))

El (±)-[(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (46 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ ADH, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.). Se obtuvieron 15 mg de los componentes que tienen un tiempo de retención de 15 a 20 minutos. También se obtuvieron 11 mg de los componentes que tienen un tiempo de retención de 28 a 33 minutos.

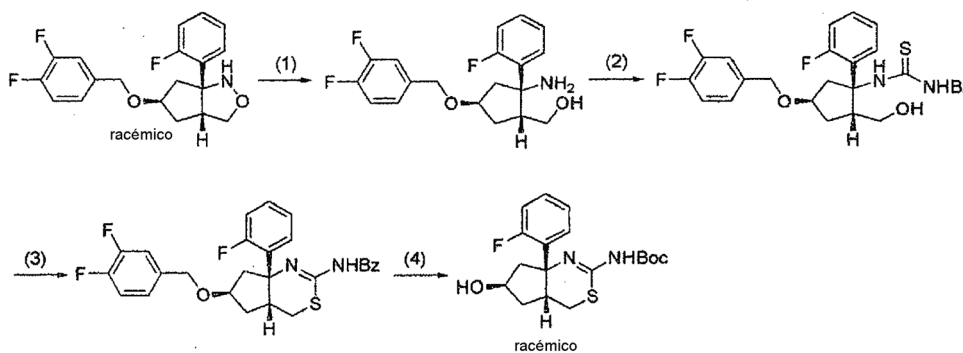
El compuesto obtenido a partir de los componentes que tienen un tiempo de retención de 28 a 33 minutos se usó para la síntesis del compuesto quiral en el Ejemplo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,30-2,55 (m, 2H), 2,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 14,4, 32,4 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,33 (s a, 1H), 3,63 (s a, 2H), 5,02-5,45 (m, 1H), 6,45-6,60 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 35

Síntesis de [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 57]



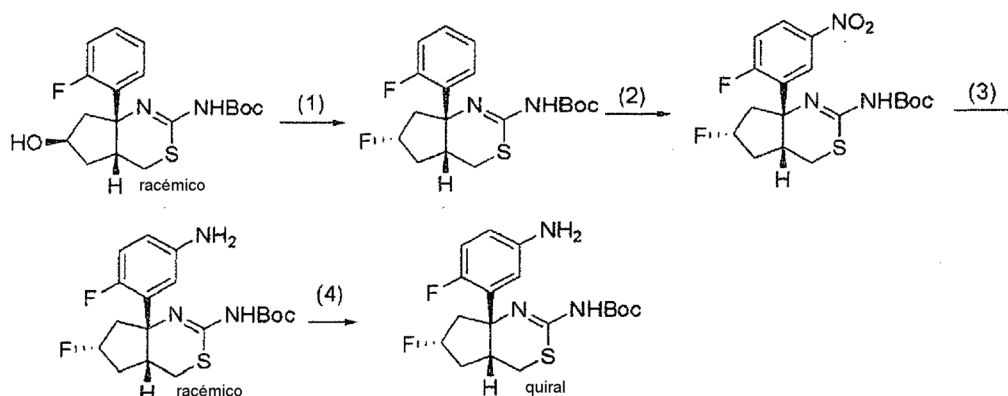
El compuesto del título se obtuvo tratando (3aR*,5R*,6aS*)-6a-(2-fluorofenil)-5-(3,4-difluorobenciloxi)-hexahidrociclopenta[c]isoxazol según el método del Ejemplo de Preparación 33.

ESI-MS; m/z 367 [M⁺+H],

Ejemplo de Preparación 36

Síntesis de (-)-[(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 58]



El compuesto del título se obtuvo tratando [(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo según el método del Ejemplo de Preparación 34. La resolución óptica se llevó a cabo usando CHIRALPAK™ ADH, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 10 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 18 a 23 minutos, para obtener el isómero (-) del título.

Los valores de la propiedad del isómero (-) son como sigue.

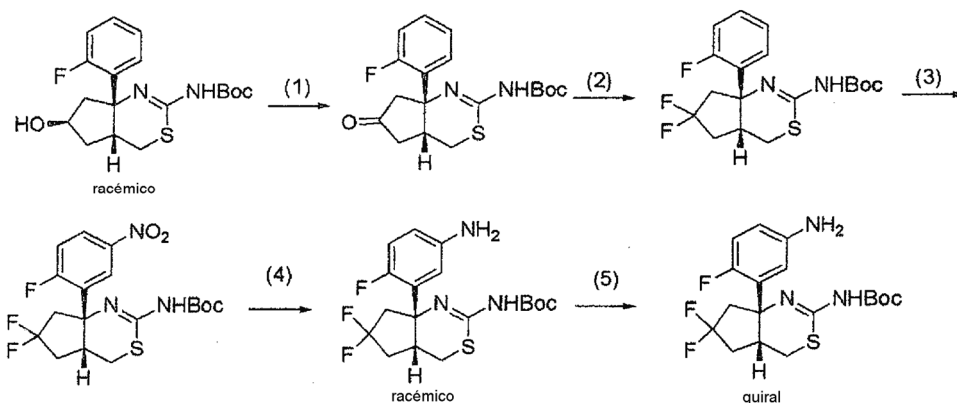
rotación óptica (-)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 2,10-2,60 (m, 3H), 2,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,75-3,10 (m, 3H), 3,64 (s a, 2H), 5,20-5,50 (m, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 37

- 5 Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 59]



(1) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-6-on-2-il]carbamato de terc-butilo

- 10 Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (0,014 ml) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,0169 ml) en diclorometano (5 ml) a -55°C , y la mezcla se agitó a -70°C durante 10 minutos. Una disolución del alcohol obtenido en el Ejemplo de Preparación 33 (48 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a la disolución a -60°C , y la mezcla se agitó a -60°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (0,128 ml) a la disolución a -60°C , y la disolución de la reacción se agitó a -60°C hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (28 mg).

ESI-MS; m/z 365 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

- 20 (2) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6,6-difluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

- 25 Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (1,42 ml) a una disolución del compuesto cetónico obtenido en la etapa anterior (281 mg) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua con hielo a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (50 mg).

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

- 30 (3)-(5) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6,6-difluoro-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo tratando el compuesto de difluoro obtenido en el Ejemplo de Preparación 37-(2) según el método del Ejemplo de Preparación 34-(2) a (4). La resolución óptica se llevó a cabo usando CHIRALPAK[™] ADH, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 10 ml/min.).

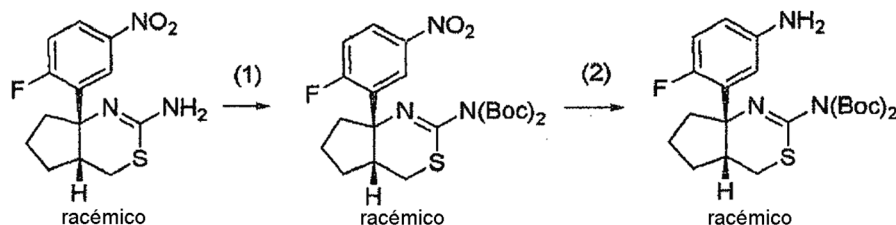
- 35 El compuesto obtenido a partir de los componentes que tienen un tiempo de retención de 18,5 a 21 minutos se usó para la síntesis del compuesto quiral en el Ejemplo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 2,30-2,76 (m, 4H), 2,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,63 (s a, 2H), 6,50 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 6,53-6,63 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 38

Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo

[Fórmula 60]



- 5 (1) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo

Se añadieron N,N-dimetilaminopiridina (721 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,03 g) a una disolución de [(4aR*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina obtenida en el Ejemplo de Preparación 3-(6) (350 mg) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (580 mg).

ESI-MS; m/z 496 [M⁺+H].

- 15 (2) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de di-terc-butilo

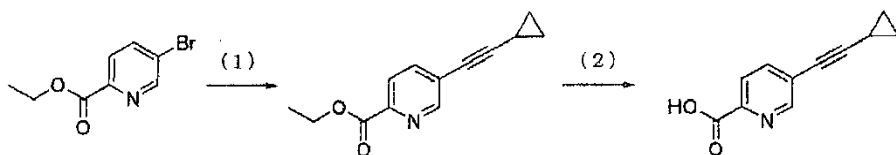
Una disolución del compuesto de diimida obtenido en la etapa anterior (630 mg) y hierro (945 mg) en etanol (10 ml) y una disolución saturada de cloruro de amonio (1 ml) se agitaron a 87°C durante 30 minutos. Tras enfriar la disolución de la reacción hasta la temperatura ambiente, la disolución de la reacción se vertió en acetato de etilo, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (380 mg).

ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H].

Ejemplo de Preparación 39

Síntesis de ácido 5-ciclopropiletilnil-piridin-2-carboxílico

- 25 [Fórmula 61]



- (1) Síntesis de 5-ciclopropiletilnil-piridin-2-carboxilato de etilo

Se añadieron ciclopropilacetileno (73,7 µl), yoduro de cobre (3,16 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (9,59 mg) a una disolución de 5-bromopiridin-2-carboxilato de etilo (95,5 mg) en diisopropilamina (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y cinco minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,94 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,86-0,90 (m, 2H), 0,91-0,97 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,47-1,54 (m, 1H), 4,47 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H).

- 35 (2) Síntesis de ácido 5-ciclopropiletilnil-piridin-2-carboxílico

[0640] Una disolución 5 M de hidróxido de sodio (36,6 µl) se añadió a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (19,4 mg) en etanol (500 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 5 M (36,6 µl) a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La

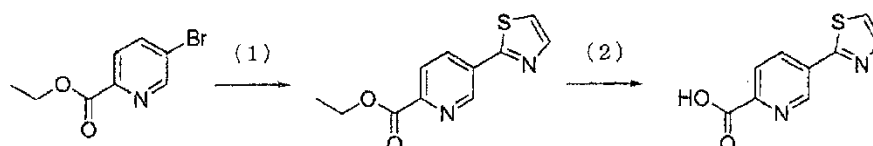
capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente de secado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (18,7 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87-0,92 (m, 2H), 0,94-1,00 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 2,0, 1,1$ Hz, 1H).

5 Ejemplo de Preparación 40

Síntesis de ácido 5-tiazol-2-il-piridin-2-carboxílico

[Fórmula 62]



(1) Síntesis de 5-tiazol-2-il-piridin-2-carboxilato de etilo

- 10 Se añadieron 2-tributylestanniltiazol (325 mg) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (25 mg) a una disolución de 5-bromopiridin-2-carboxilato de etilo (100 mg) en 1,4-dioxano (2 ml). Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 100°C durante ocho horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (10 mg).

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,52 (c, $J = 7,2, 2\text{H}$), 7,50 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 0,8, 8,4$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 9,31 (dd, $J = 0,8, 2,2$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-tiazol-2-il-piridin-2-carboxílico

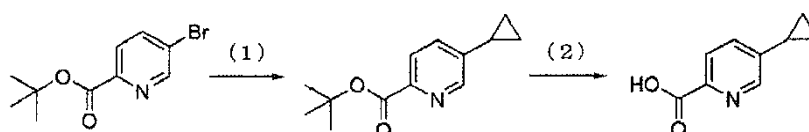
- 20 Una disolución 5 M de hidróxido de sodio (17,1 μl) se añadió a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (10 mg) en etanol (250 μl) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 35 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 5 M (17,1 μl) a la disolución de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente de secado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,6 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,54 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,30-8,34 (m, 1H), 8,46-8,51 (m, 1H), 9,22-9,24 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 41

25 Síntesis de ácido 5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico

[Fórmula 63]



(1) Síntesis de 5-ciclopropil-piridin-2-carboxilato de *tert*-butilo

- 30 Se añadieron ácido ciclopropilborónico (43,2 mg), triciclohexilfosfina (10,9 mg), acetato de paladio (4,34 mg) y fosfato de potasio (288 mg) a una disolución mixta de 5-bromopiridin-2-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg) en tolueno (2 ml) y agua (100 μl), y la mezcla se agitó a 100°C durante nueve horas y 30 minutos. Tras devolver hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la disolución de la reacción. Tras extraer con acetato de etilo, 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 (11,6 mg).

- 35 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,76-0,82 (m, 2H), 1,08-1,14 (m, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,91-2,00 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-ciclopropil-piridin-2-carboxílico

- 40 Una disolución mixta del compuesto obtenido en la etapa anterior (11,6 mg) en ácido trifluoroacético (333 μl) y diclorometano (666 μl) se dejó reposar a temperatura ambiente durante dos horas y 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (16,6 mg).

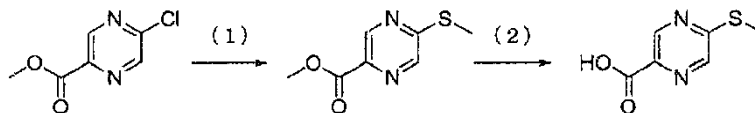
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,95-1,03 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 1H), 7,94 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,33 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (s a, 1H).

Ejemplo de Preparación 42

Síntesis de ácido 5-metilsulfanil-pirazin-2-carboxílico

5

[Fórmula 64]



(1) Síntesis de 5-metilsulfanil-pirazin-2-carboxilato de metilo

10

Se añadió metantotiolato de sodio (44,6 mg) a una disolución de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (87 mg) en triamida de hexametilfósforo (1 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 13 horas y 30 minutos. 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 (6,8 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,63 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 8,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

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

15

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (6,15 mg) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (6,8 mg) en tetrahidrofurano (500 µl) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa acuosa se separó. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la capa acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente de secado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,6 mg).

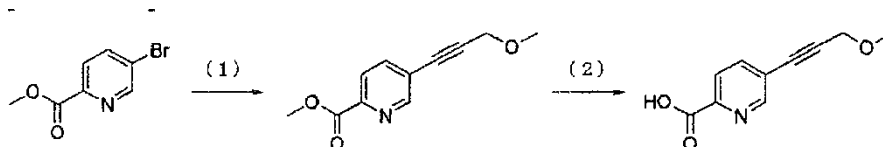
20

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,67 (s, 3H), 8,49 (s a, 1H), 9,17 (s a, 1H).

Ejemplo de Preparación 43

Síntesis de ácido 5-(3-metoxi-propin-1-il)-piridin-2-carboxílico

[Fórmula 65]



25

(1) Síntesis de 5-(3-metoxi-propin-1-il)-piridin-2-carboxilato de metilo

30

Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (82,4 mg), yoduro de cobre (22,3 mg), metil propargil éter (828 µl) y trietilamina (1,9 ml) a una disolución de 5-bromo-piridin-2-carboxilato de metilo (423 mg) en tetrahidrofurano (10,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y 50 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo. Tras extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, 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 (88,1 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,47 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 7,88 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H).

35

(2) Síntesis de ácido 5-(3-metoxi-propin-1-il)-piridin-2-carboxílico

40

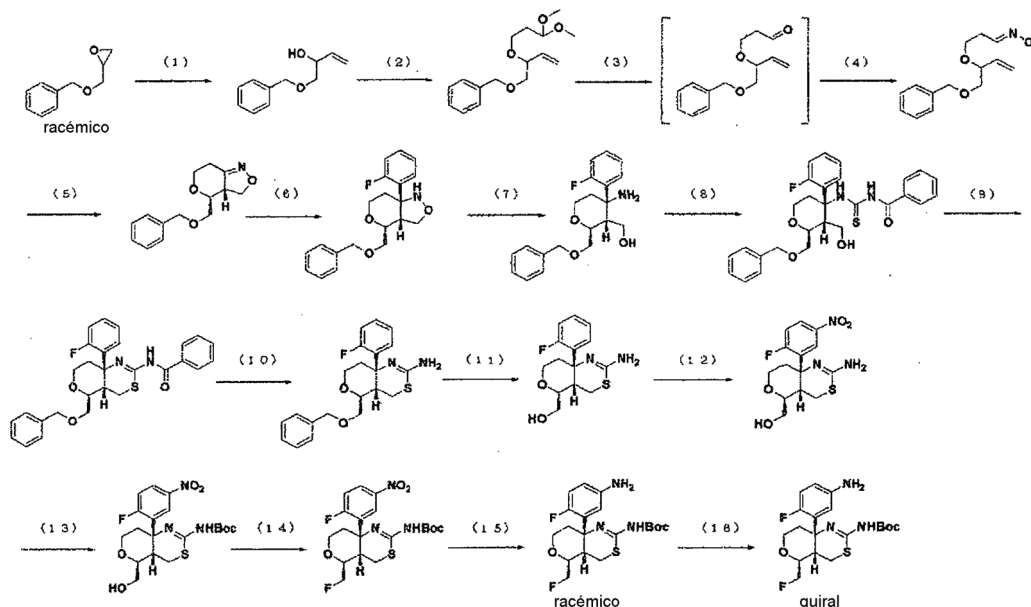
Se añadió trimetilsililanolato de potasio (26,9 mg) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (33 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y 20 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y éter dietílico al residuo, y la capa acuosa se separó. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la capa acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el agente de secado se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (25,4 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,48 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,97 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 8,66 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 44

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

[Fórmula 66]



(1) Síntesis de 1-benciloxi-3-buten-2-ol

Una disolución 2,64 M de n-butil-litio en hexano (35,7 ml) se añadió a una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (19,9 g) en tetrahidrofurano (300 ml) a -25°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió bencil glicidil éter (5,00 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, y después la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante dos horas y 50 minutos. Se añadió agua a la disolución de la reacción, seguido de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (6,98 g).

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,44 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 9,6, 8,0$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 9,6, 3,0$ Hz, 1H), 4,32-4,40 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,18-5,23 (m, 1H), 5,33-5,40 (m, 1H), 5,79-5,89 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H).

En el presente Ejemplo de Preparación 44-(2) a (8), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 22-(1) a (5). Sin embargo, se usó acetal dimetilico de 3-bromopropionaldehído en vez de acetal dietílico de bromoacetaldehído.

20 En el presente Ejemplo de Preparación 44-(9) a (11), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 19-(8) a (10).

(12) Síntesis de [(4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-5-il]metanol

Se añadió ácido nítrico fumante (121 μl) a una disolución mixta del compuesto obtenido en la etapa anterior (720 mg) en ácido trifluoroacético (12 ml) y ácido sulfúrico (6 ml) a 0°C , seguido de agitación durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en hielo, y se añadió una disolución 2 M de hidróxido de sodio a 0°C . Tras extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (908 mg). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,68-1,77 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,77-3,92 (m, 3H), 3,93-4,00 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H).

(13) Síntesis de [(4aS*,5S*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-5-hidroximetil-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,16 g) y trietilamina (1,48 ml) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (908 mg) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y 30 minutos. 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 (454 mg).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,63-1,71 (m, 1H), 2,55-2,77 (m, 3H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,67-4,02 (m, 5H), 7,21-7,27 (m, 1H), 8,14-8,24 (m, 2H).

(14) Síntesis de [(4aS*,5S*,8aS*)-5-fluorometil-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

- 10 Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (500 μl) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (398 mg) en diclorometano (20 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la disolución de la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante cuatro horas. Una disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la disolución de la reacción, seguido de extracción con cloroformo. 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 (414 mg).

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,55 (s, 9H), 1,62-1,71 (m, 1H), 2,56-2,80 (m, 3H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,64-4,03 (m, 3H), 4,55-4,75 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H).

En el presente Ejemplo de Preparación 44-(15), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 20-(3).

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

- 20 El compuesto obtenido en la etapa anterior (33 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 8 ml/min.), y se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 20 a 27 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (174 mg; >99% ee) a partir de 364 mg del racemato.

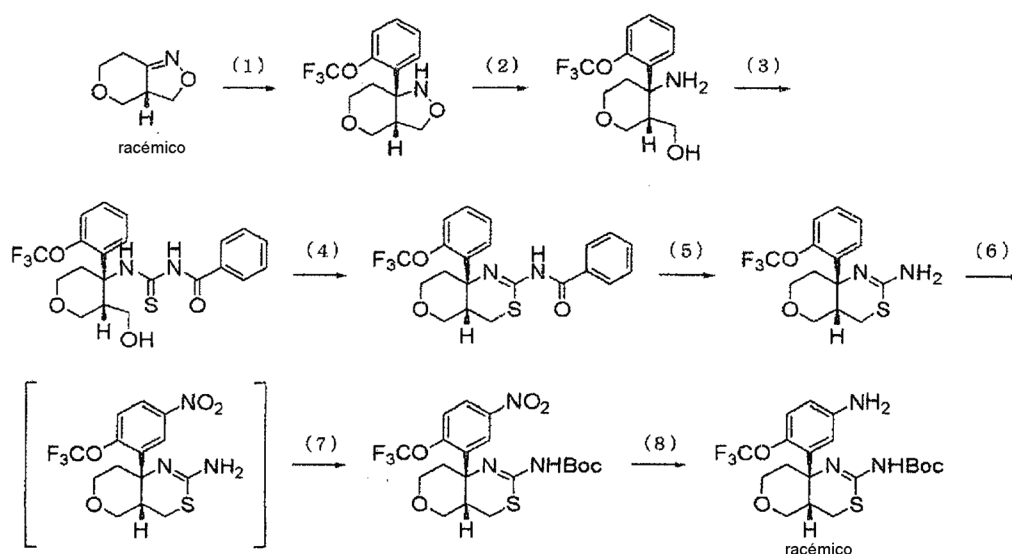
- 25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,89-2,96 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,78-4,04 (m, 3H), 4,65 (dd, $J = 47,6, 2,8$ Hz, 2H), 6,52-6,61 (m, 2H), 6,85-6,93 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 45

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

30

[Fórmula 67]



En el presente Ejemplo de Preparación 45, el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(2) se usó como un material de partida.

- 35 En el presente Ejemplo de Preparación 45-(1) a (3), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 22-(3) a (5). Sin embargo, se usó 1-bromo-2-trifluorometoxibenceno en vez de 2-bromofluorobenceno.

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

Se añadieron tetrabromuro de carbono (542 mg) y trifenilfosfina (429 mg) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (286 mg) en diclorometano (6,41 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante cuatro 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 (52,4 mg).

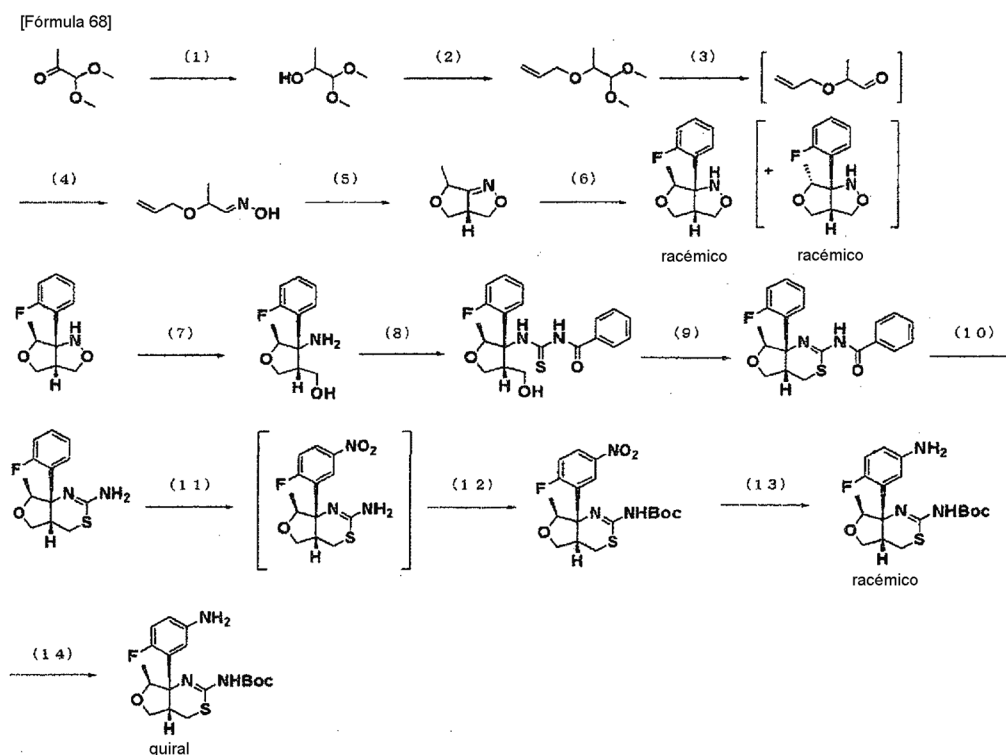
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,65-1,75 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,80-4,03 (m, 4H), 7,27-7,55 (m, 7H), 8,22-8,27 (m, 2H).

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

El compuesto del título se obtuvo mediante síntesis en el presente Ejemplo de Preparación 45-(5) según el Ejemplo de Preparación 19-(9) y síntesis en el presente Ejemplo de Preparación 45-(6), (7) y (8) según el Ejemplo de Preparación 22-(8), (9) y (10). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,54-1,62 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,69-3,96 (m, 6H), 6,58-6,64 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 46

Síntesis de (-)-[(6S*,7S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo



(1) Síntesis de 1,1-dimetoxi-propan-2-ol

Se añadió borohidruro de sodio a una disolución mixta de acetal dimetilico de aldehído pirúvico (10 ml) en metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C, seguido de agitación durante 10 minutos. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante una hora y 20 minutos. Una disolución saturada de cloruro de amonio se añadió a la disolución de la reacción. Tras extraer con éter dietílico, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (9,86 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,17 (d a, J = 3,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,72-3,80 (m, 1H), 4,08 (d, J = 6,4 Hz, 1H).

(2) Síntesis de 3-(2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi)-propeno

Se añadió hidruro de sodio al 60% (992 mg) a una disolución de 1,1-dimetoxi-propan-2-ol (2,49 g) en dimetilformamida (50 ml) a 0°C, seguido de agitación durante 15 minutos. Se añadió bromuro de alilo (1,96 ml) a la misma temperatura, seguido de agitación durante 15 minutos. Se añadió hielo 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 cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,46 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,48-3,54 (m, 1H), 4,03-4,14 (m, 2H), 4,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,14-5,19 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 5,87-5,98 (m, 1H).

En el presente Ejemplo de Preparación 46-(3) y (4), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 24-(3).

En el presente Ejemplo de Preparación 46-(5) a (9), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 22-(2) a (6).

En el presente Ejemplo de Preparación 46-(10), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 19-(9).

En el presente Ejemplo de Preparación 46-(11), (12) y (13), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 22-(8), (9) y (10).

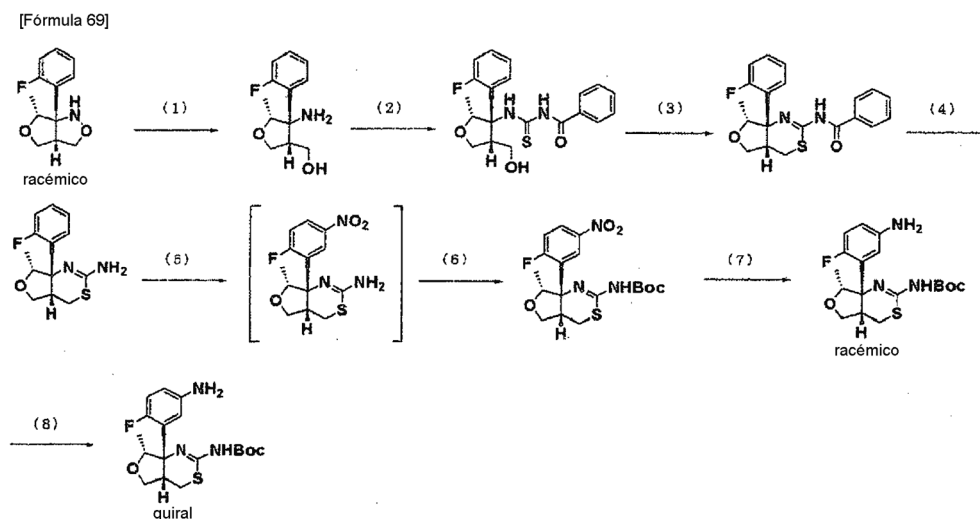
(14) Síntesis de (-)-[(6S*,7S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en la etapa anterior (12 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.), y se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 16 a 21 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (112 mg; >99% ee) a partir de 240 mg del racemato.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 2,81-2,90 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,61 (s a, 2H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,20-4,38 (m, 2H), 6,56-6,64 (m, 2H), 6,87-6,94 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 47

Síntesis de (-)-[(6R*,7S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo



(1)-(8) Síntesis de (-)-[(6R*,7S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

En el presente Ejemplo de Preparación, se usó (3S*,3aS*,5R*)-6a-(2-fluorofenil)-6-metiltetrahidrofuro[3,4-c]isoxazol, obtenido en el Ejemplo de Preparación 46-(6), como un material de partida.

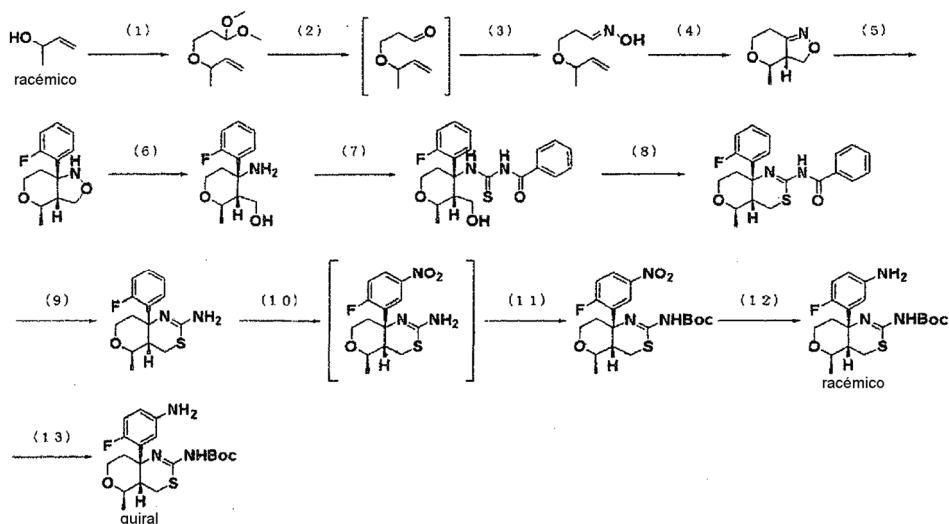
El compuesto del título se obtuvo mediante la síntesis en el presente Ejemplo de Preparación 47-(1) a (8) según el Ejemplo de Preparación 46-(7) a (14).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,14 (d a, J = 6,4 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 2,62-2,70 (m, 1H), 3,43-3,15 (m, 1H), 3,46-3,60 (m, 1H), 3,64 (s a, 2H), 4,10-4,23 (m, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,55-6,62 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 48

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

[Fórmula 70]



5

En el presente Ejemplo de Preparación 48-(1) a (7), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 22-(1) a (5). Sin embargo, se usó acetal dimetílico de 3-bromopropionaldehído en vez de acetal dietílico de bromoacetaldehído.

En el presente Ejemplo de Preparación 48-(8) y (9), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 19-(8) y (9). En el presente Ejemplo de Preparación 48-(10), (11) y (12), la síntesis se llevó a cabo según el Ejemplo de Preparación 22-(8), (9) y (10).

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

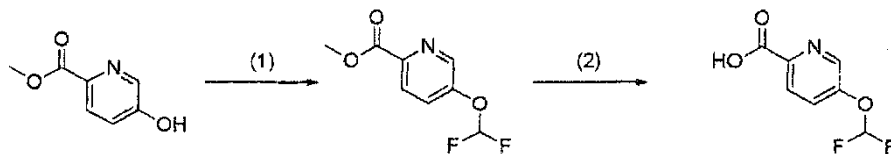
El compuesto obtenido en la etapa anterior (44 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ OJ-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 2:8, caudal: 10 ml/min.), y se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 14 a 28 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (223 mg; >99% ee) a partir de 700 mg del racemato.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,56-1,65 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,73-2,91 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,75-3,97 (m, 3H), 6,53-6,59 (m, 2H), 6,84-6,91 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 49

Síntesis de ácido 5-difluorometoxipiridin-2-carboxílico

[Fórmula 71]



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

Se añadieron carbonato de cesio (7,45 g) y 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona (5,75 g) a una disolución de 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (2,5 g) en DMF, y la mezcla se agitó a 100°C durante tres horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo, 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 (760 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,02 (s, 3H), 6,64 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

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

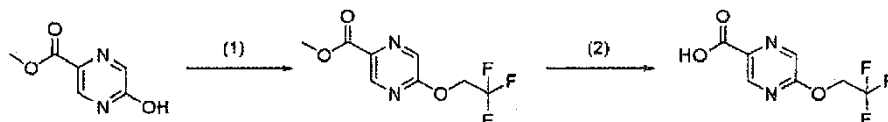
[0684] Una disolución 2 N de hidróxido de sodio (3,74 ml) se añadió a una disolución de 5-difluorometoxipiridin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 49-(1) (760 mg) en metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico. 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 secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (482 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,67 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 50

Síntesis de ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxílico

[Fórmula 72]



(1) Síntesis de 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo

Se añadieron carbonato de cesio (2,96 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,57 g) a una disolución de 5-hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo (700 mg) en DMF (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 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 gel de sílice para obtener el compuesto del título (197 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,02 (s, 3H), 4,85 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxílico

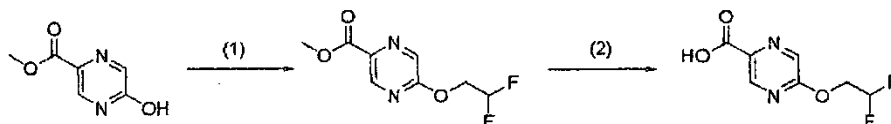
Una disolución 5N de hidróxido de sodio (3 ml) y etanol (3 ml) se añadieron a una disolución de 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 50-(1) (197 mg) en THF (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. Tras devolver hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico, y se añadió acetato de etilo a la capa acuosa. La capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (87 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,88 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 51

Síntesis de ácido 5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carboxílico

[Fórmula 73]



(1) Síntesis de 5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo

Se añadieron carbonato de cesio (2,12 g) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (939 mg) a una disolución de 5-hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo (500 mg) en DMF (20 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante cuatro horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de sodio acuoso saturado y acetato de etilo, 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 (145 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,02 (s, 3H), 4,64 (dt, J = 4,0, 13,2 Hz, 2H), 6,15 (tt, J = 4,0, 54,8 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carboxílico

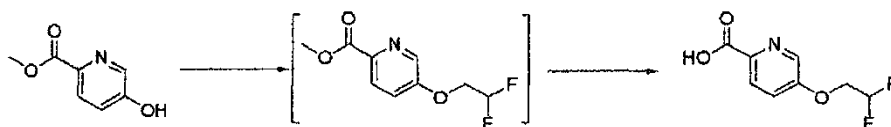
Una disolución 5N de hidróxido de sodio (266 µl) se añadió a una disolución de 5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 51-(1) (145 mg) en etanol (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió ácido clorhídrico 5 N a la disolución de la reacción para preparar una disolución ácida. Se añadieron acetato de etilo y salmuera 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 para obtener el compuesto del título (92 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,68 (dt, J = 4,0, 13,2 Hz, 2H), 6,16 (tt, J = 4,0, 54,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 52

Síntesis de ácido 5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico

[Fórmula 74]



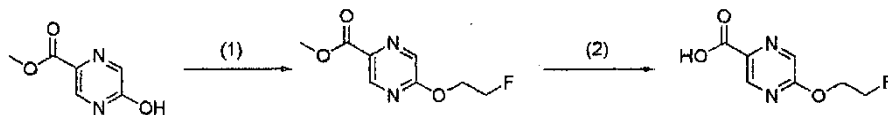
Se añadieron carbonato de cesio (423 mg) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (189 mg) a una disolución de 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (100 mg) en DMF (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron cloruro de sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se 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 intermedio del título. Una disolución 5N de hidróxido de sodio (262 µl) se añadió a una disolución del intermedio resultante en etanol (5 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico 5 N (1 ml). 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 secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (22,4 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,33 (dt, J = 4,0, 12,8 Hz, 2H), 6,15 (tt, J = 4,0, 54,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo de Preparación 53

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

[Fórmula 75]



(1) Síntesis de 5-(2-fluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo

Se añadieron carbonato de cesio (6,34 g) y 1-yodo-2-fluoroetano (2,26 g) a una disolución de 5-hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo (1 g) en DMF (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 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 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 (200 mg).

H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,00 (s, 3H), 4,63-4,86 (m, 4H), 8,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

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

Una disolución 5N de hidróxido de sodio (400 µl) se añadió a una disolución de 5-(2-fluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 53-(1) (200 mg) en etanol (4 ml). Se añadió agua hasta que la disolución de la reacción se convirtió en una disolución completa, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La disolución de la reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico 5 N. Se añadieron cloruro de

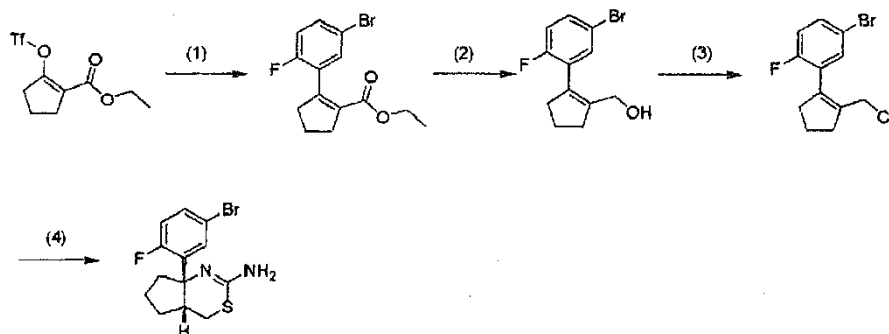
sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (150 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,67-4,87 (m, 4H), 8,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

5 Ejemplo de Preparación 54

Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 76]



10 (1)-(4) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

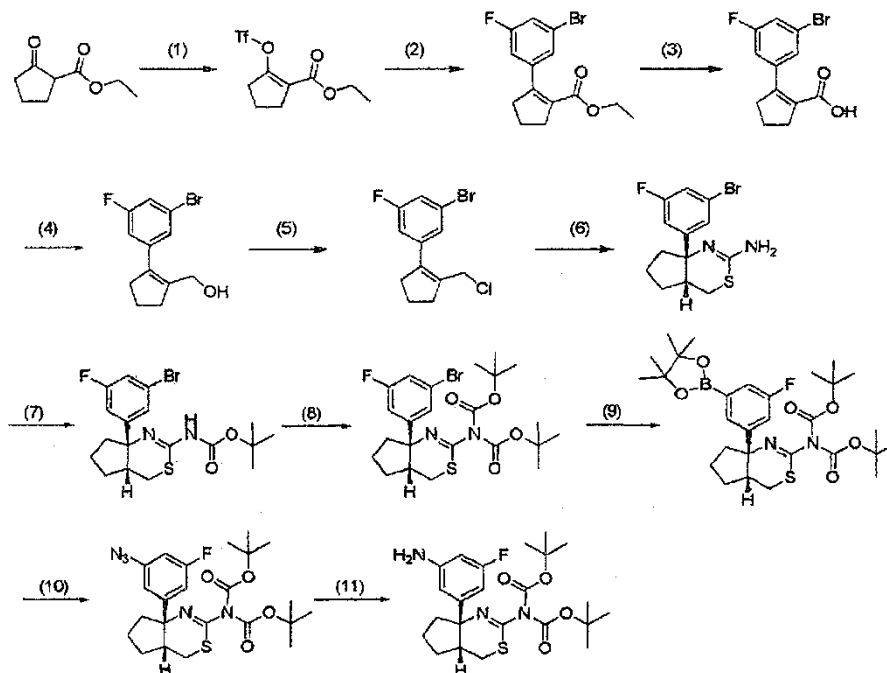
El compuesto del título (4,03 g) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(1) (10 g) según el Ejemplo de Preparación 3, usando ácido 5-bromo-2-fluorofenilborónico en la Etapa (2) anterior, y usando borohidruro de litio con calentamiento a reflujo en vez de hidruro de litio y aluminio en la Etapa (3).

ESI-MS; m/z 331 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

15 Ejemplo de Preparación 55

Síntesis de $[(4aR^*,7aS^*)$ -7a-(3-amino-5-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de $(\pm)$ -di-terc-butilo

[Fórmula 77]



20 (1)-(2) Síntesis de 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-ciclopent-1-encarboxilato de etilo

El compuesto del título (12,9 g) se obtuvo a partir del 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (6,8 g) según el Ejemplo de Preparación 3.

ESI-MS; m/z 313 [M^+ +H].

(3) Síntesis de ácido 2-(3-bromo-5-fluorofenil)-ciclopent-1-encarboxílico

- 5 Una disolución 5N de hidróxido de sodio (16,5 ml) se añadió a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(2) (12,9 g) en etanol (130 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El etanol se evaporó a presión reducida. Se añadieron agua (100 ml) y éter (150 ml) al residuo, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 5 N, y se añadió acetato de etilo a la capa acuosa. La capa orgánica se separó, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con heptano (150 ml) para obtener el compuesto del título (10,58 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,96-2,05 (m, 2H), 2,80-2,85 (m, 4H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H).

(4) Síntesis de [2-(3-bromo-5-fluorofenil)ciclopent-1-enil]metanol

- 15 Se añadió cloroformiato de isobutilo (5,08 ml) gota a gota a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(3) (10,6 g) y trietilamina (5,41 ml) en tetrahidrofurano (230 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -20°C. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después la materia insoluble resultante se separó mediante filtración a través de celita. El filtrado se añadió gota a gota a una disolución de borohidruro de sodio en agua (2,81 g/162 ml) a 0 hasta -10°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas, y después se calentó hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 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. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (9,3 g).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,93-2,05 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 4H), 4,30 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H).

(5)-(6) Síntesis de ($\pm$)-(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título (12,2 g) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(4) (9,3 g) según el Ejemplo de Preparación 3.

30 ESI-MS; m/z 331 [M^+ +H].

(7) Síntesis de ($\pm$)-[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

- 35 Se añadieron trietilamina (1,11 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,16 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(6) (1 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron agua 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 (1,03 g).

ESI-MS; m/z 431 [M^+ +H].

40 (8) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de ($\pm$)-di-terc-butilo

- 45 Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (880 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,05 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(7) (1,03 g) en acetonitrilo (20 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos 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 lavó de nuevo con salmuera, 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 (1,12 g).

ESI-MS; m/z 531 [M^+ +H].

50 (9) Síntesis de {(4aR*,7aS*)-7a-[3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il}imidodicarbonato de ($\pm$)-di-terc-butilo

Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(8) (635 mg), bis(pinacolato)diborano (3,04 g), acetato de potasio (471 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (87,5 mg) en DMF (12 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante cinco horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente. 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 lavó de nuevo 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 (692 mg).

ESI-MS; m/z 577 [M⁺+H].

- 10 (10) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(3-azido-5-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de (±)-di-terc-butilo

Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(9) (695 mg), azida sódica (118 mg) y acetato de cobre (II) (44 mg) en metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó dos veces 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 (370 mg).

ESI-MS; m/z 492 [M⁺+H].

- 20 (11) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-(3-amino-5-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de (±)-di-terc-butilo

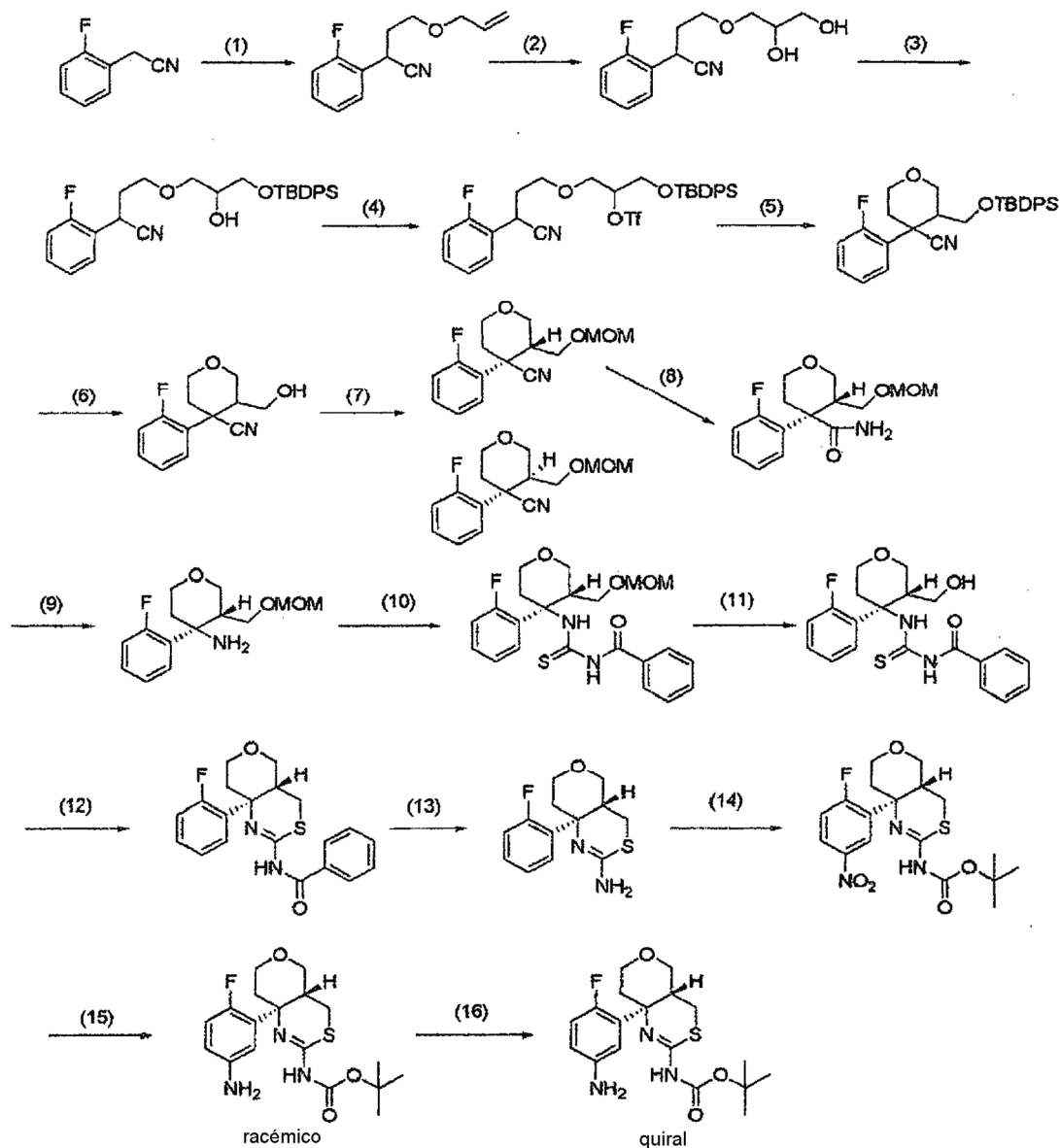
Se añadieron agua (2 ml) y trifenilfosfina (257 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(10) (370 mg) en tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante tres horas. La disolución de la reacción se calentó posteriormente a reflujo durante 40 horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente. 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. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (103 mg).

ESI-MS; m/z 466 [M⁺+H].

Ejemplo de Preparación 56

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

[Fórmula 78]



(1) Síntesis de 4-aliloxi-2-(2-fluorofenil)butironitrilo

Se añadió terc-butoxido de potasio (9,93 g) a una disolución de 2-fluorofenilacetronitrilo (10 g), éster 2-aliloxietílico del ácido tolueno-4-sulfónico (19 g) y 18-corona-6 (3,91 g) en tetrahidrofurano (400 ml), con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante cuatro 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. 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 (10,9 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,18 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,99 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,21-5,87 (m, 2H), 5,86-5,96 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H).

(2) Síntesis de 4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2-(2-fluorofenil)-butironitrilo

[0711] se añadió tetróxido de osmio (disolución al 2,5% en peso en alcohol terc-butílico, 15,6 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(1) (10,9 g) y 4-óxido de 4-metilmorfolina (8,75 g) en acetona/agua (2/1, 390 ml), con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 15 horas. Se añadió bisulfito de sodio (5,18 g) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. 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. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (10,5 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,99-2,02 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 1H), 3,50-3,59 (m, 3H), 3,61-3,76 (m, 3H), 3,87-3,91 (m, 1H), 4,32 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H).

(3) Síntesis de 4-[3-(terc-butildifenilsilanilo)-2-hidroxiopropoxi]-2-(2-fluorofenil)butironitrilo

Se añadieron imidazol (7,05 g) y terc-butildifenilclorosilano (12,3 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(2) (10,5 g) en DMF (125 ml), con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 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. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y 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 (16,4 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (s, 9H), 2,11-2,18 (m, 2H), 2,47-2,49 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 3H), 3,59-3,64 (m, 1H), 3,69-3,71 (m, 2H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,21-4,26 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 7H), 7,64-7,68 (m, 4H).

(4) Síntesis de trifluorometanosulfonato de 1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-[3-ciano-3-(2-fluorofenil)-propoxi]etilo

Una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(3) (16,4 g) y N,N-diisopropiletilamina (17,4 ml) en diclorometano (330 ml) se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (8,28 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura. La disolución de la reacción se agitó durante seis horas, mientras se calentaba 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 concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (15,1 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,07 (s, 9H), 2,12-2,17 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,62-3,80 (m, 3H), 3,85-3,87 (m, 2H), 4,23-4,28 (m, 1H), 5,01-5,04 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,37-7,48 (m, 6H), 7,52-7,67 (m, 4H), 7,67-7,73 (m, 1H).

(5) Síntesis de 3-(terc-butildifenilsilaniloximetil)-4-(2-fluorofenil)-tetrahidropiran-4-carbonitrilo

Se añadió terc-butoxido de potasio (2,98 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(4) (15,1 g) y 18-corona-6 (1,28 g) en tetrahidrofurano (250 ml), con enfriamiento con hielo. 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, y 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 (11,1 g).

ESI-MS; m/z 496 [M⁺+Na].

(6) Síntesis de 4-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-tetrahidropiran-4-carbonitrilo

Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 46,9 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(5) (11,1 g) en tetrahidrofurano (240 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de la reacción se concentró, y se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado al residuo. La capa orgánica se separó, y 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 (4,0 g).

ESI-MS; m/z 236 [M⁺+H].

(7) Síntesis de (±)-(3R*,4S*)-4-(2-fluorofenil)-3-metoximetoximetil-tetrahidropiran-4-carbonitrilo

Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (14,8 ml) y clorometil metil éter (3,87 ml) al compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(6) (4 g) en diclorometano (100 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua 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, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,65 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 4,0, 9,6 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,62 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,99-4,06 (m, 2H), 4,17 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,37-4,43 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 1H).

(8) Síntesis de (±)-(3R*,4S*)-4-(2-fluorofenil)-3-metoximetoximetil-tetrahidropiran-4-carboxamida

Se añadió hidróxido de potasio (1,33 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(7) (1,65 g) en alcohol terc-butílico (35 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo durante seis horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. 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 lavó de nuevo con cloruro de sodio acuoso saturado. 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 (1,37 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,18-2,32 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 3,2, 9,6 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,58-3,72 (m, 2H), 3,99-4,15 (m, 3H), 4,44-4,48 (m, 2H), 5,30-5,55 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H).

(9) Síntesis de (±)-(3R*,4S*)-4-(2-fluorofenil)-3-metoximetoximetil-tetrahidropiran-4-ilamina

Se añadió [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (2,36 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(8) (1,37 g) en acetonitrilo/agua (35 ml/15 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron hidróxido de sodio 5 N y cloroformo al residuo, 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 (619 mg).

ESI-MS; m/z 270 [M⁺ +H].

(10) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(3R*,4S*)-4-(2-fluorofenil)-3-metoximetoximetil-tetrahidropiran-4-il]tiourea

Se añadió isocianato de benzoilo (412 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(9) (619 mg) en diclorometano (15 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La disolución de la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (956 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,24-2,33 (m, 1H), 2,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,99-3,03 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,55 (dd, J = 1,6, 14,0 Hz, 1H), 3,71-3,84 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 2H), 4,19 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,41-4,45 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (tt, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

(11) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(3S*,4S*)-4-(2-fluorofenil)-3-hidroximetil-tetrahidropiran-4-il]tiourea

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(10) (956 mg) en metanol (20 ml). La disolución de la reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas. La disolución de la reacción 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. 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 (465 mg).

ESI-MS; m/z 411 [M⁺ +Na].

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

El compuesto del título (58 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(11) (465 mg) según el Ejemplo de Preparación 9.

ESI-MS; m/z 382 [M⁺ +H].

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

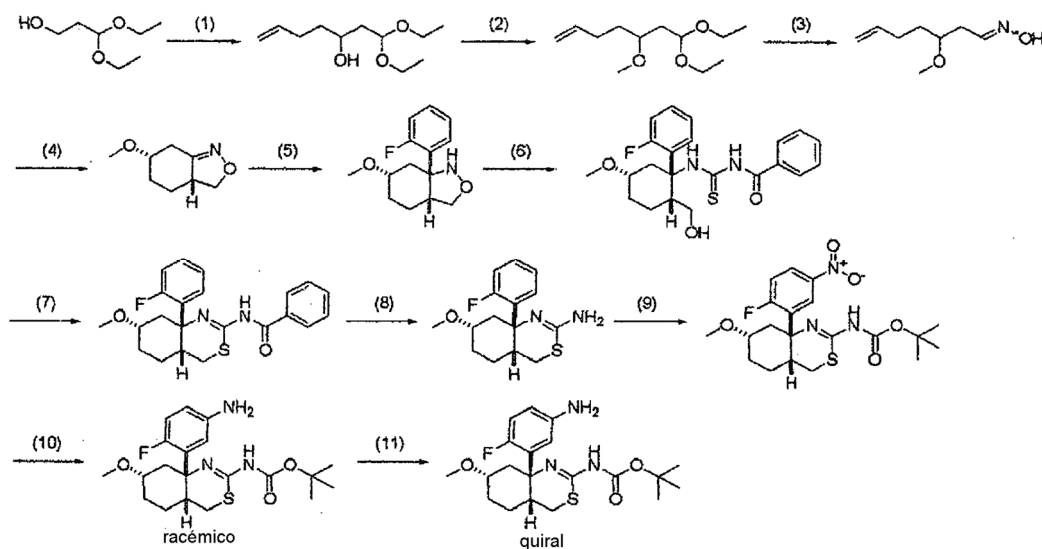
El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(15) (19 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 10 ml/min.), y se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 15,3 a 18,3 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (23 mg; >99% ee) a partir de 58 mg del racemato.

ESI-MS; m/z 382 [M⁺ +H].

Ejemplo de Preparación 57

Síntesis de (-)-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 79]



(1) Síntesis de 1,1-dietoxihept-6-en-3-ol

- 5 Una disolución de cloruro de oxalilo (4,07 ml, gravedad específica: 1,455 g/cm³) en diclorometano (200 ml) se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió lentamente una disolución de DMSO (6,62 ml, gravedad específica: 1,101 g/cm³) en diclorometano (50 ml), de manera que la temperatura interna no excedió -60°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió lentamente una disolución de 3,3-dietoxi-1-propanol en diclorometano (50 ml), de manera que la temperatura interna no excedió -65°C. Después de agitar adicionalmente durante una hora y 45 minutos, se añadió lentamente TEA (25,9 ml). La mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos tras la adición. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de agitación adicional. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en éter dietílico, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. Se añadió THF (60 ml) al residuo resultante, y la mezcla se enfrió suficientemente en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió una disolución de bromuro de 3-butenilmagnesio en THF (0,5 M, 100 ml), de manera que la temperatura interna no excedió 10°C. Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante 13 horas y 30 minutos, mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua lentamente al sistema de la reacción, seguido de agitación durante un rato. Después se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de agitación adicional. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice, para obtener el compuesto del título (3,71 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,19-1,25 (m, 6H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,77-1,79 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,83 (s a, 1H), 4,69-4,71 (m, 1H), 4,95-5,06 (m, 2H), 5,79-5,89 (m, 1H)

(2) Síntesis de 7,7-dietoxi-5-metoxihept-1-eno

- 30 Se añadió DMF (30 ml) a 1,1-dietoxi-hept-6-en-3-ol obtenido en el Ejemplo de Preparación 57-(1) (3,07 g), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió hidruro de sodio (60% 699 mg), seguido de agitación durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1,8 ml, gravedad específica: 2,28 g/cm³), seguido de agitación durante una hora y 50 minutos. Después, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante una hora y 30 minutos. Se añadieron más hidruro de sodio (60%, 300 mg) y yoduro de metilo (0,9 ml, gravedad específica: 2,28 g/cm³), seguido de agitación durante dos horas y 30 minutos. Después, se añadieron lentamente agua y una disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de agitación durante un rato. Tras extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,98 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,19-1,23 (m, 6H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 3,31-3,37 (m, 4H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 4,4, 8,0 Hz, 1H), 4,94-5,06 (m, 2H), 5,76-5,88 (m, 1H)

(3) Síntesis de oxima de 3-metoxihept-6-enal

- 5 Una disolución de ácido fórmico al 80% (30 ml) se añadió a 7,7-dietoxi-5-metoxihept-1-eno obtenido en el Ejemplo de Preparación 57-(2) (2,98 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de añadir más disolución de etanol al 75% (64 ml), se añadieron acetato de sodio (3,75 g) y hidroxilamina hidrocloreto de (1,92 g), seguido de agitación adicional durante una hora y 20 minutos. El disolvente se concentró hasta alrededor de 40 ml a presión reducida, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó
- 10 secuencialmente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (tres veces), con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,95 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51-1,74 (m, 2H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,35-2,68 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 2H), 5,76-5,86 (m, 1H), 6,84-6,86 y 7,47-7,49 (m, total 1H), 7,56 y 7,97 (a, total 1H)

(4) Síntesis de (±)-(3aR*,6S*)-6-metoxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidrobenc[*c*]isoxazol

- Una disolución de hipoclorito de sodio (5%, 18,5 ml) se añadió a una disolución de oxima de 3-metoxihept-6-enal obtenida en el Ejemplo de Preparación 57-(3) (1,95 g) en diclorometano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y 10 minutos. El hipoclorito de sodio en exceso se descompuso con tiosulfato de sodio,
- 20 seguido de extracción con cloroformo tres veces. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (796 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (ddt, J = 2,0, 3,6, 14,0, 1H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,20 (ddd, J = 1,6, 7,6, 11,2 Hz, 1H), 3,04 (td, J = 2,4, 14,8 Hz, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,78 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 8,0, 11,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 7,6, 10,0 Hz, 1H)

(5) Síntesis de (±)-(3aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-6-metoxioctahidrobenc[*c*]isoxazol

- Se añadieron THF (3 ml) y tolueno (20 ml) a 2-bromofluorobenceno (1,23 ml, gravedad específica: 1,614 g/cm³) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfrió hasta -78°C. Se añadió lentamente una disolución de n-butil-litio en hexano (3,9 ml, 2,63 M), de manera que la temperatura interna se mantuvo a -60°C o menos. Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante 10 minutos. Tras añadir lentamente un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (1,29 ml), se añadió lentamente una disolución de (±)-(3aR*,6S*)-6-metoxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidrobenc[*c*]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 57-(4) (796 mg) en tolueno (10 ml), de manera que la temperatura interna se mantuvo a -60°C o menos. Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante una hora y
- 35 50 minutos. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua, seguido de agitación adicional. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó
- 40 mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (711 mg).

ESI-MS; m/z 252 [M+H]

(6) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*,5S*)-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetil-5-metoxiciclohexil]tiourea

- El (±)-(3aR*,6S*,7aS*)-7a-(2-Fluorofenil)-6-metoxioctahidrobenc[*c*]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 57-(5) (872 mg) se disolvió en ácido acético (20 ml). Después, se añadió cinc en polvo (2,27 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y 10 minutos. El sólido se eliminó mediante filtración a través de celita, y después la celita se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo. Después, se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de agitación vigorosa. La capa orgánica se separó, y después la capa acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (7 ml). Después se añadió isotiocianato de benzoílo (524 µl, gravedad específica: 1,21 g/cm³), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (453 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,67-1,76 (m, 2H), 2,05 (a, 3H), 2,26 (a, 2H), 2,63 (a, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,57 (a, 1H), 3,67 (a, 1H), 3,78 (a, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,87-7,88 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 11,60 (s, 1H)

(7) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

Se añadieron diclorometano (20 ml) y piridina (264 µl, gravedad específica: 0,978 g/cm³) a (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*,5S*)-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetil-5-metoxiciclohexil]tiourea obtenida en el Ejemplo de Preparación 57-(6) (453 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 18-(5). La mezcla se enfrió hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante 15 minutos. Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (358 µl, gravedad específica: 1,72 g/cm³) a la disolución de la reacción. Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos, y después se agitó adicionalmente durante una hora mientras se calentaba hasta 0°C. Tras añadir acetato de etilo, se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se eliminó mediante filtración. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (268 mg).

ESI-MS; m/z 399 [M+H]

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,52 (m, 1H), 1,72 (tt, J = 3,2, 13,6 Hz, 1H), 2,18-2,30 (m, 3H), 2,43 (dd, J = 3,6, 15,2 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,95-3,01 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,63 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 2H)

(8) Síntesis de (±)-(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

La (±)-N-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo de Preparación 57-(7) (268 mg) se disolvió en metanol (8 ml). Después, se añadió DBU (202 µl, gravedad específica: 1,018 g/cm³), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante cuatro horas y 15 minutos. Después, la disolución de la reacción se agitó a 64°C durante 13 horas y 30 minutos. Después, la disolución de la reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante nueve horas y 30 minutos. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (150 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,40 (m, 1H), 1,66-1,73 (m, 1H), 2,05-2,19 (m, 3H), 2,35-2,39 (m, 1H), 2,58-2,60 (m, 1H), 2,72-2,75 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,61 (a, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,38 (a, 1H)

(9) Síntesis de (±)-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron TFA (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) a (±)-(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 57-(8) (150 mg). La mezcla se enfrió suficientemente en un baño de hielo, y después se añadió lentamente ácido nítrico fumante (27,3 µl). Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos. La disolución de la reacción se diluyó con diclorometano, y después se vertió lentamente en hielo machacado. Se añadió una disolución 5N de hidróxido de sodio hasta que la disolución de la reacción se hizo alcalina, seguido de extracción con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Después se añadieron THF (2,5 ml), agua (2,5 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (170 mg) al residuo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron acetato de etilo y agua, y después la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (138 mg).

ESI-MS; m/z 440 [M+H]

(10) Síntesis de (±)-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron etanol (5 ml), una disolución saturada de cloruro de amonio (0,5 ml) y hierro en polvo (175 mg) a (±)-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenida en el Ejemplo de Preparación 57-(9) (138 mg), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 minutos. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después el sólido se eliminó mediante filtración a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se

suspendió en diclorometano, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (98 mg).

¹H-RMN(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,42-1,49 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,66-1,70 (m, 1H), 2,06-2,10 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 2H), 2,38 (dd, J = 3,6, 15,2 Hz, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,66 (a, 2H), 6,52-6,56 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,4, 12,4 Hz, 1H)

(11) Síntesis de (-)-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

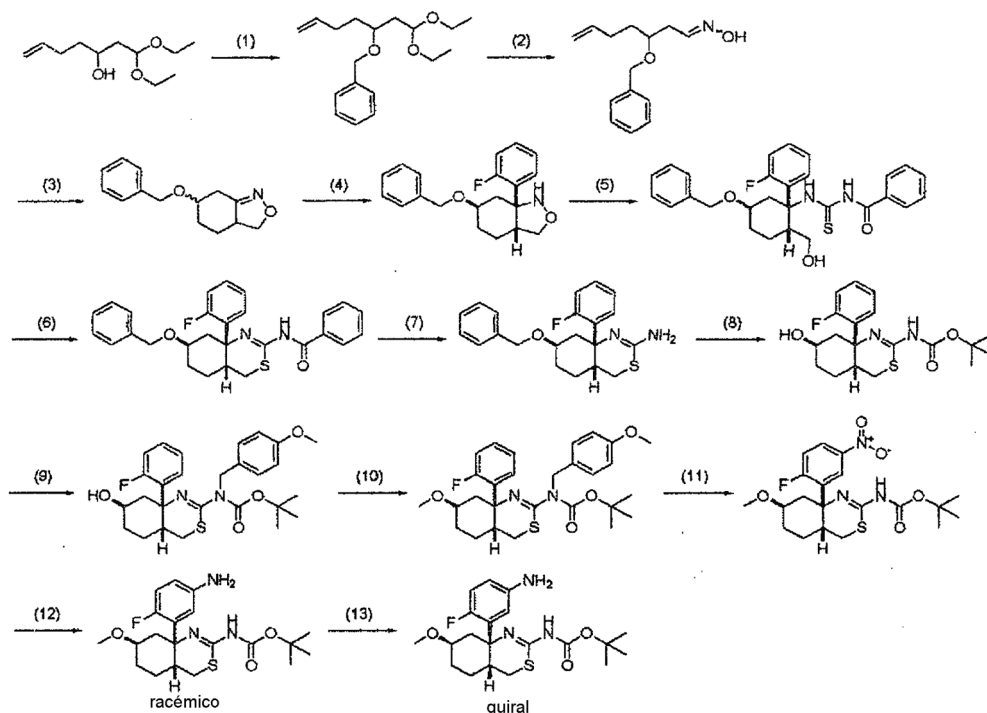
El (±)-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 57-(10) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 85:15, caudal: 20 ml/min., cargada con una disolución de alrededor de 10 mg en 0,5 ml de etanol durante un ciclo). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 18,1 a 21,2 minutos, para obtener el compuesto del título (41 mg, >99% ee, rotación óptica (-)).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43-1,46 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,67-1,70 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 3H), 2,36-2,39 (m, 1H), 2,50-2,53 (m, 1H), 2,86-2,89 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,58 (a, 1H), 3,67 (a, 2H), 6,53-6,55 (m, 1H), 6,60-6,62 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H)

Ejemplo de Preparación 58

Síntesis de (-)-[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 80]



(1) Síntesis de [1-(2,2-dietoxietil)pent-4-eniloximetil]benceno

Se añadieron DMF (40 ml) y bromuro de bencilo (2,4 ml, gravedad específica: 1,44 g/cm³) a 1,1-dietoxihept-6-en-3-ol obtenido en el Ejemplo de Preparación 57-(1) (3,71 g), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió hidruro de sodio (60%, 883 mg), seguido de agitación durante 60 minutos. Se añadió más bromuro de bencilo (1,09 ml), seguido de agitación durante una hora. Se añadió más hidruro de sodio (60%, 116 mg), y la mezcla se agitó durante una hora y 50 minutos, mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se añadió más yoduro de tetrabutilamonio (680 mg), seguido de agitación durante una hora y 10 minutos. Se añadieron lentamente agua y una disolución saturada de cloruro de amonio. Después de agitar durante un rato, la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El

residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,06 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,19 (dt, J = 4,4, 7,2 Hz, 6H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 2H), 3,39-3,54 (m, 2H), 3,56-3,69 (m, 3H), 4,46-4,56 (m, 2H), 4,68 (dd, J = 4,0, 7,2 Hz, 1H), 4,95-4,97 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 5,82 (tdd, J = 6,8, 10,0, 16,8 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 4H)

(2) Síntesis de oxima de 3-benciloxihept-6-enal

El compuesto del título (3,53 g) se obtuvo a partir del [1-(2,2-dietoxietil)-pent-4-eniloximetil]benceno obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(1) (3,71 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(3) sin purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,59-1,81 (m, 2H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,65-2,68 (m, 1H), 3,64 (td, J = 6,0, 18,4 Hz, 1H), 4,50-4,58 (m, 2H), 4,95-5,04 (m, 2H), 5,73-5,85 (m, 1H), 6,86-6,89 y 7,48-7,51 (m, total 1H), 7,17 y 7,53 (a, total 1H), 7,29 (a, 1H), 7,34 (s, 4H)

(3) Síntesis de 6-benciloxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidrobenc[c]isoxazol

El compuesto del título (2,91 g) se obtuvo a partir de la oxima de 3-benciloxihept-6-enal obtenida en el Ejemplo de Preparación 58-(2) (3,53 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(4).

ESI-MS; m/z 232 [M+H]

(4) Síntesis de (±)-(3aR*,6R*,7aS*,7aS)-6-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)octahidrobenc[c]isoxazol

El compuesto del título (1,69 g) se obtuvo a partir del 6-benciloxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidrobenc[c]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(3) (2,91 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(5).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,38-1,49 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 1H), 2,22-2,35 (m, 2H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 5,77 (a, 1H), 7,03 (ddd, J = 1,6, 8,0, 12,4 Hz, 1H), 7,13 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,35 (m, 6H), 7,82 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H)

(5) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*,5R*)-5-benciloxi-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetilciclohexil]tiourea

El compuesto del título (2,26 g) se obtuvo a partir del (±)-(3aR*,6R*,7aS*)-6-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)octahidrobenc[c]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(4) (1,69 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(6).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,70-1,76 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 3H), 2,42-2,45 (m, 2H), 3,66 (a, 2H), 3,84 (a, 1H), 4,49-4,64 (m, 2H), 6,94-7,14 (m, 5H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 3H), 8,57 (a, 1H), 11,57 (a, 1H)

(6) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,7R*,8aS*)-7-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

El compuesto del título (1,81 g) se obtuvo a partir de la (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*,5R*)-5-benciloxi-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetilciclohexil]tiourea obtenida en el Ejemplo de Preparación 58-(5) (2,26 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(7).

ESI-MS; m/z 475 [M+H]

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,59-1,69 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 6H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 8,24-8,27 (m, 2H)

(7) Síntesis de (±)-(4aR*,7R*,8aS*)-7-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

La (±)-N-[(4aR*,7R*,8aS*)-7-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo de Preparación 58-(6) (1,81 g) se disolvió en metanol (60 ml). Después se añadió DBU (1,14 ml, gravedad específica: 1,018 g/cm³), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante tres horas. Después, la disolución de la reacción se agitó a 64°C durante 14 horas. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,20 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,63 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 1H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,26-2,30 (m, 2H), 2,58 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 4,42 (a, 2H), 4,52-4,59 (m, 2H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,10 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 4H)

(8) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil-7-hidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il)]carbamato de terc-butilo

La $(\pm)$ -(4aR*,7R*,8aS*)-7-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 58-(7) (1,2 g) se agitó en ácido clorhídrico concentrado (120 ml), con calentamiento a reflujo durante tres horas y 10 minutos. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se concentró a presión reducida. Después se añadieron una disolución 1 N de hidróxido de sodio (16,2 ml), THF (16 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,06 g) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora y 30 minutos, se añadió más dicarbonato de di-terc-butilo (15 g), seguido de agitación durante 12 horas y 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, seguido de agitación adicional. Después, la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,31 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H), 1,96-2,20 (m, 3H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,52-2,54 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 1H), 7,08 (ddd, $J = 1,2, 8,0, 12,8$ Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H)

(9) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]-(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo

El $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il)]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(8) (500 mg) se disolvió en DMF (10 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadieron cloruro de p-metoxibencilo (161 μl , gravedad específica: 1,154 g/cm^3) y carbonato de potasio (247 mg), seguido de agitación durante una hora. Después, la disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 19 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, seguido de agitación adicional. Después, la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (541 mg).

ESI-MS; m/z 501 $[\text{M}+\text{H}]$

(10) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]-(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo

El $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-7-hidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]-(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(9) (541 mg) se disolvió en DMF (5 ml). Se añadió yoduro de metilo (113 μl , gravedad específica: 2,28 g/cm^3), y después la mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (60%, 55 mg), seguido de agitación durante una hora y 45 minutos. Después se añadieron yoduro de metilo (113 μl , gravedad específica: 2,28 g/cm^3) e hidruro de sodio (60%, 55 mg), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante una hora y 45 minutos. Después, se añadió más yoduro de metilo (113 μl , gravedad específica: 2,28 g/cm^3), seguido de agitación durante 13 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la disolución de la reacción, seguido de agitación adicional. Después, la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (409 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32-1,42 (m, 1H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,47 (dd, $J = 2,8, 12,4$ Hz, 1H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,77 (dd, $J = 4,0, 12,4$ Hz, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,92-5,04 (m, 2H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,96-7,05 (m, 3H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H)

(11) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il)]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (283 mg) se obtuvo a partir del $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]-(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(10) (409 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(9) usando 82,1 μl de ácido nítrico fumante (gravedad específica: 1,52 g/cm^3 , 2,6 equivalentes con respecto a la materia prima).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,38-1,52 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 2,08-2,24 (m, 3H), 2,56-2,60 (m, 1H), 2,74-2,81 (m, 2H), 3,35-3,39 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 1H), 8,12-8,21 (m, 2H)

(12) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (221 mg) se obtuvo a partir del $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(11) (283 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(10), en el que la purificación se llevó a cabo mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,30-1,49 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,09-2,12 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 2H), 2,52 (dd, $J = 2,4, 12,8$ Hz, 1H), 2,81-2,91 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,65 (a, 2H), 6,49-6,57 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 1H)

(13) Síntesis de $(-)$ -[4aR*,7R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

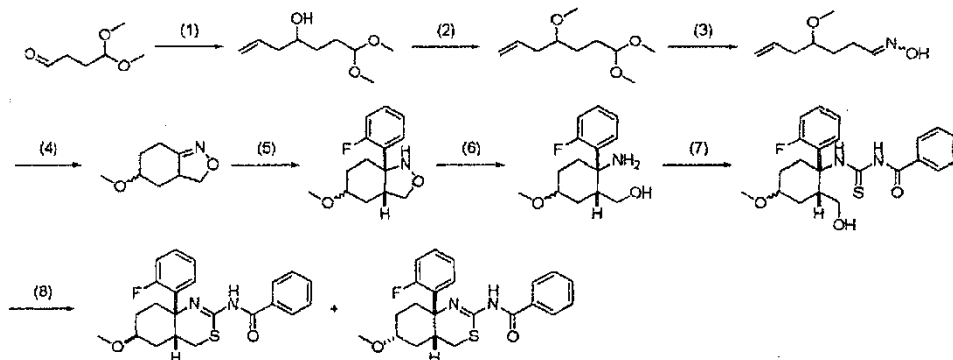
El $(\pm)$ -[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(12) (221 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 70:30, caudal: 10 ml/min., cargada con una disolución de alrededor de 35 mg en 1 ml de etanol durante un ciclo). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 17,8 a 23,7 minutos, para obtener el compuesto del título (93 mg, >99% ee, rotación óptica $(-)$).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,46-1,49 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,09-2,12 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 2H), 2,50-2,53 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,65 (a, 2H), 6,49-6,52 (m, 1H), 6,53-6,57 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H)

Ejemplo de Preparación 59

Síntesis de $(\pm)$ -N-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida y $(\pm)$ -N-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

[Fórmula 81]



(1) Síntesis de 7,7-dimetoxihept-1-en-4-ol

Se disolvió 4,4-dimetoxibutiraldehído (Org. Biomol. Chem. 4 (2006) 2158) (5,47 g) en THF (55 ml), y la disolución se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió lentamente una disolución de cloruro de alilmagnesio en THF (62,1 ml, 1 M). Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante tres horas. Después de añadir agua lentamente, se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de agitación adicional. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,55 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,44-1,62 (m, 2H), 1,67-1,86 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 3,6$, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 5,11 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,13-5,16 (m, 1H), 5,78-5,89 (m, 1H)

(2) Síntesis de 4,7,7-trimetoxihept-1-eno

El 7,7-dimetoxihept-1-en-4-ol obtenido en el Ejemplo de Preparación 59-(1) (6,16 g) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (60 ml), y la disolución se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después, se

añadió hidruro de sodio (60%, 2,12 g), seguido de agitación durante 10 minutos. Se añadió más yoduro de metilo (6,61 g, 2,28 g/cm³), y la mezcla se agitó adicionalmente durante dos horas y 10 minutos. Después de añadir agua lentamente, se añadió acetato de etilo, seguido de agitación adicional. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La

5 La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,83 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47-1,76 (m, 4H), 2,20-2,33 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,32 (s, 6H), 3,34(s, 3H), 4,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,05-5,10 (m, 2H), 5,76-5,86 (m, 1H)

10 (3) Síntesis de oxima de 4-metoxihept-6-enal

El compuesto del título (4,61 g) se obtuvo a partir del 4,7,7-trimetoxihept-1-eno obtenido en el Ejemplo de Preparación 59-(2) (5,83 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(3) sin purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,62-1,73 (m, 2H), 2,21-2,36 (m, 3H), 2,46 (dt, J = 5,6, 8,0 Hz, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,36 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 5,06-5,13 (m, 2H), 5,70-5,86 (m, 1H), 6,74-6,77 y 7,43-7,46 (m, total 1H), 7,44 y 7,82 (a, total 1H)

(4) Síntesis de 5-metoxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidrobenz[c]isoxazol

El compuesto del título (3,95 g) se obtuvo a partir de la oxima de 4-metoxihept-6-enal obtenida en el Ejemplo de Preparación 59-(3) (4,61 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(4).

20 ESI-MS; m/z 156 [M+H]

(5) Síntesis de (±)-(3aR*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-5-metoxioctahidrobenz[c]isoxazol

El compuesto del título (5,60 g) se obtuvo a partir del 5-metoxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidrobenz[c]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 59-(4) (3,95 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(5).

ESI-MS; m/z 252 [M+H]

25 (6) Síntesis de (1R*,2S*)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil]metanol

El (±)-(3aR*,7aS*)-7a-(2-fluorofenil)-5-metoxioctahidrobenz[c]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 59-(5) (5,60 g) se disolvió en ácido acético (128 ml). Después se añadió cinc en polvo (14,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ocho horas. El sólido se eliminó mediante filtración a través de celita, y después la celita se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo. Después se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de agitación vigorosa. La capa orgánica se separó, y después la capa acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,49 g).

ESI-MS; m/z 254 [M+H]

35 (7) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*)-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetil-4-metoxiciclohexil]tiourea

El (±)-[(1R*,2S*)-2-amino-2-(2-fluorofenil)-5-metoxiciclohexil]metanol obtenido en el Ejemplo de Preparación 59-(6) (5,49 g) se disolvió en diclorometano (22 ml). Después se añadió isotiocianato de benzoílo (3,04 ml, gravedad específica: 1,21 g/cm³), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,16 g).

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51-1,70 (m, 3H), 1,84-2,19 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 1H), 2,57 (a, 1H), 3,39-3,42 (m, 3H), 3,56 (a, 2H), 3,67 (a, 1H), 7,04-7,15 (m, 2H), 7,43-7,63 (m, 5H), 7,88 (s, 2H), 8,90 (a, 1H), 11,53 (a, 1H)

(8) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida y (±)-N-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

45 Los compuestos del título (±)-N-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (3,11 g) y (±)-N-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (1,65 g) se obtuvieron a partir de la (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*)-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetil-4-metoxiciclohexil]tiourea obtenida en el Ejemplo de Preparación 59-(7) (7,16 g) según el

50 método del Ejemplo de Preparación 57-(7).

(±)-N-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-Fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

ESI-MS; m/z 399 [M+H]

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,64 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,75 (dt, J = 4,0, 13,6 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,68 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,4 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,24-8,27 (m, 2H)

(±)-N-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-Fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

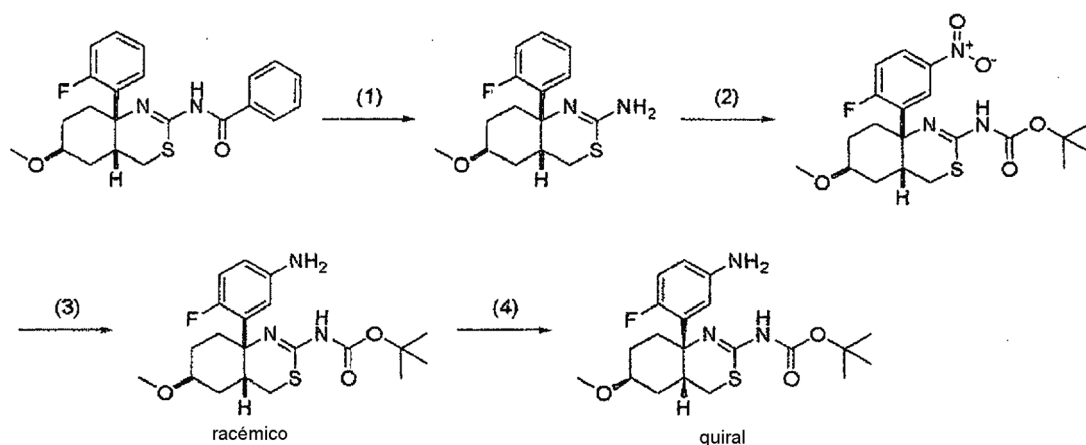
ESI-MS; m/z 399 [M+H]

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,63-1,74 (m, 1H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,05-2,13 (m, 2H), 2,46 (dt, J = 3,6, 14,4 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,47-3,54 (m, 1H), 7,09 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,16 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H)

Ejemplo de Preparación 60

Síntesis de (-)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 82]



(1) Síntesis de (±)-(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

La (±)-N-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo de Preparación 59-(8) (3,11 g) se disolvió en metanol (100 ml). Después se añadió DBU (2,34 ml, gravedad específica: 1,018 g/cm³), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas y 15 minutos. Después, la disolución de la reacción se agitó a 64°C durante 13 horas y 30 minutos. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,96 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (td, J = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,49 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 4,0, 13,2 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 3,09 (qd, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,60 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 1,6, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H)

(2) Síntesis de (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,37 g) se obtuvo a partir de la (±)-(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 60-(1) (1 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(9).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,42-1,55 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 3H), 2,49-2,61 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 1H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,66 (a, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 2H)

(3) Síntesis de (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,21 g) se obtuvo a partir del (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 60-(2) (2,56 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(10).

ESI-MS; m/z 410 [M+H]

- 5 (4) Síntesis de (-)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

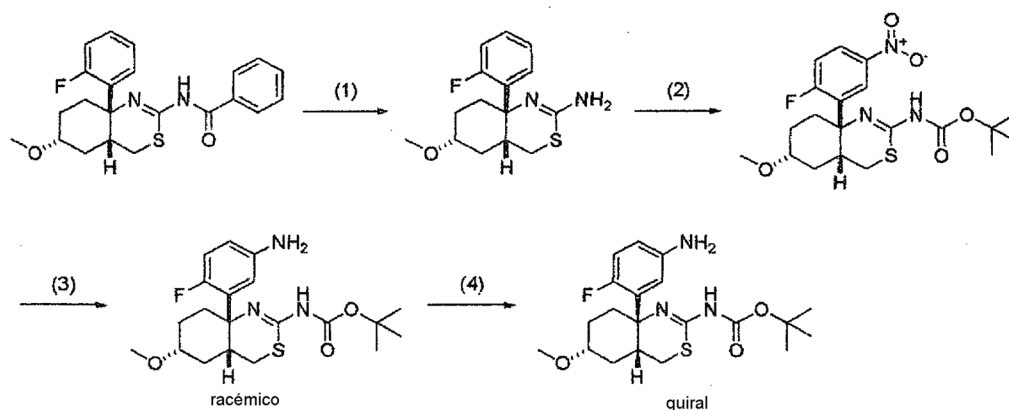
El (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 60-(3) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 70:30, caudal: 10 ml/min., cargado con una disolución de alrededor de 50 mg en 2 ml de etanol durante un ciclo). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 15,7 a 20,5 minutos para obtener el compuesto del título (502 mg, >99% ee, rotación óptica (-)).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,48-1,54 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 2H), 2,41-2,45 (m, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,64-3,65 (m, 2H), 6,52-6,57 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 1H)

Ejemplo de Preparación 61

Síntesis de (-)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 83]



- 20 (1) Síntesis de (±)-(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

La (±)-N-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo de Preparación 59-(8) (1,65 g) se disolvió en metanol (60 ml). Después se añadió DBU (1,24 ml, gravedad específica: 1,018 g/cm³), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 13 horas y 30 minutos. La disolución de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,16 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,52-1,74 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,36-3,49 (m, 4H), 4,46 (a, 2H), 7,01 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 1,2, 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H)

- 30 (2) Síntesis de (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,27 g) se obtuvo a partir de la (±)-(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 61-(1) (1,16 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(9).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,46-1,55 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 1H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 4H), 7,20-7,28 (m, 1H), 8,18-8,21 (m, 2H)

(3) Síntesis de (±)-f(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (838 mg) se obtuvo a partir del (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 61-(2) (1,27 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(10).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,46-1,54 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,41 (dt, J = 4,0, 6,4 Hz, 1H), 2,47-2,52 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 4H), 3,65 (a, 2H) 6,53-6,57 (m, 2H), 6,82-6,87 (m, 1H)

HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 70:30, caudal: 1 ml/min.): 3,1 minutos (rotación óptica (+)), 4,3 minutos (rotación óptica (-))

(4) Síntesis de (-)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

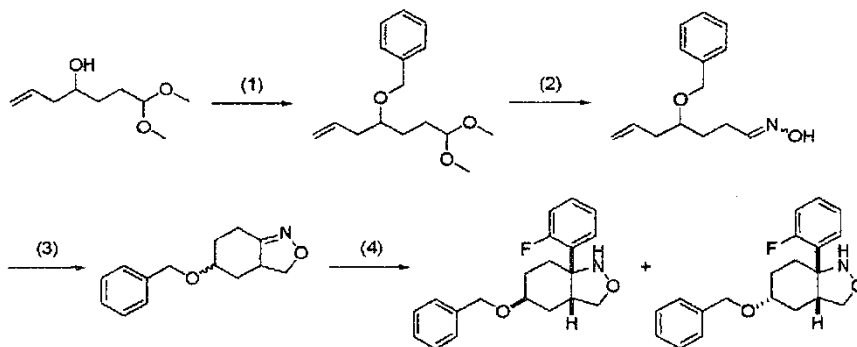
El (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(12) (838 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 50:50, caudal: 10 ml/min., cargado con una disolución de alrededor de 16 mg en 2 ml de etanol durante un ciclo). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención más largo entre los dos componentes principales, para obtener el compuesto del título (335 mg, >99% ee, rotación óptica (-)).

HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 70:30, caudal: 1 ml/min.): 4,3 minutos ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,44-1,54 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,48-2,51 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,65 (a, 2H), 6,53-6,55 (m, 2H), 6,82-6,87 (m, 1H)

Ejemplo de Preparación 62

Síntesis de (±)-(3aR*,5S*,7aS*)-5-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenc[c]isoxazol y (±)-(3aR*,5R*,7aS*)-5-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenc[c]isoxazol

[Fórmula 84]



(1) Síntesis de [1-(3,3-dimetoxipropil)-but-3-eniloximetil]benceno

El 7,7-dimetoxihept-1-en-4-ol obtenido en el Ejemplo de Preparación 59-(1) (5,47 g) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (35 ml). Se añadió bromuro de bencilo (3,12 ml, gravedad específica: 1,44 g/cm³), y la mezcla se enfrió suficientemente en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (60%, 2,12 g), seguido de agitación durante una hora y 30 minutos. Se añadieron lentamente agua y cloruro de amonio saturado, y después se añadió acetato de etilo, seguido de agitación adicional. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,14 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,55-1,68 (m, 3H), 1,73-1,81 (m, 1H), 2,27-2,41 (m, 2H), 3,30 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,33-4,37 (m, 1H), 4,47-4,59 (m, 2H), 5,05-5,12 (m, 2H), 5,79-5,90 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 5H)

(2) Síntesis de oxima de 4-benciloxihept-6-enal

El compuesto del título (6,42 g) se obtuvo a partir del [1-(3,3-dimetoxipropil)-but-3-eniloximetil]benceno obtenido en el Ejemplo de Preparación 62-(1) (7,78 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(3) sin purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,70-1,75 (m, 2H), 2,22-2,43 (m, 3H), 2,46-2,51 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,58-4,61 (m, 1H), 5,06-5,14 (m, 2H), 5,78-5,89 (m, 1H), 6,71-6,74 y 7,41-7,44 (m, total 1H), 7,16 y 7,53 (a, total 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,34-7,35 (m, 4H)

(3) Síntesis de 5-benciloxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-benz[c]isoxazol

El compuesto del título (5,66 g) se obtuvo a partir de la oxima de 4-benciloxihept-6-enal obtenida en el Ejemplo de Preparación 62-(2) (6,42 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(4).

ESI-MS; m/z 232 [M+H]

(4) Síntesis de (±)-(3aR*,5S*,7aS*)-5-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenz[c]isoxazol y (±)-(3aR*,5R*,7aS*)-5-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenz[c]isoxazol

Los compuestos del título (±)-(3aR*,5S*,7aS*)-5-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenz[c]isoxazol (5,04 g) y (±)-(3aR*,5R*,7aS*)-5-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenz[c]isoxazol (2,49 g) se obtuvieron a partir del 5-benciloxi-3,3a,4,5,6,7-hexahidrobenz[c]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 62-(3) (5,66 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(5).

(±)-(3aR*,5S*,7aS*)-5-Benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenz[c]isoxazol ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,63 (a, 2H), 1,76-1,80 (m, 1H), 1,87 (a, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 3,21 (a, 1H), 3,66 (a, 2H), 3,81 (a, 1H), 4,56-4,63 (m, 2H), 5,95 (a, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 4H), 7,82 (a, 1H)

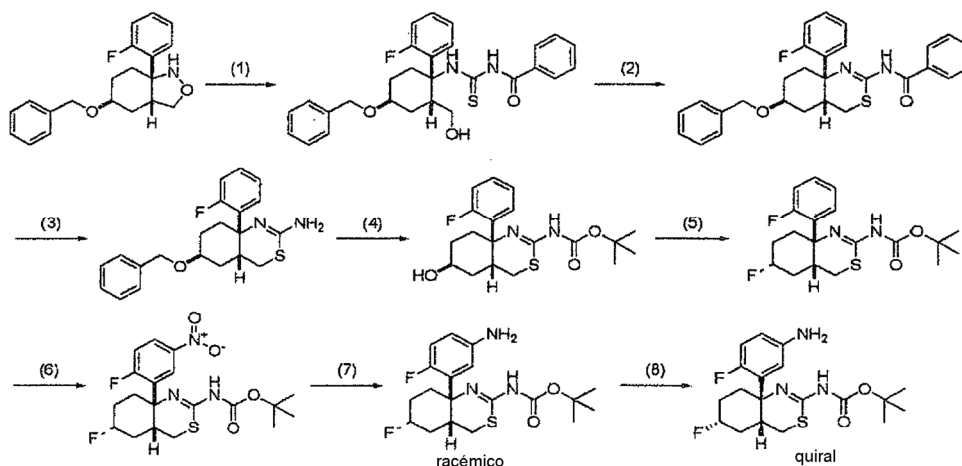
(±)-(3aR*,5R*,7aS*)-5-Benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenz[c]isoxazol

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,40-1,54 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 4,61 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 6,00 (a, 1H), 7,01 (ddd, J = 1,2, 8,4, 12,4 Hz, 1H), 7,13 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 4H), 7,87 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo de Preparación 63

Síntesis de (-)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 85]



(1) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*,4S*)-benciloxi-1-(2-fluorofenil-2-hidroximetilciclohexil)tiourea

El compuesto del título (6,24 g) se obtuvo a partir del (±)-(3aR*,5S*,7aS*)-5-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenz[c]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 62-(4) (5,04 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(6).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,40-1,80 (m, 3H), 1,99-2,02 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 3H), 3,54-3,73 (m, 3H), 3,90 (s, 1H), 4,54-4,65 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,16 (a, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 4H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,88 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 8,88 (a, 1H), 11,52 (a, 1H)

(2) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,6S*,8aS*)-6-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

El compuesto del título (4,57 g) se obtuvo a partir de la (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*,4S*)-4-benciloxi-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetilciclohexil]tiourea obtenida en el Ejemplo de Preparación 63-(1) (6,24 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(7).

ESI-MS; m/z 475 [M+H]

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,68 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 2H), 2,52 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,54-4,66 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 9H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,24-8,27 (m, 2H), 12,32 (a, 1H)

(3) Síntesis de (±)-(4aR*,6S*,8aS*)-6-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título (3,96 g, pureza a partir de RMN ¹H: alrededor de 90%) se obtuvo a partir de la (±)-N-[(4aR*,6S*,8aS*)-6-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo de Preparación 63-(2) (4,58 g) según el método del Ejemplo de Preparación 61-(1).

ESI-MS; m/z 371 [M+H]

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54-1,72 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,84-1,88 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,48 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,76 (dt, J = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 2,87-2,91 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,84 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,54 (a, 2H), 4,51-4,66 (m, 2H), 7,04 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,4 Hz, 1H), 7,09 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,43-7,45 (m, 2H)

(4) Síntesis de (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (3,58 g) se obtuvo a partir de la (±)-(4aR*,6S*,8aS*)-6-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 63-(3) (3,96 g, pureza a partir de ¹H-RMN: alrededor de 90%) según el método del Ejemplo de Preparación 58-(8).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54-1,68 (m, 1H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 2,8, 10,0 Hz, 1H), 2,82-2,91 (m, 2H), 3,31-3,45 (m, 2H), 4,29-4,33 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H)

(5) Síntesis de (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-6-fluoro-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 63-(4) (1,5 g) se disolvió en THF. Después, se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente fluoruro de perfluorobutanilosulfonilo (1,36 ml, gravedad específica: 1,682 g/cm³), un complejo de trietilamina-ácido fluorhídrico (1,23 ml, gravedad específica: 0,989 g/cm³) y trietilamina (3,15 ml, gravedad específica: 0,73 g/cm³). Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se calentó hasta 50°C, y se agitó adicionalmente durante 24 horas. Se añadieron secuencialmente de forma adicional fluoruro de perfluorobutanilosulfonilo (0,68 ml), un complejo de trietilamina-ácido trihidrofluórico (0,62 ml) y trietilamina (1,58 ml) a la mezcla, seguido de agitación adicional con calentamiento a reflujo durante ocho horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (106 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 3H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,52 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 4,69-4,90 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H)

(6) Síntesis de (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-6-fluoro-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (406 mg) se obtuvo a partir del (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-6-fluoro-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 63-(5) (402 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(9) usando ácido nítrico fumante (87,1 µl, dos equivalentes con respecto a la materia prima).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,55 (s, 9H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,06 (a, 3H), 2,18-2,27 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,87 (a, 1H), 4,66-4,86 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 8,14-8,22 (m, 2H)

(7) Síntesis de (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (330 mg) se obtuvo a partir del (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-6-fluoro-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 63-(6) (406 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(10).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 3H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,48-2,53 (m, 1H), 2,89-2,95 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,68-4,88 (m, 1H), 6,51-6,57 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 1H)

HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 80:20, caudal: 1 ml/min.): 4,4 minutos (rotación óptica (+)), 6,8 minutos (rotación óptica (-))

(8) Síntesis de (-)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

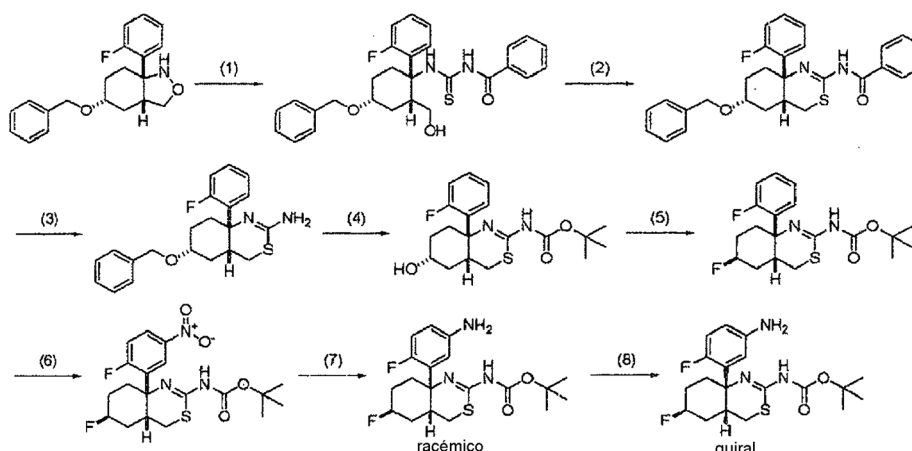
El (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(12) (330 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 50:50, caudal: 10 ml/min., cargado con una disolución de alrededor de 40 mg en 1 ml de etanol durante un ciclo). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 12,2 a 15,5 minutos entre los dos componentes principales, para obtener el compuesto del título (155 mg, >99% ee, rotación óptica (-)).

HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 80:20, caudal: 1 ml/min.): 7,0 minutos ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 3H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,48-2,53 (m, 1H), 2,89-2,94 (m, 2H), 3,66 (a, 2H), 4,68-4,88 (m, 1H), 6,51-6,57 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 1H)

Ejemplo de Preparación 64

Síntesis de (-)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 86]



(1) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*,4R*)-4-benciloxi-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetilciclohexil]tiourea

El compuesto del título (3,13 g) se obtuvo a partir del (±)-(3aR*,5R*,7aS*)-5-benciloxi-7a-(2-fluorofenil)-octahidrobenz[c]isoxazol obtenido en el Ejemplo de Preparación 62-(4) (2,48 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(6).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,59-1,69 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,31-2,34 (m, 2H), 3,58-3,72 (m, 3H), 3,85 (a, 1H), 4,64 (s, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 5H), 7,51-7,55 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,89 (a, 1H), 11,56 (a, 1H)

(2) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,6R*,8aS*)-6-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

El compuesto del título (2,03 g) se obtuvo a partir de la (±)-1-benzoil-3-[(1S*,2R*,4R*)-4-benciloxi-1-(2-fluorofenil)-2-hidroximetilciclohexil]tiourea obtenida en el Ejemplo de Preparación 64-(1) (3,13 g) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(7).

ESI-MS; m/z 475 [M+H]

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,80 (c, J = 12,8 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,01-2,17 (m, 3H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,59 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 7H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 12,30 (a, 1H)

- 5 (3) Síntesis de (±)-(4aR*,6S*,8aS*)-6-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título (1,50 g) se obtuvo a partir de la (±)-N-[(4aR*,6R*,8aS*)-6-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo de Preparación 64-(2) (2,03 g) según el método del Ejemplo de Preparación 58-(7).

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,64-1,77 (m, 1H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,84-2,88 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 4,43 (a, 2H), 4,62 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,00 (ddd, J = 1,2, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 4H)

- 15 (4) Síntesis de (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,59 g) se obtuvo a partir de la (±)-(4aR*,6R*,8aS*)-6-benciloxi-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 64-(3) (1,50 g) según el método del Ejemplo de Preparación 58-(8).

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,80-2,02 (m, 4H), 2,42-2,54 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H)

- (5) Síntesis de (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-6-fluoro-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

- 25 El (±)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 64-(4) (500 mg) se disolvió en THF. Después, se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente fluoruro de perfluorobutanatosulfonilo (0,43 ml, gravedad específica: 1,682 g/cm³), un complejo de trietilamina-ácido trihidrofluórico (0,39 ml, gravedad específica: 0,989 g/cm³) y trietilamina (0,99 ml, gravedad específica: 0,73 g/cm³). Tras terminar la adición, la mezcla se agitó durante 15 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (351 mg).

- 30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,63-1,67 (m, 1H), 1,76-2,19 (m, 4H), 2,46-2,49 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 3,29-3,32 (m, 1H), 5,04 (d, J = 48,0 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H)

- (6) Síntesis de (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-6-fluoro-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

- 35 El compuesto del título (266 mg) se obtuvo a partir del (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-6-fluoro-8a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 64-(5) (351 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(9), añadiendo dicarbonato de di-terc-butilo (401 mg), agitando a temperatura ambiente durante 14 horas, y después añadiendo de nuevo dicarbonato de di-terc-butilo (200 mg).

- 40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (s, 9H), 1,65-1,68 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 3H), 2,54 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,27 (a, 1H), 5,03 (d, J = 48,4 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H)

- (7) Síntesis de (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

- 45 El compuesto del título (191 mg) se obtuvo a partir del (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-6-fluoro-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 64-(6) (266 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 57-(10).

- 50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,75-1,93 (m, 1H), 1,99-2,16 (m, 3H), 2,47 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,26-3,28 (m, 1H), 3,65 (a, 2H), 5,03 (d, J = 48,0 Hz, 1H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H) HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 80:20, caudal: 1 ml/min.): 3,3 minutos (rotación óptica (+)), 5,9 minutos (rotación óptica (-))

- (8) Síntesis de (-)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

El (±)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(12) (191 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 50:50, caudal: 10 ml/min., cargado con una disolución de alrededor de 6 mg en 2 ml de etanol durante un ciclo). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 10,9 a 12,6 minutos entre los dos componentes principales, para obtener el compuesto del título (72 mg, >99% ee, rotación óptica (-)).

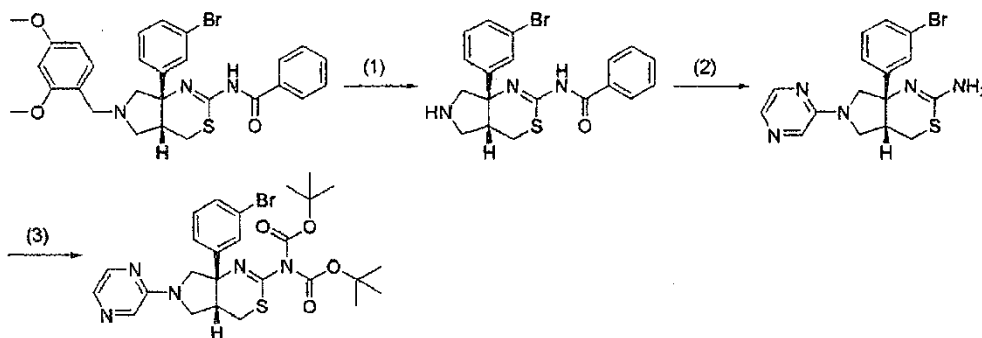
HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 80:20, caudal: 1 ml/min.): 5,9 minutos

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,52 (s, 9H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,74-1,93 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 3H), 2,47 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,72 (a, 2H), 5,02 (d, J = 48,0 Hz, 1H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H)

Ejemplo de Preparación 65

Síntesis de (±)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-6-pirazin-2-il-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]amina

[Fórmula 87]



(1) Síntesis de (±)-N-[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

El compuesto del título (7,52 g) se obtuvo a partir de la (±)-N-[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-6-(2,4-dimetoxibencil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo de Preparación 18-(5) (14,5 g) según el método del Ejemplo de Preparación 18-(9).

ESI-MS; m/z 416 [M+H]

(2) Síntesis de (±)-N-(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-6-pirazin-2-il-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

Se añadió 2-cloropirazina (2,14 ml, gravedad específica: 1,284 g/cm³) a (±)-N-[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida obtenida en el Ejemplo de Preparación 65-(1) (2 g), y la mezcla se calentó hasta 90°C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Después de 13 horas, la disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cloroformo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo tres veces. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. Se añadió metanol (9,6 ml) a una mezcla que contiene el compuesto N-arílico resultante. Después se añadió una disolución de metóxido de sodio en metanol (373 µl, 25%, gravedad específica: 0,945 g/cm³), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo. Después de tres horas y 50 minutos, la disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cloroformo, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, seguido de extracción con cloroformo tres veces. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (138 mg).

ESI-MS; m/z 390 [M+H]

(3) Síntesis de (±)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-6-pirazin-2-il-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]amina

La (±)-N-(4aR*,7aS*)-7a-(3-Bromofenil)-6-pirazin-2-il-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina obtenida en el Ejemplo de Preparación 65-(2) (138 mg) se disolvió en THF (10 ml). Después se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (232 mg) y 4-dimetilaminopiridina (151 mg), y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente. Después de 11 horas y 30 minutos, la disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo. Después se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (154 mg).

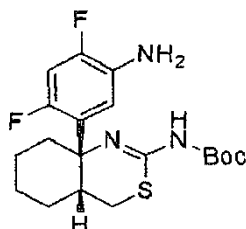
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,41 (m, 18H), 2,88-3,12 (m, 3H), 3,17-3,21 (m, 1H), 3,80-3,96 (m, 3H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,04-8,05 (m, 1H)

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del 2-trifluorometanosulfoniloxiciclohex-1-encarboxilato de etilo y de los ácidos borónicos correspondientes según el Ejemplo de Preparación 1.

10 Ejemplo de Preparación 66

Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2,4-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 88]

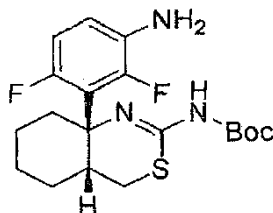


^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 1,46-1,73 (m, 6H), 1,83-1,89 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,48 (dd, $J = 3,2, 12,4$ Hz, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 2,87 (dd, $J = 4,0, 12,4$ Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 6,66 (dd, $J = 8,0, 9,6$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 10,4, 11,6$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 67

Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2,6-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 89]

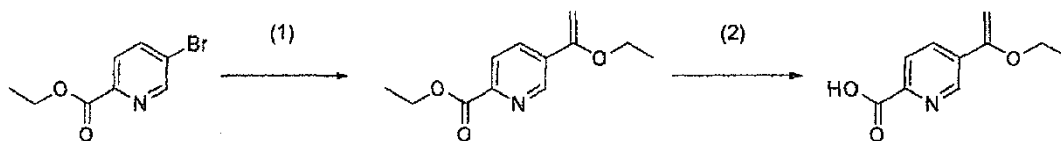


^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 1,43-2,05 (m, 7H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 4,4, 12,8$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 6,64-6,73 (m, 2H).

25 Ejemplo de Preparación 68

Síntesis de ácido 5-(1-etoxi-vinil)-piridin-2-carboxílico

[Fórmula 90]



(1) Síntesis de 5-(1-etoxivinil)piridin-2-carboxilato de etilo

Se añadieron 1-etoxiviniltri-N-butilestaño (880 μl) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (125 mg) a una disolución de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (500 mg) en DMF (10 ml). Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se calentó hasta 85°C , y se agitó toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de

reacción. 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 cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (342 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,42-1,47 (m, 6H), 3,96 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,49 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 0,8, 2,2 Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 5-(1-etoxivinil)piridin-2-carboxílico

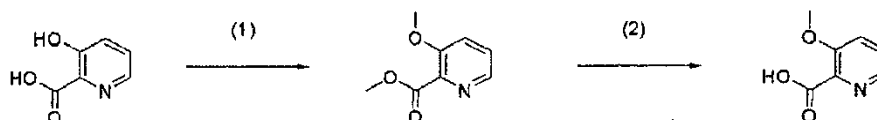
Una disolución 5N de hidróxido de sodio (2 ml) se añadió a una disolución de 5-(1-etoxivinil)piridin-2-carboxilato de etilo (100 mg) en etanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Tras confirmar la terminación de la reacción, la disolución de la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. 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 el compuesto del título (92 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,44 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,99 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 0,8, 2,4 Hz, 1H).

15 Ejemplo de Preparación 69

Síntesis de ácido 3-metoxipiridin-2-carboxílico

[Fórmula 91]



(1) Síntesis de 3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo

Se añadió hidruro de sodio (60%, 253 mg) a una disolución de ácido 3-hidroxipicolínico (440 mg) en DMF (4 ml) en un baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodometano (393 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió hielo a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, 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 (112 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,30 (dd, J = 1,2, 8,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 4,4, 8,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 1,2, 4,4 Hz, 1H).

(2) Síntesis de ácido 3-metoxipiridin-2-carboxílico

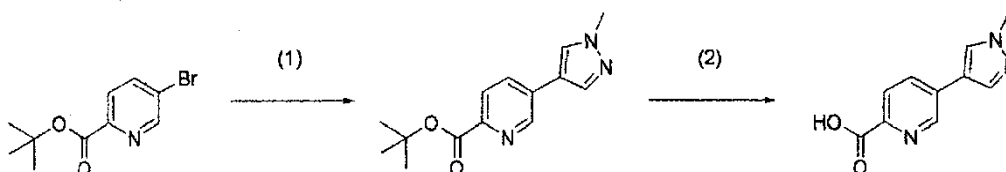
Una disolución 5N de hidróxido de sodio (147 μl) se añadió a una disolución de 3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (112 mg) en metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El exceso de metanol se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con éter, y después se hizo débilmente ácida con ácido clorhídrico 5 N. La capa acuosa se extrajo con un disolvente mixto de THF-acetato de etilo, y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (19 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3,95 (s, 3H), 7,96 (dd, J = 4,4, 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 70

Síntesis de ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carboxílico

[Fórmula 92]



(1) Síntesis de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (80,7 mg), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (9,91 mg) y una disolución 1 N de fosfato de potasio (388 μ l) a una disolución de 5-bromopiridin-2-carboxilato de terc-butilo (50 mg) en 1,4-dioxano (2 ml). Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se calentó hasta 100°C y se agitó durante ocho 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 cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título como una mezcla (81 mg).

NMR ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,65 (s, 9H), 3,99 (s, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 0,8, 2,4 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 260 [M^+ +H]

(2) Síntesis de ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carboxílico

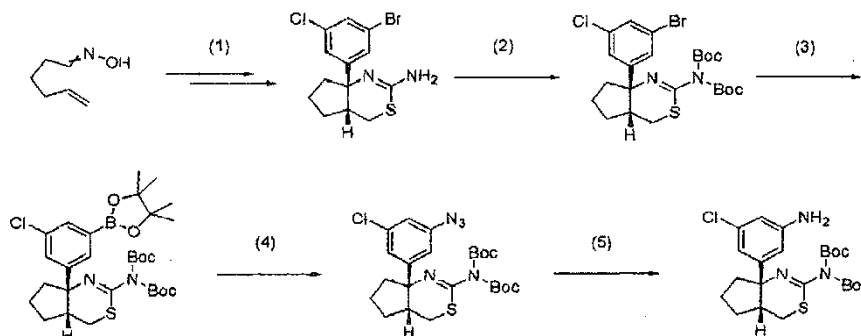
Se añadió TFA (1 ml) a una disolución de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carboxilato de terc-butilo (81 mg) en diclorometano (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (170 mg).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3,90 (s, 3H), 8,03 (dd, J = 0,8, 8,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,95 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 71

Síntesis de ($\pm$)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-amino-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopento[d][1,3]tiazin-2-il]amina

[Fórmula 93]

(1) Síntesis de ($\pm$)-(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopento[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título se sintetizó a partir de la oxima de hex-5-enal (JOC, 41(5), 863-9; 1976) según el método del Ejemplo de Preparación 8, usando 1,3-dibromo-5-clorobenceno en vez de 2-fluorobromobenceno.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,66-2,00 (m, 5H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 4,0, 12,6 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 3,2, 12,6 Hz, 1H), 4,36 (a, 2H), 7,27 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 1,6 Hz, 1H).

(2) Síntesis de ($\pm$)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopento[d][1,3]tiazin-2-il]amina

Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,05 g) y 4-dimetilaminopiridina (393 mg) a una disolución de ($\pm$)-(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopento[d][1,3]tiazin-2-ilamina (555 mg) en diclorometano (30 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 (140 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 18H), 1,77-2,14 (m, 5H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 3,2, 13,0 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 3,6, 13,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 1,6 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 547 [M^+ +H].

La ($\pm$)-N-(t-butoxicarbonil)-N-(metoxycarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina generada durante la purificación (575 mg) se obtuvo como un subproducto.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,55 (s, 9H), 1,78-2,04 (m, 4H), 2,12 (ddd, $J = 3,2, 7,2, 13,2$ Hz, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,83 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,06 (dd, $J = 3,2, 12,8$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 7,32 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 505 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

(3) Síntesis de ($\pm$)-N,N-bis(t-butoxicarbonil){4aR*,7aS*}-7a-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,4,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

10 Se añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (40,2 mg), bis(pinacolato)diboro (1,40 g) y acetato de potasio (216 mg) a una disolución de ($\pm$)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina (300 mg) en DMF (6 ml). Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 80°C durante seis horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez 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 (1,16 g) como una mezcla.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (s, 12H), 1,52 (s, 18H), 1,76-2,14 (m, 5H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,80 (dd, $J = 3,6, 13,2$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 3,6, 13,2$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H).

ESI-MS; m/z 593 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

20 (4) Síntesis de ($\pm$)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-azido-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

25 Se añadieron azida sódica (53 mg) y acetato de cobre (II) (19,9 mg) a una disolución de ($\pm$)-N,N-bis(t-butoxicarbonil){(4aR*,7aS*)-7a-[3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina (1,16 g) en metanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis días. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (58,0 mg).

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53 (s, 18H), 1,78-2,15 (m, 5H), 2,25-2,32 (m, 1H), 2,46-2,51 (m, 1H), 2,81 (dd, $J = 3,2, 12,8$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 3,2, 12,8$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,03 Hz (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 508 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

(5) Síntesis de ($\pm$)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-amino-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

35 Se añadieron formiato de amonio (12,4 mg) y cinc (3,86 mg) a una disolución de ($\pm$)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-azido-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina (20,0 mg) en metanol (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después el exceso de metanol se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución de cloruro de amonio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante pTLC para obtener el compuesto del título (13,0 mg).

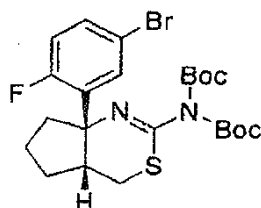
40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (s, 18H), 1,75-2,11 (m, 5H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,81 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,12 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,72 (s a, 2H), 6,53 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,65 Hz (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 482 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Ejemplo de Preparación 72

45 Síntesis de ($\pm$)-N,N-bis(terc-butoxicarbonil)[4aR*,7aS*]-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

[Fórmula 94]



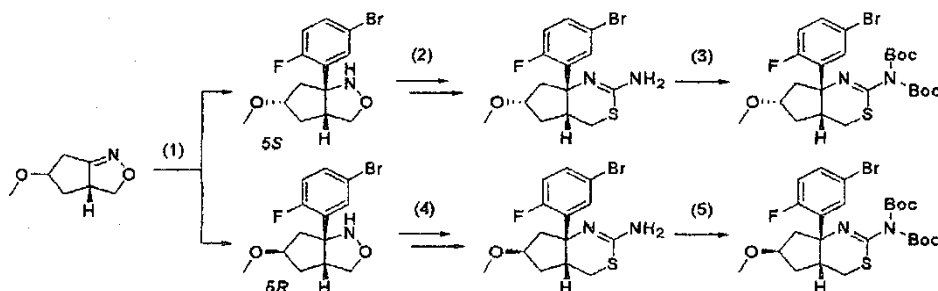
Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (1,62 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,31 g) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 54-(4) (1,00 g) en diclorometano (25 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, se añadió agua a la mezcla de reacción para terminar la reacción. 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 (1,13 g).

ESI-MS; m/z 531 [$M^+ + H$].

Ejemplo de Preparación 73

- 10 Síntesis de $(\pm)$ -N,N-bis(terc-butiloxycarbonil)[4aR*,6R*,7aS*]-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina y $(\pm)$ -N,N-bis(terc-butiloxycarbonil)[(4aR*,6R*,7aS*)-7a-5-bromo-2-fluorofenil]-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

[Fórmula 95]



- 15 (1) Síntesis de $(\pm)$ -(3aR*,5S*,6aS*)-6a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidro-ciclopenta[c]isoxazol y $(\pm)$ -3aR*,5R*,6aS*)-6a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidro-ciclopenta[c]isoxazol

El compuesto del título menos polar (5S; 62 mg) y el compuesto del título más polar (5R; 170 mg) se obtuvieron a partir del compuesto del Ejemplo de Preparación 10-(3) (mezcla de compuestos más polar y menos polar; 450 mg) y 2,4-dibromo-1-fluorobenceno (1,78 g) según el Ejemplo de Preparación 21-(3).

- 20 Compuesto del título menos polar

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,08-2,26 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,4, 11,2$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 2,8, 4,4, 8,4$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 2,8, 7,2$ Hz, 1H).

Compuesto del título más polar

- 25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,03-2,20 (m, 3H), 2,33 (dd, $J = 5,8, 13,4$ Hz, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,59 (s a, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 6,94 (dd, $J = 9,0, 10,8$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J = 2,8, 4,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H).

- (2) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

- 30 El compuesto del título se obtuvo a partir del $(\pm)$ -(3aR*,5S*,6aS*)-6a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidro-ciclopenta[c]isoxazol según el método del Ejemplo de Preparación 28.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98-2,10 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,76 (dd, $J = 4,4, 13,2$ Hz, 1H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 4,10-4,17 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 4,4, 11,6$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J = 2,4, 4,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1H).

- 35 ESI-MS; m/z 359 [$M^+ + H$].

(3) Síntesis de $(\pm)$ -N,N-bis(terc-butiloxicarbonil)[(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

El compuesto del título (22 mg) se obtuvo a partir de la $(\pm)$ -(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina (15 mg) según el Ejemplo de Preparación 72.

5 ESI-MS; m/z 559 [M⁺ +H].

(4) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título se obtuvo a partir del $(\pm)$ -(3aR*,5R*,6a,S*)-6a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-metoxi-hexahidro-ciclopenta[c]isoxazol según el método del Ejemplo de Preparación 19.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,87 (ddd, J = 4,0, 9,6, 13,6 Hz, 1H), 2,25-2,30 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 2,72 (dd, 3,6, 12,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 3,06-3,12 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,41 (a, 2H), 6,91 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 2,4, 4,4, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,4, 7,2 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 361 [M⁺ +H].

15 (5) Síntesis de $(\pm)$ -N,N-bis(terc-butiloxicarbonil)[(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina

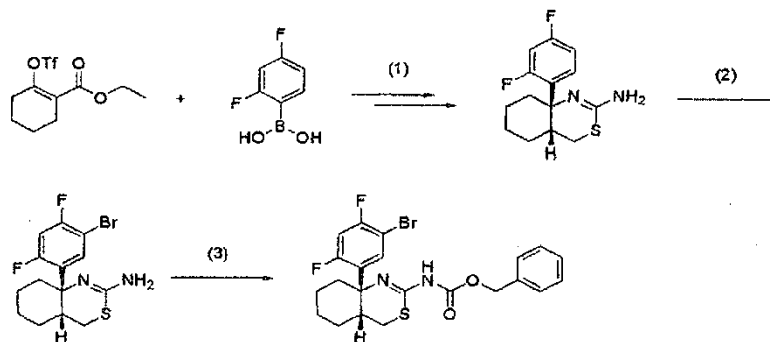
El compuesto del título (92 mg) se obtuvo a partir de la $(\pm)$ -(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina (65 mg) según el Ejemplo de Preparación 72.

ESI-MS; m/z 559 [M⁺ +H].

Ejemplo de Preparación 74

20 Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de bencilo

[Fórmula 96]



(1) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,8aS*)-8a-(2,4-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzol[d][1,3]tiazin-2-ilamina

25 El compuesto del título se sintetizó a partir del 2-trifluorometanosulfoniloxiciclohex-1-encarboxilato de etilo y ácido 2,4-difluorofenilborónico según el Ejemplo de Preparación 1.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43-1,80 (m, 7H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,48 (dd, J = 3,2, 12,0 Hz, 1H), 2,60-2,66 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,74-6,84 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H).

(2) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4 benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

30 La $(\pm)$ -(4aR*,8aS*)-8a-(2,4-Difluoro-fenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina (270 mg) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (3 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (170 mg) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió hielo para terminar la reacción, seguido de dilución con éter. La disolución de la reacción se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio, 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 (330 mg).

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,43-1,80 (m, 7H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,59-2,63 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 11,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,4, 1H).

ESI-MS; m/z 361 [$M^+ + H$].

(3) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de bencilo

5 La $(\pm)$ -(4aR*,8aS*)-8a-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina (330 mg) se suspendió en 1,4-dioxano (10 ml) y una disolución saturada de carbonato de sodio (10 ml).

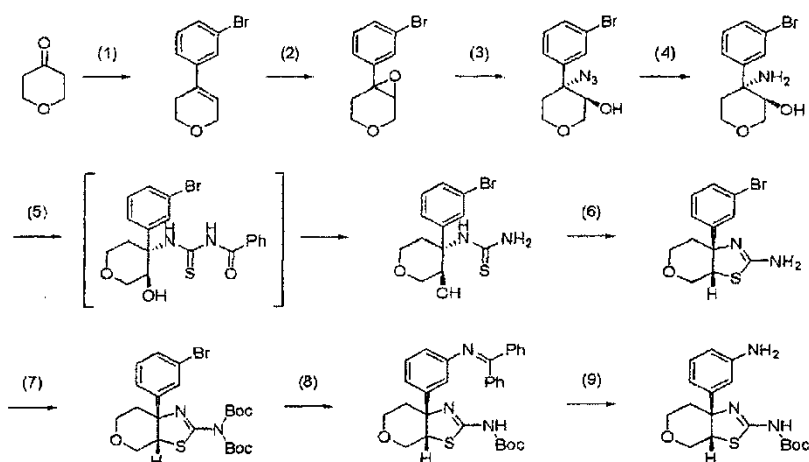
Se añadió cloroformiato de bencilo (156 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (501 mg).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,47-1,90 (m, 7H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 2,4, 12,8$ Hz, 1H), 2,81-2,87 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,93 (dd, $J = 8,0, 12,0$ Hz, 1H), 7,26-7,45 (m, 6H).

Ejemplo de Preparación 75 (Referencia)

Síntesis de $(\pm)$ -[(3aS*,7aR*)-7a-(3-aminofenil)-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 97]



15

(1) Síntesis de 4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano

Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,64 M, 37,9 ml) a una disolución de 1,3-dibromobenceno (23,5 g) en tetrahidrofurano (469 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se añadió gota a gota tetrahidro-4H-pirano-4-ona (10,0 g). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro horas, se añadió una disolución de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para terminar la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en tolueno (400 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (2 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (21,4 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,46-2,50 (m, 2H), 3,94 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,32 (dd, $J = 2,4, 5,6$ Hz, 2H), 6,13-6,15 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,38 (ddd, $J = 1,2, 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

(2) Síntesis de $(\pm)$ -6-(3-bromofenil)-3,7-dioxa-biciclo[4.1.0]heptano

30 Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (pureza: 80%, 25,1 g) a una disolución de 4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano (21,4 g) en diclorometano (400 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas, y después se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante cinco horas. Se añadieron hielo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, con una disolución de tiosulfato de sodio y con salmuera. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una disolución de bicarbonato de sodio, con una disolución de tiosulfato de sodio y con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron 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 (17,5 g).

35

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,09 (dt, J = 3,6, 14,8 Hz, 1H), 2,51 (ddd, 6,0, 8,0, 14,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,65-3,68 (m, 2H), 4,01 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 3,2, 13,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 1,2, 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,44 (ddd, 1,2, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

(3) Síntesis de (±)-(3R*,4R*)-4-azido-4-(3-bromofenil)tetrahidropiran-3-ol

5 Se añadieron agua (88 ml) y cloruro de amonio (11,7 g) a una disolución de (±)-6-(3-bromofenil)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptano (17,5 g) en metanol (700 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después, se añadió azida sódica (32,1 g), seguido de agitación a 80°C durante ocho horas. Tras devolver hasta la temperatura ambiente, el exceso de metanol se evaporó a presión reducida. La capa acuosa residual se extrajo tres veces con cloroformo, y las capas orgánicas 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 (22,1 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,94 (ddd, J = 1,6, 3,6, 14,4 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 5,2, 12,4, 14,4 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 1,2, 12,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 1,2, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 1,2, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

(4) Síntesis de (±)-(3R*,4R*)-4-amino-4-(3-bromofenil)tetrahidropiran-3-ol

Se añadieron formiato de amonio (16,9 g) y cinc (5,25 g) a una disolución de (±)-(3R*,4R*)-4-azido-4-(3-bromofenil)tetrahidropiran-3-ol (16,0 g) en metanol (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después el exceso de metanol se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con una disolución de cloruro de amonio, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una disolución de cloruro de amonio y 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 (10,9 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,62 (dd, J = 2,0, 14,0 Hz, 1H), 2,58 (dt, 8,8, 14,0 Hz, 1H), 3,68 (d, 1,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 2,0, 12,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 1,6, 12,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0 Hz, 10,0 Hz, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,63 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

(5) Síntesis de (±)-[(3R*,4R*)-4-(3-bromofenil)-3-hidroxitetrahidropiran-4-il]tiourea

Se añadió isotiocianato de benzoílo (7,20 g) a una suspensión de (±)-(3R*,4R*)-4-amino-4-(3-bromofenil)tetrahidropiran-3-ol (10,9 g) en tolueno (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y después se diluyó con tetrahidrofurano, seguido de adición de gel de sílice. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un producto intermedio bruto. El intermedio resultante se suspendió en metanol (300 ml), y se añadió carbonato de potasio (20,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, la materia insoluble se eliminó mediante filtración a través de celita, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y el sólido resultante 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 (8,63 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (pp): 2,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,58 (ddd, J = 4,4, 10,8, 14,0 Hz, 1H), 3,77-3,83 (m, 2H), 3,88 (dt, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 2,0, 12,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,2, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 1,2, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 2,0 Hz, 1H). ESI-MS; m/z 333 [M⁺ +H].

(6) Síntesis de (±)-(3aS*,7aR*)-7a-(3-bromofenil)-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamina

Se añadió gota a gota azodicarbonato de dietilo (13,0 ml) a una disolución de trifenilfosfina (7,51 g) en tetrahidrofurano (200 ml) en un baño de hielo. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota una disolución de (±)-[(3R*,4R*)-4-(3-bromofenil)-3-hidroxitetrahidropiran-4-il]tiourea (6,33 g) en tetrahidrofurano (44 ml). La mezcla se agitó toda la noche, mientras se calentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de nuevo para obtener el compuesto del título (3,55 g).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,13-2,23 (m, 2H), 3,36 (dd, J = 10,8, 11,6 Hz, 1H), 3,71 (dt, J = 3,4 Hz, 1H), 3,89-3,96 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 6,4, 12,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,60 (t, J = 2,0 Hz, 1H).

(7) Síntesis de (±)-N,N-bis(terc-butoxicarbonil)[3aS*,7aR*)-7a-(3-bromofenil)-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il]amina

Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (2,77 g) y dicarbonato de di-terc-n-butilo (12,3 g) a una disolución de ($\pm$)-(3aS*,7aR*)-7a-(3-bromofenil)-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamina (3,55 g) en tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, 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 (4,49 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,54 (s, 18H), 2,11 (ddd, $J = 5,2, 12,4, 14,4$ Hz, 1H), 2,31 (dt, $J = 2,0, 14,4$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 10,4, 12,0$ Hz, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,10 (dd, $J = 6,2, 11,8$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

(8) Síntesis de ($\pm$)-[(3aS*,7aR*)-7a-[3-(benzhidriliden-amino)fenil]-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron imina de la benzofenona (244 μl), BINAP (60,6 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (44,6 mg) y terc-butoxido de sodio (233 mg) a una disolución de ($\pm$)-N,N-bis(terc-butoxicarbonil)-[(3aS*,7aR*)-7a-(3-bromofenil)-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il]amina (250 mg) en tolueno (20 ml). Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 85°C durante cuatro horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (165 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,38 (s, 9H), 1,98-2,06 (a, 2H), 3,24 (dd, $J = 6,0, 10,8$ Hz, 1H), 3,35 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,80-3,87 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 6,0, 11,6$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 4H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 2H).

ESI-MS; m/z 536 [$\text{M}^+ + \text{Na}$].

(9) Síntesis de ($\pm$)-[(3aS*,7aR*)-7a-(3-aminofenil)-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1 ml) a una disolución de ($\pm$)-[(3aS*,7aR*)-7a-[3-(benzhidriliden-amino)fenil]-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (165 mg) en éter (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio, 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 (77 mg).

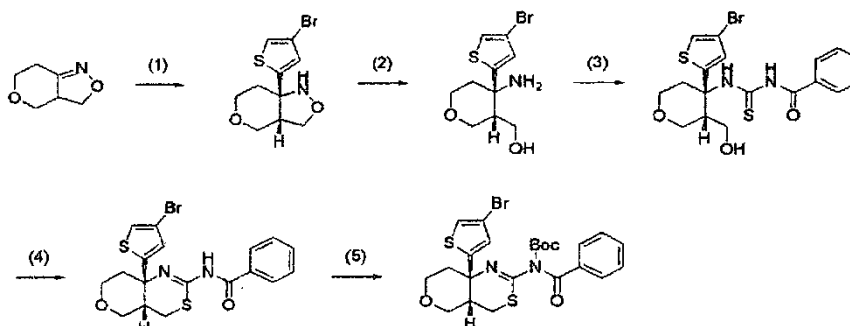
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,41 (s, 9H), 2,04-2,28 (m, 2H), 3,38 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,65-4,12 (m, 4H), 6,56-6,60 (m, 1H), 6,69-6,85 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H).

ESI-MS; m/z 350 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Ejemplo de Preparación 76

Síntesis de ($\pm$)-N-terc-butoxicarbonil-N-[(4aS*,8aS*)-8a-(4-bromo-tiofen-2-il)-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida

[Fórmula 98]



(1) Síntesis de ($\pm$)-(3aS*,7aS*)-7a-(4-bromo-tiofen-2-il)-hexahidro-pirano[4,3-c]isoxazol

El compuesto del título (166 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(2) (100 mg) y 2,4-dibromotiofeno (400 mg) según el método del Ejemplo de Preparación 21-(3).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,05 (a, 1H), 2,26 (a, 1H), 2,80 (a, 1H), 3,44-4,23 (m, 6H), 7,03 (s, 1H), 7,21 (s, 1H).

(2) Síntesis de (±)-[(3R*,4S*)-4-amino-4-(4-bromo-tiofen-2-il)-tetrahidro-piran-3-il]metanol

Se añadió cinc (374 mg) a una disolución de (±)-(3aS*,7aS*)-7a-(4-bromo-tiofen-2-il)-hexahidro-pirano[4,3-c]isoxazol (166 mg) en ácido acético (5 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 2 N de hidróxido 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 cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (147 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (dt, J = 2,8, 14,0 Hz, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,25 (ddd, J = 5,2, 10,8, 14,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 4,0, 11,6 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 4,4, 11,6 Hz, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 6,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

(3) Síntesis de (±)-1-benzoil-3-[(3R*,4S*)-4-(4-bromo-tiofen-2-il)-3-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il]tiourea

Se añadió isotiocianato de benzoilo (66,5 µl) a una disolución de (±)-[(3R*,4S*)-4-amino-4-(4-bromo-tiofen-2-il)-tetrahidro-piran-3-il]metanol (144 mg) en diclorometano (5 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 (233 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,65 (dd, 4,4, 6,0 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 3,6, 10,8, 14,4 Hz, 1H), 2,27 (s a, 1H), 3,74-4,06 (m, 6H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

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

Se disolvió (±)-1-benzoil-3-[(3R*,4S*)-4-(4-bromo-tiofen-2-il)-3-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il]tiourea (233 mg) en metanol (5 ml). Se añadieron varias gotas de ácido clorhídrico concentrado, seguido de agitación durante dos horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

ESI-MS; m/z 439 [M⁺ +H].

(5) Síntesis de (±)-N-terc-butoxicarbonil-N-[(4aS*,8aS*)-8a-(4-bromo-tiofen-2-il)-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida

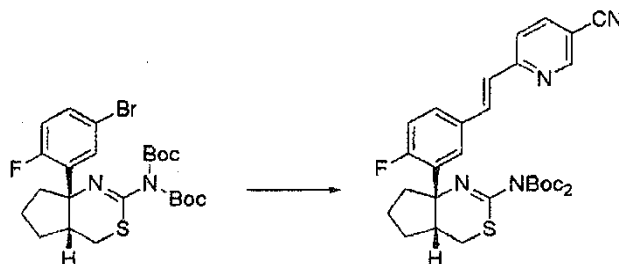
Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (40,3 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (48 mg) a una disolución de (±)-N-[(4aS*,8aS*)-8a-(4-bromo-tiofen-2-il)-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida (48 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 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 (60,0 mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,36 (s, 9H), 2,06 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,26 (dt, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 2,37-2,43 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 2,8, 13,2 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 4,0, 13,2 Hz, 1H), 3,36 (dt, J = 2,0 Hz, 12,4 Hz, 1H), 3,78-3,83 (m, 3H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H).

Ejemplo de Preparación 77

Síntesis de (±)-6-[(E)-2-[3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4,5,6,7,-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]vinil]nicotinonitrilo

[Fórmula 99]



Síntesis de $(\pm)$ -N,N-bis(t-butoxicarbonil)-6-[(E)-2-3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7,7a-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]vinil]nicotinonitrilo

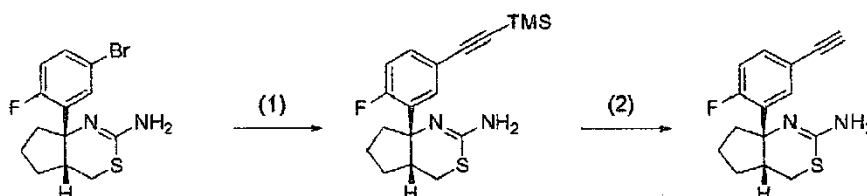
El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 72 (100 mg) se mezcló con trans-1,2-bis(tri-n-butilestannilo) (114 mg), 2-bromo-5-cianopiridina (35 mg), tri(o-tolil)fosfina (9,2 mg) y bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (2,8 mg) en tolueno (3 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C toda la noche. La suspensión de la reacción se concentró, y después el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. El producto resultante se purificó de nuevo mediante pTLC para obtener el compuesto del título (17 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,57 (s, 18H), 1,80-2,20 (m, 5H), 2,68-2,88 (m, 3H), 3,07 (dd, $J = 3,4, 13,3$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,5, 12,2$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 2H), 8,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

Ejemplo de Preparación 78

Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-(5-etinil-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

[Fórmula 100]



(1) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-(2-fluoro-5-[(trimetilsilil)etinil]fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 54-(4) (100 mg) se mezcló con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (60 mg), yoduro de cobre (I) (2,3 mg) y etiniltrimetilsilano (60 mg) en trietilamina (1,75 ml) y tetrahidrofurano (0,25 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C toda la noche. La suspensión de la reacción se filtró, y se concentró. Después, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (31 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,26 (s, 9H), 2,00 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,88 (dd, $J = 3,5, 12,5$ Hz, 1H), 3,00-3,14 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 8,4, 12,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 2,0, 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 9,31 (s a, NH_2)

(2) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-(5-etinil-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,9 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 78-(1) (500 mg) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (59 mg).

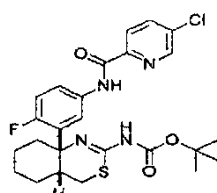
ESI-MS; m/z 275 $[\text{M}^+ + \text{H}]$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,74-2,00 (m, 5H), 2,58 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,97 (dd, $J = 3,1, 12,5$ Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,3, 12,2$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 2,2, 8,00$ Hz, 1H).

Ejemplo 1

Síntesis de $(\pm)$ -((4aR*,8aS*)-8a-{5-[(5-cloropiridin-2-carbonil)-amino]-2-fluorofenil}-4,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo

[Fórmula 101]



Se añadieron ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (30,4 mg) y trietilamina (89,0 µl) a una disolución del compuesto del Ejemplo de Preparación 1-(8) (58,0 mg) en DMF (5,63 ml). Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (26,0 mg) y EDC·HCl (61,4 mg) a la disolución de la reacción en un baño de hielo. La disolución de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. Se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (23,0 mg).

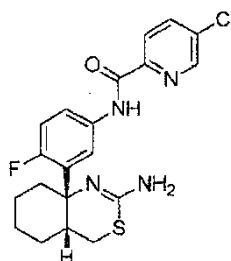
ESI-MS; m/z 519 [M+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,57 (s, 9H), 1,64-1,89 (m, 7H), 2,37 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H).

Ejemplo 2

Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 102]



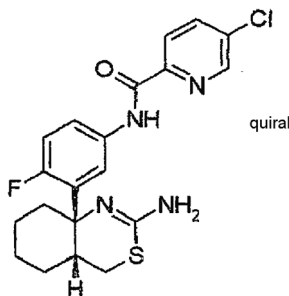
Se añadió ácido trifluoroacético (200 µl) a una disolución del compuesto del Ejemplo 1 (23,0 mg) en diclorometano (1,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La disolución de la reacción se diluyó con éter dietílico, y se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. 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): 1,37-1,90 (m, 7H), 2,20 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 2,8, 12,2 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 4,0, 12,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 0,8, 2,4 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H).

Ejemplo 3

Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 103]



El (±)-2-[(4aR*,8aS*)-2-Amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il]-4-(5-cloropiridin-2-carbonilamino)fluorobenceno obtenido en el Ejemplo 2 (10 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ OD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 20 ml/min.). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de seis minutos y se purificó de nuevo secuencialmente

mediante NH-pTLC, LCMS y NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener los isómeros (+) del título (2,0 mg; >99% ee).

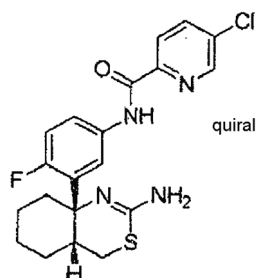
ESI-MS; m/z 419 [M+H].

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,37-1,90 (m, 7H), 2,20 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 2,8, 12,2 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 4,0, 12,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 0,8, 2,4 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H).

Ejemplo 4 (Método alternativo al Ejemplo 3)

Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 104]

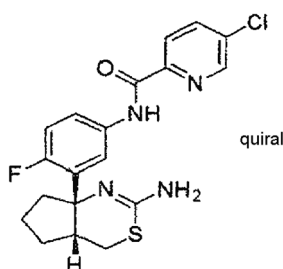


10 Se añadieron N,N-dimetilformamida (una gota) y cloruro de tionilo (1 ml) a una suspensión de ácido 5-cloropiridincarboxílico (55,2 mg) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener cloruro del ácido 5-cloropiridincarboxílico. Se añadieron secuencialmente una disolución de cloruro del ácido 15 5-cloropiridincarboxílico en THF (5 ml) y piridina (115 μl) a una disolución del compuesto del Ejemplo de Preparación 2-(2) (111 mg) en THF (10 ml), con enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. Tras confirmar la terminación de la reacción, se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto amídico de un 20 intermedio sintético. La amida resultante se disolvió en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La disolución de la reacción se diluyó con éter dietílico. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (115 mg; >99% ee).

Ejemplo 5

30 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 105]



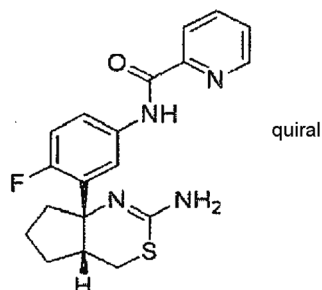
El compuesto del título (39,5 mg; >99% ee) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (45,0 mg) y ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (23,3 mg) según el Ejemplo 4.

35 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,73-2,00 (m, 5H), 2,61 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 4,0, 12,6 Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 3,2, 12,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 0,8, 2,4 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H).

Ejemplo 6

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenilpiridin-2-carboxamida

[Fórmula 106]



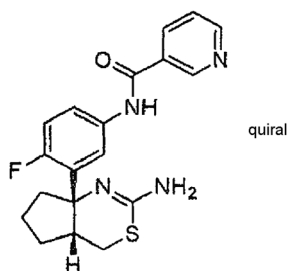
- 5 El compuesto del título (4,20 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (15,0 mg) y hidrocloreto de cloruro de picolinoilo (8,76 mg) según el método del Ejemplo 5.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,76-2,02 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, 2,4, 6,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 4,4, 7,6 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,29 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 8,62 (ddd, J = 0,8, 1,2, 4,8 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H).

10 Ejemplo 7

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]nicotinamida

[Fórmula 107]



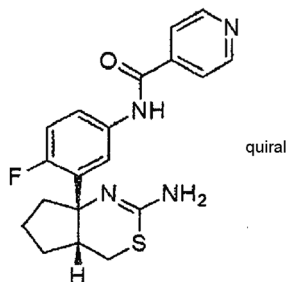
- 15 Se añadieron trietilamina (30,4 μl), 1-hidroxibenzotriazol (12,2 mg) y EDC·HCl (21,0 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (10,0 mg) y ácido nicotínico (10,1 mg) en DMF (2,00 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. Después, se añadió agua con hielo a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante pTLC para obtener una amida correspondiente.
- 20 Se añadió TFA (2,00 ml) a una disolución de la amida resultante en diclorometano (5,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Tras confirmar la terminación de la reacción, la disolución de la reacción se diluyó con tolueno, y el disolvente se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente o menor. El residuo se purificó mediante NH-pTLC para obtener el compuesto del título (3,80 mg).

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75-1,94 (m, 5H), 2,36 (a, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,97 (dd, 3,6, 12,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 8

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]isonicotinamida

[Fórmula 108]



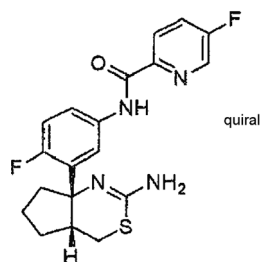
El compuesto del título (3,20 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (10,0 mg) y ácido isonicotínico (10,1 mg) según el método del Ejemplo 7.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75-1,97 (m, 5H), 2,59 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 7,88 (m, 1H), 8,79 (dd, J = 1,2, 4,4 Hz, 2H).

Ejemplo 9

Síntesis de N-[3-(4aR*,7aS*-2-amin-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 109]



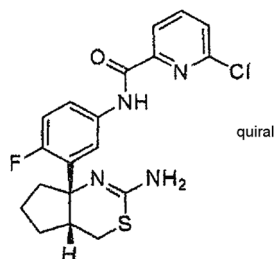
El compuesto del título (7,20 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (12,0 mg) y ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico (10,5 mg) según el método del Ejemplo 4.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,63-2,00 (m, 5H), 2,61 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 4,43 (a, 2H), 7,05 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H).

Ejemplo 10

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-6-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 110]



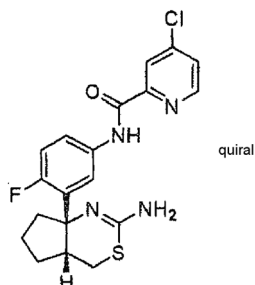
El compuesto del título (10,8 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (10,0 mg) y ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico (7,75 mg) según el método del Ejemplo 4.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,70-2,07 (m, 5H), 2,60 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,22 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H).

Ejemplo 11

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-4-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 111]



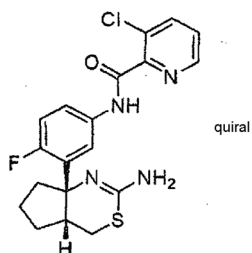
5 El compuesto del título (9,60 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (10,0 mg) y ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico (7,75 mg) según el método del Ejemplo 4.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69-1,98 (m, 5H), 2,61 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,99 (dd, 3,2, 12,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,29 (dd, J = 0,4, 2,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 0,4, 5,2 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H).

Ejemplo 12

10 Síntesis de N-[3-4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-3-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 112]



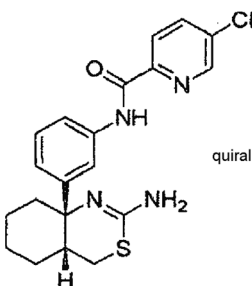
El compuesto del título (4,20 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (11,0 mg) y ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (7,11 mg) según el método del Ejemplo 4.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69-1,97 (m, 5H), 2,60 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,0, 12,6 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 9,40 (dd, J = 3,2, 12,6, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 4,4, 8,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H).

Ejemplo 13

20 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)fenil]5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 113]



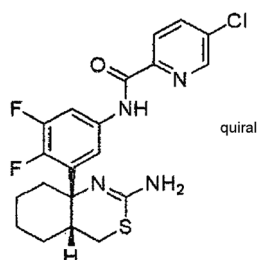
25 El compuesto del título (66,1 mg; >99% ee) se obtuvo a partir del [(4aR*,8aS*)-8a-(3-aminofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-bencod[1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 4-(8) (110 mg) y ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (62,3 mg) según el método del Ejemplo 4.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49-1,89 (m, 8H), 2,26 (m, 1H), 2,47 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H).

Ejemplo 14

- 5 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4,5-difluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 114]



- 10 Se añadieron ácido 5-cloropiridincarboxílico (4,16 mg), N,N-diisopropiletilamina (8,98 µl) y PyBOP (22,9 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(8) (7,00 mg) en diclorometano (4,00 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Después, la mezcla de reacción se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener una amida. La amida resultante se disolvió en diclorometano (4,00 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1,00 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado 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 (5,80 mg; >99% ee).

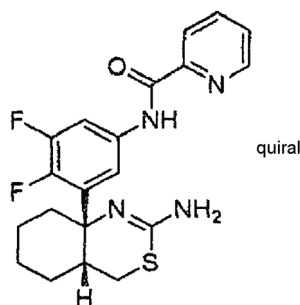
ESI-MS; m/z 437 [M+H].

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51-1,95 (m, 7H), 2,20 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 2,8, 12,2 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 4,0, 12,2 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H).

Ejemplo 15

Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4,5-difluorofenil]-piridin-2-carboxamida

[Fórmula 115]



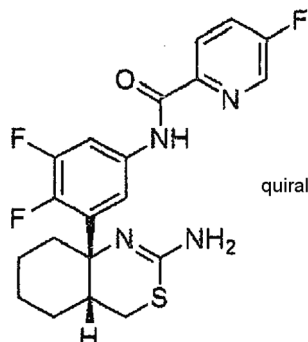
- 25 El compuesto del título (6,30 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(8) (7,00 mg) y ácido picolínico (4,16 mg) según el método del Ejemplo 14.

- 30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,52-1,84 (m, 7H), 2,21 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,2, 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 8,12 (ddd, J = 2,8, 6,8, 11,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,61 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,8 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H).

Ejemplo 16

Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4,5-difluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 116]



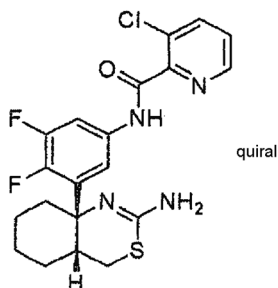
El compuesto del título (2,30 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(8) (7,00 mg) y ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico (7,45 mg) según el método del Ejemplo 14.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,53-1,83 (m, 7H), 2,21 (m, 1H), 2,60 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,96 (dd, $J = 3,2, 12,0$ Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,60 (dt, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 8,08 (ddd, $J = 2,0, 6,8, 11,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 4,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 9,78 (s, 1H).

Ejemplo 17

- 10 Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobenczo[d][1,3]tiazin-8a-il)-4,5-difluorofenil-3-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 117]



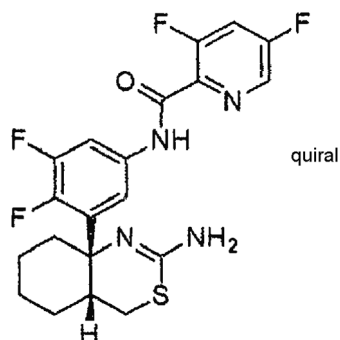
El compuesto del título (6,20 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(8) (7,00 mg) y ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (4,16 mg) según el método del Ejemplo 14.

- 15 ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52-1,82 (m, 7H), 2,19 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 2,8, 12,4$ Hz, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,96 (dd, $J = 4,0, 12,4$ Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 8,21 (ddd, $J = 2,8, 6,8, 11,6$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 1,2, 4,8$ Hz, 1H), 9,89 (s, 1H).

Ejemplo 18

Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobenczo[d][1,3]tiazin-8a-il)-4,5-difluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 118]



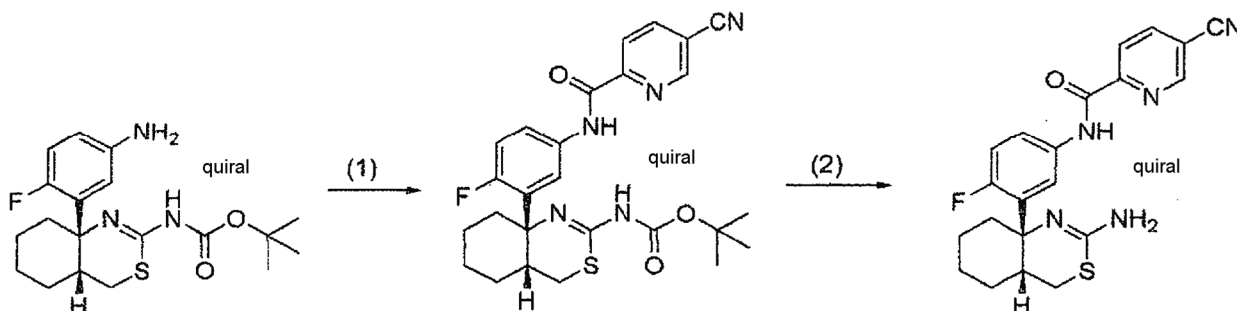
El compuesto del título (5,20 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 5-(8) (7,00 mg) y ácido 3,5-difluoropicolínico (4,16 mg) según el método del Ejemplo 14.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,49-1,82 (m, 7H), 2,19 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 2,8, 12,2$ Hz, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,96 (dd, $J = 4,0, 12,2$ Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,39 (ddd, $J = 2,4, 8,0, 10,4$ Hz, 1H), 8,12 (ddd, $J = 2,8, 6,8, 11,6$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 19

Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 119]



(1) Síntesis de ((4aR*,8aS*)-8a-{5-[(5-cianopiridin-2-carbonil)amino]-2-fluorofenil}-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-bencod[1,3]tiazin-2-il)carbamato de terc-butilo

Se añadió PyBOP (219 mg) a una disolución del compuesto del Ejemplo de Preparación 13-(2) (46 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml) y el compuesto del Ejemplo de Preparación 2-(2) (40 mg) en diclorometano (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se vertió en una disolución de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (sistema de acetato de etilo-heptano) para obtener el compuesto del título (47 mg).

ESI-MS; m/z 510 $[\text{M}+\text{H}]$.

(2) Síntesis de N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 19-(1) (47 mg) en diclorometano (2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se vertió en bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice (sistema de acetato de etilo-heptano) para obtener el compuesto del título (28 mg).

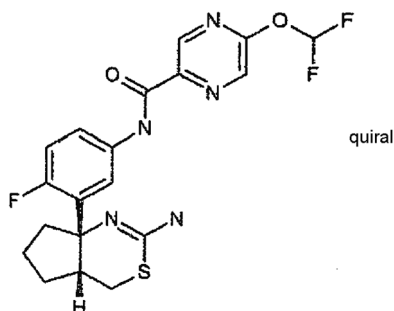
ESI-MS; m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,40-1,86 (m, 7H), 2,16-2,30 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 4,0, 12,0$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,8, 12,0$ Hz, 1H), 7,24-7,36 (m, 1H), 7,86-7,98 (m, 1H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

Ejemplo 20

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 120]



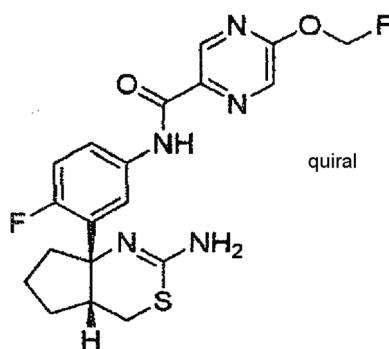
El compuesto del título (275 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (230 mg) y del ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(2) (180 mg) según el método del Ejemplo 14.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,78-1,99 (m, 6H), 2,60-3,00 (m, 3H), 7,00-7,10 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 71,6$ Hz, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 21

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 121]



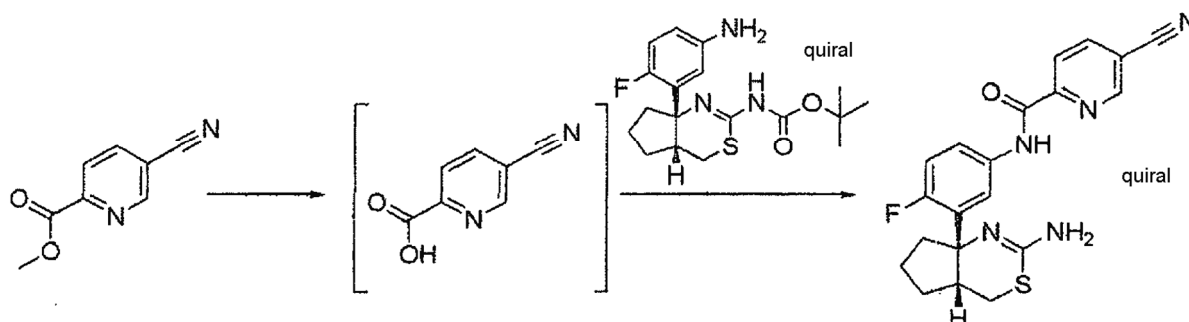
- 10 Se añadieron ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 15-(2) (10,2 mg), N,N-diisopropiletilamina (24,7 μl) y PyBOP (61,5 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (17,3 mg) en diclorometano (1,0 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener una amida. La amida resultante se disolvió en diclorometano (750 μl), y se añadió ácido trifluoroacético (250 μl). La disolución de la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 55 minutos, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución saturada 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 (12,1 mg).

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,69-2,02 (m, 5H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,76 (dd, $J = 12,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,79-2,88 (m, 1H), 3,00 (dd, $J = 12,6, 4,0$ Hz, 1H), 6,07-6,11 (m, 1H), 6,19-6,23 (m, 1H), 7,06 (dd, $J = 12,0, 8,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,2, 3,0$ Hz, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,08 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,47 (s a, 1H).

Ejemplo 22

- 25 Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 122]



Una disolución 5N de hidróxido de sodio (50,1 μ l) se añadió a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(1), 5-cianopiridin-2-carboxilato de metilo (30 mg) en etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La disolución de la reacción se hizo ácida con ácido clorhídrico 5 N. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto del título (28 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico resultante y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (35 mg) según el método del Ejemplo 14.

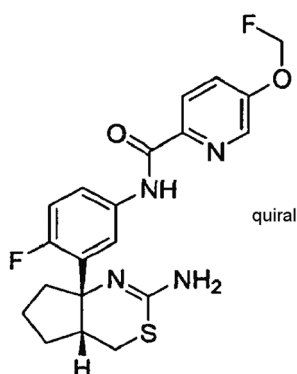
ESI-MS; m/z 396 $[M^+ + H]$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,74-2,00 (m, 5H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 9,84 (s a, 1H).

Ejemplo 23

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-fluorofenil]-5-fluorometoxipiridin-2-carboxamida

[Fórmula 123]



El compuesto del título (31 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-fluorometoxipiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 16-(2) (22,4 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (35 mg) según el método del Ejemplo 14.

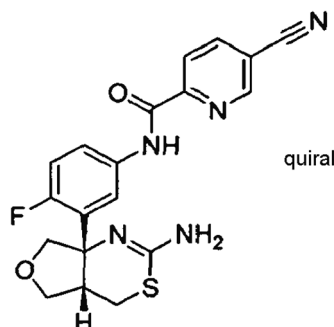
ESI-MS; m/z 419 $[M^+ + H]$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,60-2,00 (m, 5H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 53,2 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,80 (s a, 1H).

Ejemplo 24

Síntesis de N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 124]



El compuesto del título (30 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2) (21,2 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(10) (35 mg) según el método del Ejemplo 14.

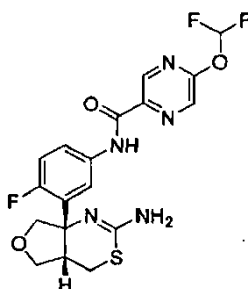
5 ESI-MS; m/z 398 $[M^+ + H]$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,82-2,88 (m, 1H), 3,07-3,10 (m, 2H), 3,84 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 4,08-4,19 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,4, 12,0$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,21 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,86 (s, 1H).

Ejemplo 25

10 Síntesis de N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 125]



15 El compuesto del título (27 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(2) (21,7 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(10) (35 mg) según el método del Ejemplo 14.

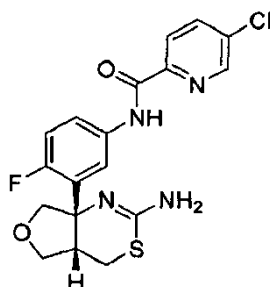
ESI-MS; m/z 440 $[M^+ + H]$.

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,82-2,87 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 2H), 3,83 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Hz, 1H), 4,07-4,18 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8, 11,6$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 71,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 26

Síntesis de N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 126]



El compuesto del título (30 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (21,7 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(10) (35 mg) según el método del Ejemplo 14.

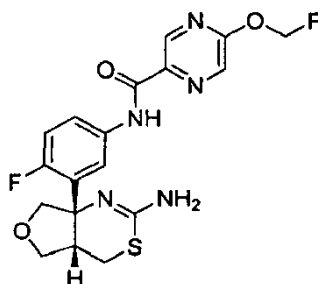
ESI-MS; m/z 407 $[M^+ + H]$.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,81-2,86 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,83 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8, 11,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 2,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 0,8, 2,4$ Hz, 1H), 9,83 (s, 1H).

Ejemplo 27

- 10 Síntesis de N-[3-((7S*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 127]



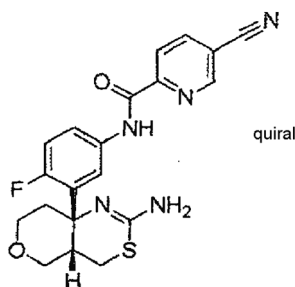
- 15 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 15-(2) (18,4 mg), N,N-diisopropiletilamina (39,8 μl) y PyBOP (99,1 mg) se añadieron a una disolución del compuesto obtenido mediante el Ejemplo de Preparación 9-(10) (28,0 mg) en diclorometano (800 μl). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener una amida. La amida resultante se disolvió en diclorometano (600 μl), y se añadió ácido trifluoroacético (200 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 saturada 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 (14,5 mg).

- 20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,80-2,88 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,06-4,19 (m, 2H), 4,44-4,49 (m, 1H), 6,08-6,10 (m, 1H), 6,21-6,23 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 11,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,08 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,50 (s a, 1H).

25 Ejemplo 28

Síntesis de N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-yl)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 128]



El compuesto del título (135 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2) (113 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(9) (195 mg) según el método del Ejemplo 14.

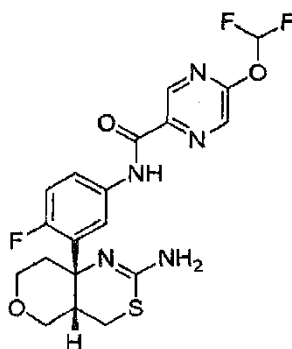
5 ESI-MS; m/z 412 $[M^+ + H]$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,68 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 2,4, 13,2$ Hz, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,95 (dd, $J = 4,4, 12,4$ Hz, 1H), 3,03-3,06 (m, 1H), 3,69-3,82 (m, 3H), 3,90 (dd, $J = 4,0, 11,2$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,2, 12,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,82 (s, 1H).

10 Ejemplo 29

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

[Fórmula 129]



15 El compuesto del título (24 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(2) (26,1 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(9) (35 mg) según el método del Ejemplo 14.

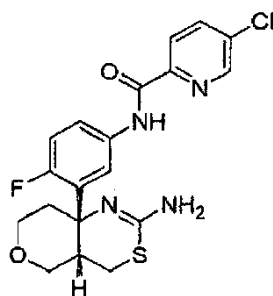
ESI-MS; m/z 454 $[M^+ + H]$.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,68 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 2,4, 12,8$ Hz, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,95 (dd, $J = 4,4, 12,4$ Hz, 1H), 3,03-3,07 (m, 1H), 3,69-3,82 (m, 3H), 3,89 (dd, $J = 4,4, 11,6$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,2, 12,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo 30

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

25 [Fórmula 130]



El compuesto del título (21 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (21,7 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(9) (35 mg) según el método del Ejemplo 14.

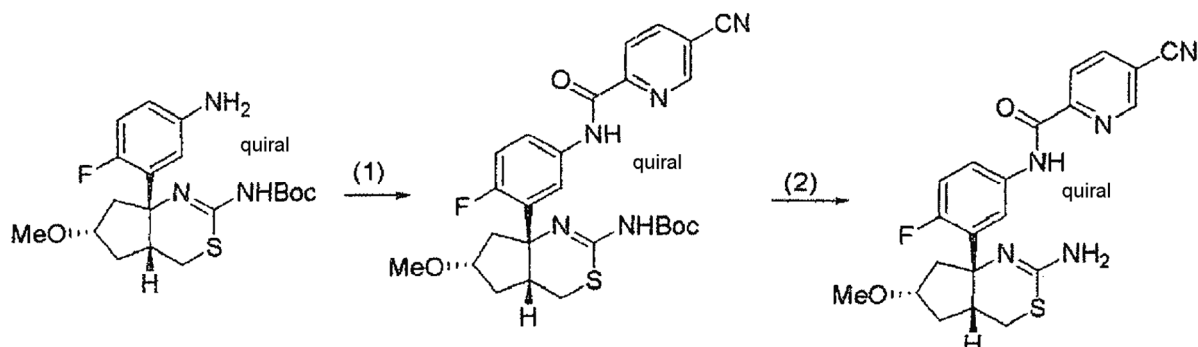
ESI-MS; m/z 421 $[M^+ + H]$.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 1,70-1,83 (m, 1H), 2,62 (dd, $J = 3,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 4,4, 12,8$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 4,0, 12,4$ Hz, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,83 (dd, $J = 4,4, 11,6$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 4,0, 11,2$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,8, 12,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 2,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,82 (s, 1H).

Ejemplo 31

- 10 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 131]



- 15 (1) Síntesis de ((4aR*,6S*,7aS*)-7a-{5-[(5-cianopiridin-2-carbonil)amino]-2-fluorofenil}-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)carbamato de terc-butilo

- 20 Se añadió PyBOP (86,9 mg) a una disolución de (-)-[(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (22 mg), el compuesto del Ejemplo de Preparación 26-(2) (11,6 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml) en diclorometano (2,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (29 mg).

ESI-MS; m/z 526 $[M^+ + H]$.

- 25 (2) Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

- 30 Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una disolución de (4aR*,6S*,7aS*)-7a-{5-[(5-cianopiridin-2-carbonil)amino]-2-fluorofenil}-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (29 mg) en diclorometano (2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (12 mg).

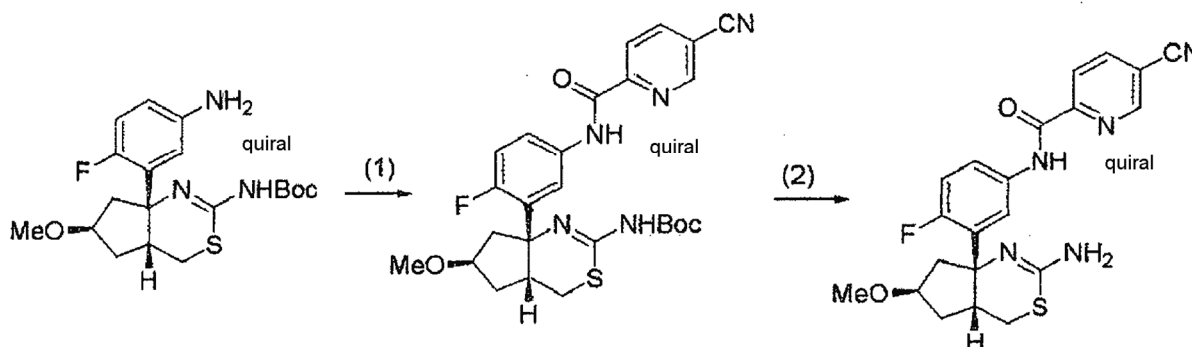
rotación óptica (+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,98-2,14 (m, 2H), 2,22 (ddd, J = 6,8, 6,8, 13,2 Hz, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 4,4, 13,2 Hz, 1H), 2,88-3,02 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,08-4,24 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,90-8,02 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

Ejemplo 32

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 132]



(1) Síntesis de ((4aR*,6R*,7aS*)-7a-[5-[(5-cianopiridin-2-carbonil)amino-2-fluorofenil]-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)carbamato de terc-butilo

Se añadió PyBOP (86,9 mg) a una disolución de (-)-[(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (22 mg), el compuesto del Ejemplo de Preparación 26-(2) (11,6 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml) en diclorometano (2,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (29 mg).

ESI-MS; m/z 526 [M⁺+H].

(2) Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una disolución de ((4aR*,6R*,7aS*)-7a-[5-[(5-cianopiridin-2-carbonil)amino]-2-fluorofenil]-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)carbamato de terc-butilo (29 mg) en diclorometano (2 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (12 mg).

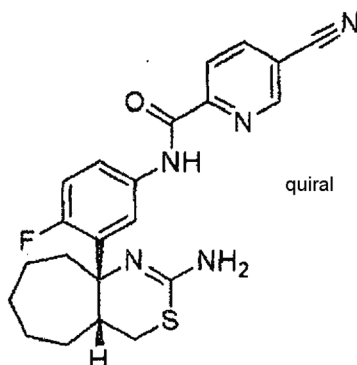
rotación óptica (+)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,91 (ddd, J = 3,6, 9,6, 13,2 Hz, 1H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 6,8, 12,8 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,88-4,00 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 1H), 7,86-7,98 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

Ejemplo 33

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,9aS*)-2-amino-4a,5,6,7,8,9-hexahidro-4H-ciclohepta[d][1,3]tiazin-9a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 133]



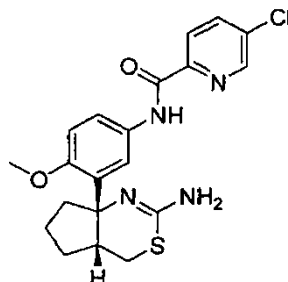
El compuesto del título (41 mg) se obtuvo a partir del (-)-[(4aR*,9aS*)-9a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidrociclohepta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 7-(8) (60,0 mg) y del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2) (97,8 mg) según el método del Ejemplo 14. ESI-MS; m/z 424 [M+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,91 (m, 9H), 2,39 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 3,2, 12,0 Hz, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 3,2, 12,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,97 (ddd, J = 2,4, 4,8, 8,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 1,2, 2,4 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H).

Ejemplo 34

- 10 Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-metoxifenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 134]



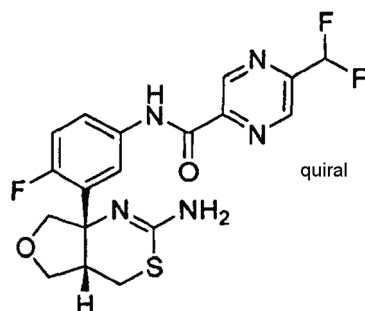
- 15 Se añadieron ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (6,26 mg), N,N-diisopropiletilamina (13,8 μl) y PyBOP (34,5 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 6-(2) (10,0 mg) en diclorometano (1,0 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y 50 minutos, y después se añadió ácido trifluoroacético (250 μl). La disolución de la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una disolución saturada 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 (1,0 mg).
- 20

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,72-1,98 (m, 5H) 2,72 (dd, J = 12,8, 4,7 Hz, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d a, J = 3,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 3,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 9,73 (s a, 1H).

Ejemplo 35

- 25 Síntesis de N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 135]



El compuesto del título (27 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-difluorometilpirazin-2-carboxílico preparado en el Ejemplo de Preparación 17-(5) (17,0 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 9-(10) (30 mg) según el método del Ejemplo 14.

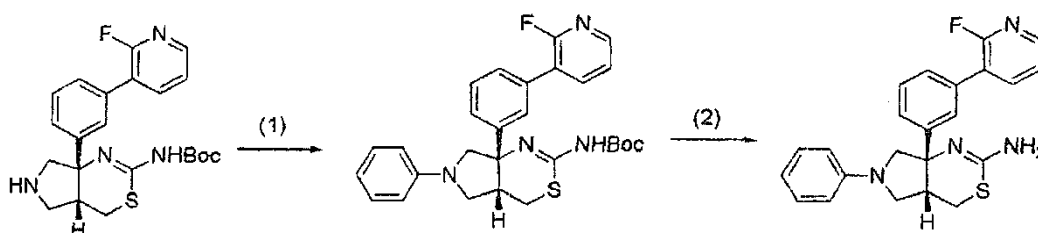
5 ESI-MS; m/z 424 $[M^+ + H]$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 2,82-2,87 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,83 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 4,47 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,8, 12,0$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Ejemplo 36

10 Síntesis de $(\pm)$ -(4aR,7aS)-7a-[3-(2-fluoro-piridin-3-il)fenil]-6-fenil-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 136]



15 (1) Síntesis de $(\pm)$ -{(4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-fenil-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiadiazin-2-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(9) (50,00 mg) se mezcló con ácido fenilborónico (23,9 mg), acetato de cobre (II) (3,56 mg), trietilamina (54,3 μl) y tamices moleculares 4A (polvo) (40,00 mg) en THF, y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 23 horas. La suspensión de la reacción se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. El producto resultante se purificó de nuevo mediante NH-pTLC para obtener el compuesto del título (8 mg).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,49 (s, 9H), 2,91 (dd, $J = 4,8, 13,2$ Hz, 1H), 3,01-3,08 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,69 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,85 (ddd, $J = 2,0, 3,6, 9,6$ Hz, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H).

25 (2) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-fenil-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

Se añadió TFA (0,50 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 36-(1) (8,00 mg) en cloroformo (0,50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la disolución de la reacción se diluyó con cloroformo, y se vertió en una mezcla de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio, seguido de agitación vigorosa. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió TFA (0,50 ml) a una disolución del residuo en cloroformo (0,50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 23 horas, la disolución de la reacción se diluyó con cloroformo, y se vertió en una mezcla de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio, seguido de agitación vigorosa. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el disolvente se evaporó a presión

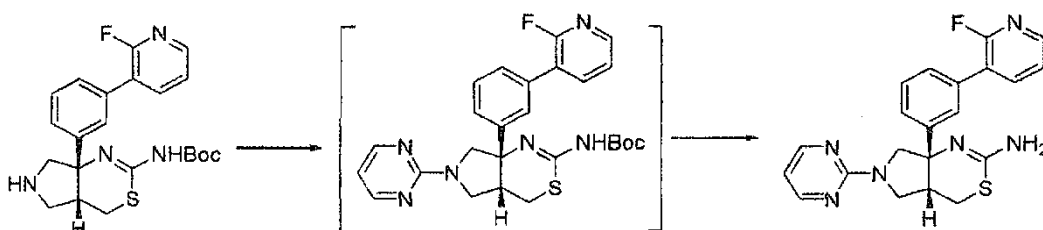
reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. El producto resultante se disolvió en cloroformo y metanol, y el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico al residuo, y el sólido precipitó de forma suficiente. Después, el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,50 mg).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,75-2,78 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 2H), 3,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,67 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 8,19 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 37

- 10 Síntesis de ($\pm$)-(4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 137]



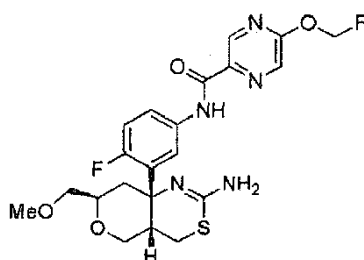
- 15 Se añadieron 2-bromopirimidina (93,00 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (10,70 mg), *rac*-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (10,90 mg) y terc-butoxido de sodio (45,00 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(9) (50,00 mg) en tolueno (1,00 ml). La mezcla se calentó con agitación en una atmósfera de nitrógeno a 70°C durante cinco horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. Después, la disolución de la reacción se filtró a través de NH-gel de sílice a presión reducida, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado resultante se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un compuesto protegido con Boc como un intermedio sintético. Se añadió TFA (0,50 ml) a una disolución del producto resultante en cloroformo (0,50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante seis horas, la disolución de la reacción se diluyó con cloroformo, y se vertió en una mezcla de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio, seguido de agitación vigorosa. La capa acuosa se separó, y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. El producto resultante se disolvió en acetato de etilo, y el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno. Se añadió éter dietílico al residuo, y el sólido precipitó de forma suficiente. Después, el disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,60 mg).

- 30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,82-2,88 (m, 1H), 2,98 (dd, $J = 5,2, 13,2$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 4,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 2,8, 4,0$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,86 (ddd, $J = 2,0, 7,6, 9,6$ Hz, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 38

- 35 Síntesis de N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-amino-7-metoximetil-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 138]



- 40 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 19-(14) (45 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se le añadieron ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico (28 mg), N,N-diisopropiletilamina (48 μl) y PyBOP (113 mg),

seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de tres horas, la disolución de la reacción se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un compuesto amídico (66 mg). El compuesto amídico (66 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se concentró. Se añadieron cloroformo, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución 1 N de hidróxido de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se precipitó usando t-butil éter, acetato de etilo y hexano. El sólido se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (36 mg).

10 ESI-MS; m/z 480 [M⁺+H].

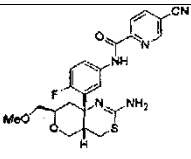
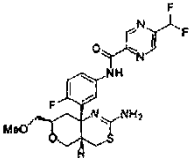
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (dd, J = 1,6, 12,8 Hz, 1H), 2,38 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,37-3,51 (m, 2H), 3,79-3,95 (m, 3H), 6,09 (dd, J = 2,0, 3,6 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 2,0, 3,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 9,45 (s a, 1H).

15 Ejemplos 39 a 40

Los compuestos de los Ejemplos 39 a 40 como se muestran en la Tabla 1 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 38 usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 1]

Tabla 1

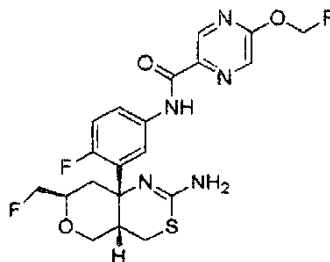
Ejemplo 39	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-amino-7-metoximetil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 456 [M ⁺ +H]
Ejemplo 40	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-amino-7-metoximetil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 482 [M ⁺ +H]

20

Ejemplo 41

Síntesis de N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-amino-7-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 139]



25

El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 20-(3) (45 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se le añadieron ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico (28 mg), N,N-diisopropiletilamina (48 μl) y PyBOP (113 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de tres horas, la disolución de la reacción se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un compuesto amídico (67 mg). El

compuesto amídico (67 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml). Después, se añadió TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Después se añadieron cloroformo, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución 1 N de hidróxido de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se solidificó mediante adición de t-butil metil éter y hexano. El sólido se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (41 mg).

ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H].

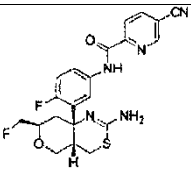
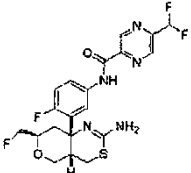
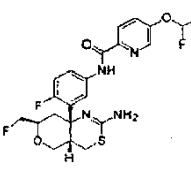
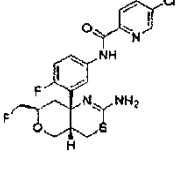
H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,90 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,80-4,04 (m, 3H), 4,32-4,43 (m, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 6,09 (dd, J = 2,0, 4,0 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 2,0, 4,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,3 5-7,45 (m, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 9,46 (s a, 1H).

Ejemplos 42 a 45

Los compuestos de los Ejemplos 42 a 45 como se muestran en la Tabla 2 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 41 usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 2]

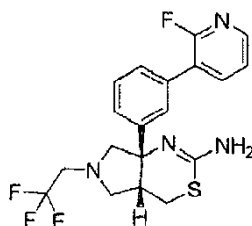
Tabla 2

Ejemplo 42	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-amino-7-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 444 [M ⁺ +H]
Ejemplo 43	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-amino-7-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 470 [M ⁺ +H]
Ejemplo 44	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-amino-7-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 485 [M ⁺ +H]
Ejemplo 45	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-amino-7-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 453 [M ⁺ +H]

Ejemplo 46

Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 140]



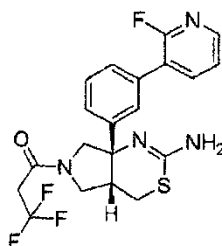
El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(9) (50 mg) y N,N-diisopropiletilamina (45 μ l) se disolvieron en acetonitrilo (1 ml). Después se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (24 μ l), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 14 horas se añadieron agua y acetato de etilo a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con salmuera y con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener un compuesto N-alquílico (38 mg) como un producto bruto. El compuesto N-alquílico (38 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml). Después se añadió TFA (0,5 ml), seguido de agitación durante dos horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo e hidróxido de sodio 2 N al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se sometió a NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (18 mg).

ESI-MS; m/z 411 [$M^+ + H$].

Ejemplo 47

Síntesis de $(\pm)$ -1- $\{[4aR^*, 7aS^*]$ -2-amino-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-pirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6-il}-3,3,3-trifluoropropan-1-ona

[Fórmula 141]



El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(9) (45 mg), ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (10 μ l), y N,N-diisopropiletilamina (17 μ l) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 ml). Después se añadió PyBOP (51 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 14 horas, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con salmuera y con una disolución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a NhpTLC para obtener un compuesto amídico (26 mg) como un producto bruto. El compuesto amídico (26 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml). Después se añadió TFA (0,5 ml), seguido de agitación durante dos horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron cloroformo e hidróxido de sodio al residuo 2 N, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Éste se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (15 mg).

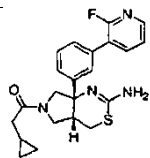
ESI-MS; m/z 439 [$M^+ + H$].

Ejemplo 48

El compuesto del Ejemplo 48 como se muestra en la Tabla 3 más abajo, se sintetizó según el Ejemplo 47 usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 3]

Tabla 3

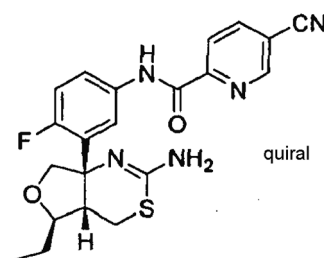
Ejemplo 48	Estructura química 	ESI-MS; m/z 411 [M ⁺ +H].
------------	---	--------------------------------------

Ejemplo 49

Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

5

[Fórmula 142]



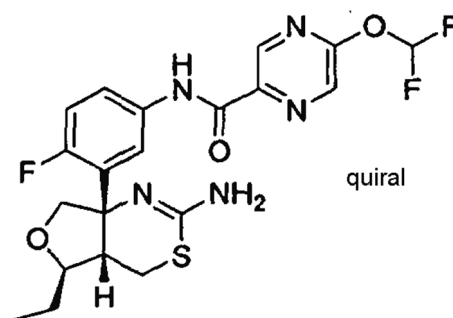
El compuesto del título (28,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(10) (30,0 mg) y del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2) (22,5 mg) según el método del Ejemplo 14.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,04-1,07 (m, 3H), 1,65-1,72 (m, 2H), 2,68-2,77 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,54-4,57 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,85 (a, 1H).

Ejemplo 50

15 Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 143]



El compuesto del título (22,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(10) (28,0 mg) y del ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(2) (20,2 mg) según el método del Ejemplo 14. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,04-1,07 (m, 3H), 1,67-1,70 (m, 2H), 2,70-2,76 (m, 2H), 3,08-3,11 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,17-4,20 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,51 (t, J = 72 Hz, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,48 (a, 1H).

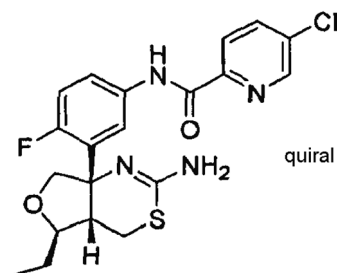
20

Ejemplo 51

Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

25

[Fórmula 144]



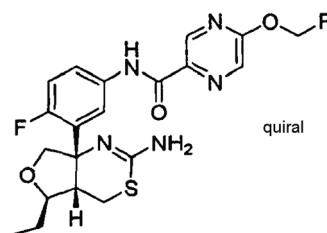
El compuesto del título (26,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(10) (28,0 mg) y del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (23,2 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,65-1,72 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,56-8,56 (m, 1H), 9,83 (a, 1H).

Ejemplo 52

Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 145]

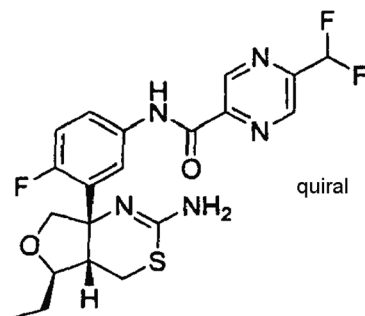


El compuesto del título (23,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(10) (30,0 mg) y del ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 15-(2) (18,8 mg) según el método del Ejemplo 14. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,04-1,07 (m, 3H), 1,65-1,70 (m, 2H), 2,71-2,76 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 1H), 6,15 (d, J = 51 Hz, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,96-7,97 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,50 (a, 1H).

Ejemplo 53

Síntesis de N-3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 146]

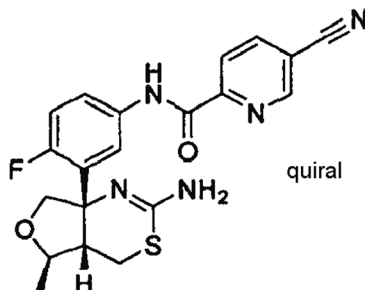


El compuesto del título (30,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 21-(10) (28,0 mg) y del ácido 5-difluorometilpirazin-2-carboxílico preparado en el Ejemplo de Preparación 17-(5) (18,5 mg) según el método del Ejemplo 14. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,04-1,08 (m, 3H), 1,66-1,73 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 1H), 4,55-4,57 (m, 1H), 6,80 (t, J = 55 Hz, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,65 (a, 1H).

Ejemplo 54

Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 147]



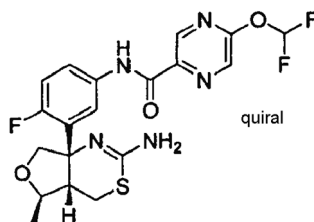
- 5 El compuesto del título (18,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (30,0 mg) y del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2) (23,3 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,57-2,58 (m, 1H), 2,73-2,76 (m, 1H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,52-7,53 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,85 (a, 1H).

10 Ejemplo 55

Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 148]



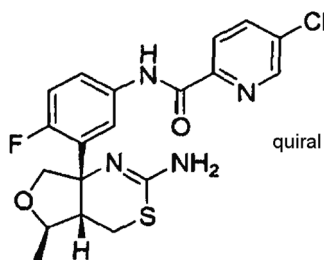
- 15 El compuesto del título (22,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (30,0 mg) y del ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(2) (22,5 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,56-2,60 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,51 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,47 (a, 1H).

20 Ejemplo 56

Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 149]



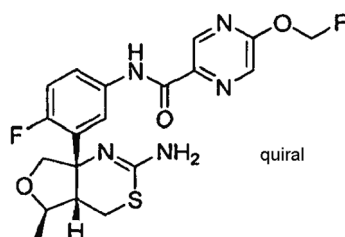
- 25 El compuesto del título (17,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (28,0 mg) y del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (23,2 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,57-2,61 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,88-7,98 (m, 2H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,82 (a, 1H).

Ejemplo 57

- 5 Síntesis de N-[3-(4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 150]

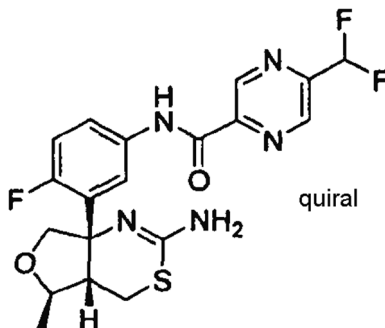


- 10 El compuesto del título (22,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (28,0 mg) y del ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 15-(2) (19,0 mg) según el método del Ejemplo 14. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,59-2,61 (m, 1H), 2,73-2,77 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 4,35-4,37 (m, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 6,08-6,22 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,50 (a, 1H).

Ejemplo 58

- 15 Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 151]



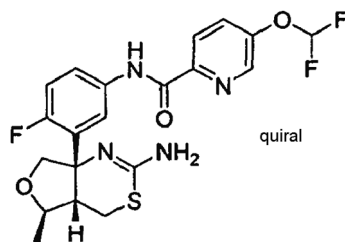
- 20 El compuesto del título (21,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (25,0 mg) y del ácido 5-difluorometilpirazin-2-carboxílico preparado en el Ejemplo de Preparación 17-(5) (17,0 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,57-2,61 (m, 1H), 2,73-2,77 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 6,66-6,93 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,64 (a, 1H).

Ejemplo 59

- 25 Síntesis de N-[3-(4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida

[Fórmula 152]



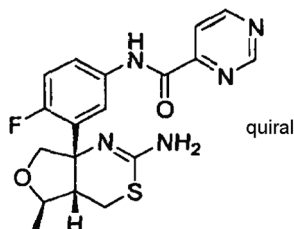
El compuesto del título (28,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (30,0 mg) y del ácido 5-difluorometoxipiridin-2-carboxílico (22,3 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,58-2,61 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,82-3,84 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 6,65 (t, J = 72 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,65-7,67 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,31-8,33 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,83 (a, 1H).

Ejemplo 60

Síntesis de N-[3-(4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-pirimidin-4-carboxamida

[Fórmula 153]



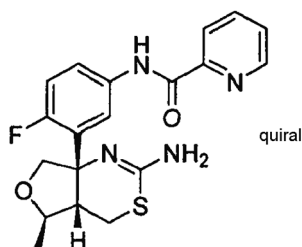
El compuesto del título (16,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (20,0 mg) y del ácido pirimidin-4-carboxílico (15,0 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,59-2,61 (m, 1H), 2,73-2,77 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 9,04-9,05 (m, 1H), 9,32-9,32 (m, 1H), 9,87 (a, 1H).

Ejemplo 61

Síntesis de N-[3-(4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-piridin-2-carboxamida

[Fórmula 154]



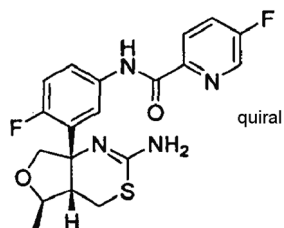
El compuesto del título (18,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (20,0 mg) y del ácido picolínico (12,9 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,72-2,77 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,60-4,62 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,89-8,01 (m, 2H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,62-8,63 (m, 1H)

Ejemplo 62

Síntesis de N-[3-(4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 155]



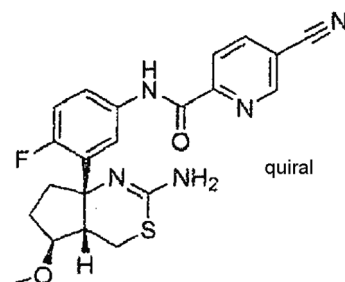
El compuesto del título (13,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(11) (20,0 mg) y del ácido 5-fluoropiridin-2-carboxílico (15,0 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37-1,39 (m, 3H), 2,59-2,61 (m, 1H), 2,72-2,77 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,49-7,62 (m, 2H), 7,95-7,97 (m, 1H), 8,31-8,47 (m, 2H), 9,80 (a, 1H).

Ejemplo 63

Síntesis de N-[3-((4aS*,5S*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 156]



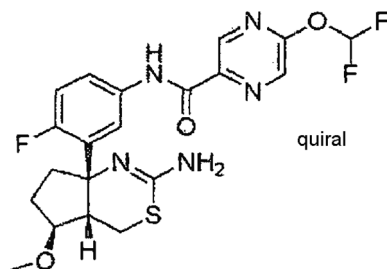
El compuesto del título (7,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(15) (20,0 mg) y del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2) (15,0 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,84-2,09 (m, 3H), 2,73-2,85 (m, 2H), 2,96-2,97 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,01-4,06 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,19-8,20 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,82 (a, 1H).

Ejemplo 64

Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 157]

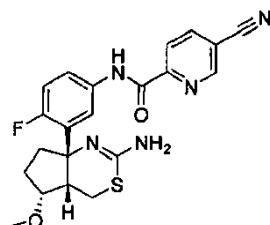


El compuesto del título (10,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(15) (18,0 mg) y del ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(2) (13,0 mg) según el método del Ejemplo 14. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,85-2,06 (m, 3H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,96-2,97 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,02-4,04 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,51 (t, J = 72 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,45 (a, 1H).

Ejemplo 65

Síntesis de N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 158]



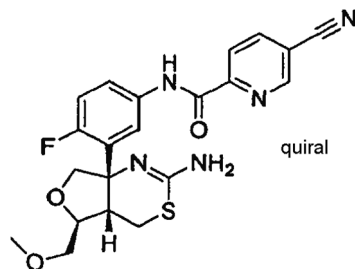
El compuesto del título (11,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 23-(14) (20,0 mg) y del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2) (15,0 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,77-2,26 (m, 3H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,94-3,96 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,67-7,68 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,84 (a, 1H).

Ejemplo 66

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-metoximetil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 159]



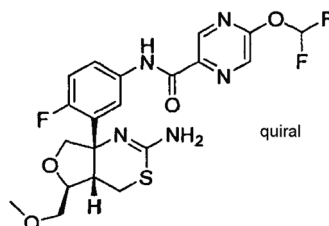
El siguiente compuesto se sintetizó según el Ejemplo 14, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(11) y el ácido carboxílico correspondiente.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,83-2,86 (m, 1H), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,86-3,88 (m, 1H), 4,44-4,48 (m, 1H), 4,55-4,57 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,86 (a, 1H).

Ejemplo 67

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-metoximetil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxi-pirazin-2-carboxamida

[Fórmula 160]



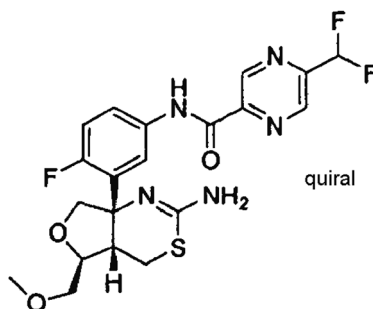
El siguiente compuesto se sintetizó según el Ejemplo 14, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(11) y el ácido carboxílico correspondiente.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,82-2,85 (m, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,53-3,56 (m, 1H), 3,64-3,66 (m, 1H), 3,85-3,87 (m, 1H), 4,45-4,46 (m, 1H), 4,54-4,57 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,51 (t, J = 72 Hz, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,49 (a, 1H).

Ejemplo 68

- 5 Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-metoximetil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 161]



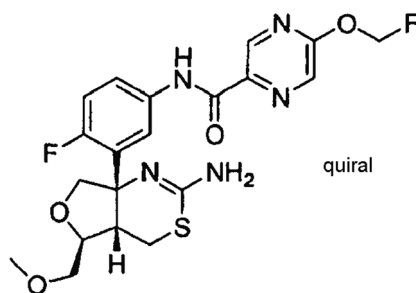
El siguiente compuesto se sintetizó según el Ejemplo 14, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(11) y el ácido carboxílico correspondiente.

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,82-2,86 (m, 1H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,54-3,57 (m, 1H), 3,65-3,67 (m, 1H), 3,85-3,87 (m, 1H), 4,44-4,48 (m, 1H), 4,55-4,57 (m, 1H), 6,80 (t, J = 55 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,55-7,56 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,65 (a, 1H).

Ejemplo 69

- 15 Síntesis de N-[3-(4aS,5S,7aS)-2-amino-5-metoximetil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 162]



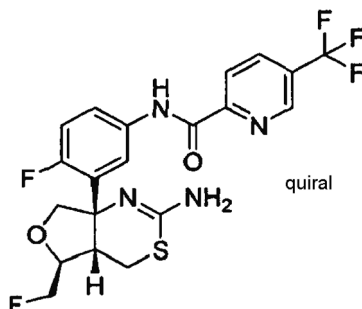
El siguiente compuesto se sintetizó según el Ejemplo 14, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 24-(11) y el ácido carboxílico correspondiente.

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,83-2,86 (m, 1H), 2,97-2,99 (m, 1H), 3,10-3,43 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 1H), 3,64-3,67 (m, 1H), 3,86-3,89 (m, 1H), 4,45-4,47 (m, 1H), 4,54-4,57 (m, 1H), 6,09-6,22 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,52 (a, 1H).

Ejemplo 70

- 25 Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida

[Fórmula 163]



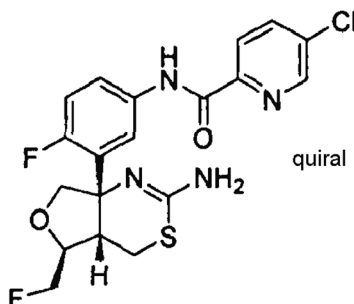
El compuesto del título (29,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (25,0 mg) y del ácido 5-trifluorometilpiridin-2-carboxílico (17,9 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,79-2,83 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 2H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,51-4,66 (m, 4H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 8,16-8,18 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 71

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 164]



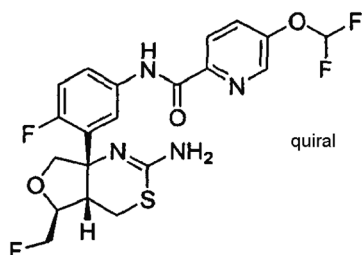
El compuesto del título (16,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (25,0 mg) y del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (14,8 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,79-2,83 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 2H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,51-4,66 (m, 4H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,87-8,00 (m, 2H), 8,23-8,25 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 9,83 (a, 1H).

Ejemplo 72

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida

[Fórmula 165]



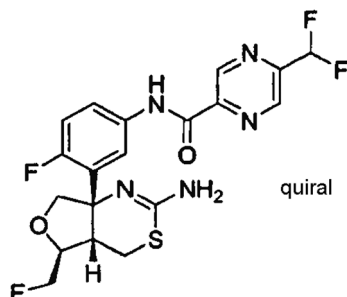
El compuesto del título (27,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (25,0 mg) y del ácido 5-difluorometoxipiridin-2-carboxílico (17,8 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,79-2,83 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 2H), 3,88-3,91 (m, 1H), 4,51-4,66 (m, 4H), 6,65 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,47-8,48 (m, 1H), 9,84 (a, 1H).

Ejemplo 73

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 166]



5

El compuesto del título (16,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (25,0 mg) y del ácido 5-difluorometilpirazin-2-carboxílico preparado en el Ejemplo de Preparación 17-(5) (16,3 mg) según el método del Ejemplo 14.

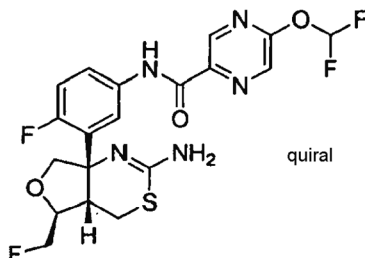
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,80-2,84 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,51-4,66 (m, 4H), 6,80 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,66 (a, 1H).

10

Ejemplo 74

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 167]



15 El compuesto del título (26,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (25,0 mg) y del ácido 5-difluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 14-(2) (17,9 mg) según el método del Ejemplo 14.

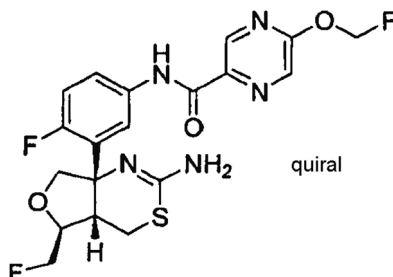
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,79-2,83 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,51-4,65 (m, 4H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,52 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,49 (a, 1H).

20

Ejemplo 75

Síntesis de N-[3-((4aS,5,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 168]



25

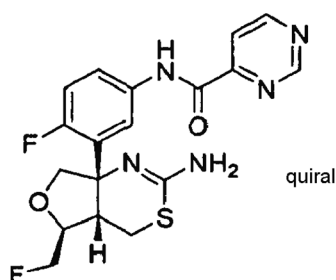
El compuesto del título (28,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (25,0 mg) y del ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 15-(2) (16,2 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,80-2,84 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 1H), 4,50-4,66 (m, 4H), 6,09-6,10 (m, 1H), 6,22-6,23 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,51 (a, 1H).

Ejemplo 76

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-pirimidin-4-carboxamida

[Fórmula 169]



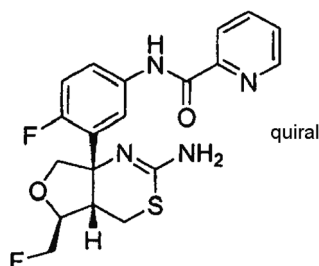
El compuesto del título (15,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (20,0 mg) y del ácido pirimidin-4-carboxílico (12,4 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,79-2,83 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,87-3,90 (m, 1H), 4,52-4,66 (m, 4H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 9,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,88 (a, 1H).

Ejemplo 77

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-piridin-2-carboxamida

[Fórmula 170]



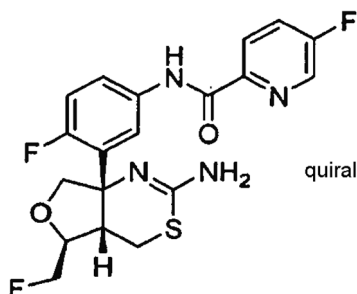
El compuesto del título (18,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (20,0 mg) y del ácido picolínico (12,9 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,79-2,83 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,90-3,92 (m, 1H), 4,51-4,66 (m, 4H), 7,07-7,20 (m, 2H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,90-8,01 (m, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,63-8,65 (m, 1H).

Ejemplo 78

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 171]



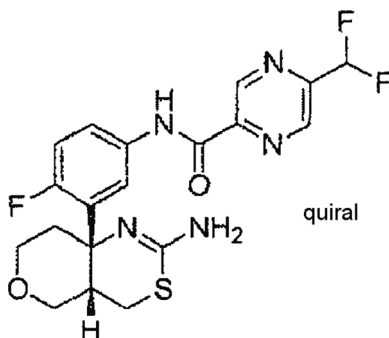
El compuesto del título (13,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(13) (20,0 mg) y del ácido picolínico (15,0 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,78-2,82 (m, 1H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,88-3,90 (m, 1H), 4,51-4,67 (m, 4H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,31-8,45 (m, 2H).

Ejemplo 79

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

[Fórmula 172]



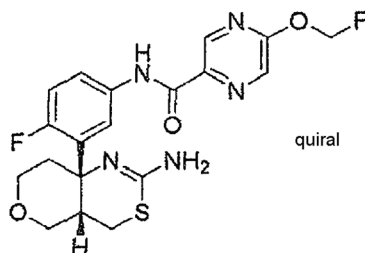
El compuesto del título (29,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8 (30,0 mg) y del ácido 5-difluorometilpirazin-2-carboxílico preparado en el Ejemplo de Preparación 17-(5) (22,3 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,70-1,73 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,70-3,91 (m, 4H), 4,59 (a, 1H), 6,79 (t, J = 54 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,59 (a, 1H).

Ejemplo 80

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

[Fórmula 173]



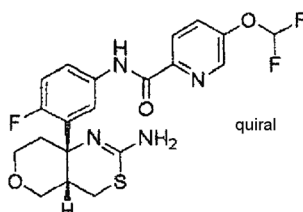
El compuesto del título (24,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8 (30,0 mg) y del ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 15-(2) (20,3 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,68-1,71 (m, 1H), 2,57-2,69 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 2H), 3,70-3,91 (m, 4H), 6,08-6,21 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,89-7,93 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,45 (a, 1H).

Ejemplo 81

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

[Fórmula 174]



El compuesto del título (31,0 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8 (30,0 mg) y del ácido 5-difluorometoxipiridin-2-carboxílico (21,5 mg) según el método del Ejemplo 14.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69-1,72 (m, 1H), 2,56-2,71 (m, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,70-3,91 (m, 4H), 6,65 (t, J = 72 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,89-7,93 (m, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,43-8,43 (m, 1H), 9,77 (a, 1H).

Ejemplos 82 a 86

15 Los compuestos de los Ejemplos 82 a 86 como se muestran en la Tabla 4 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 47.

[Tabla 4]

Tabla 4

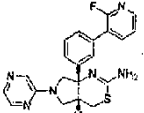
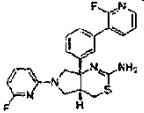
Ejemplo 82	Estructura química	ESI-MS m/z 433 [M ⁺ +H]
Ejemplo 83	Estructura química	ESI-MS m/z 371 [M ⁺ +H]
Ejemplo 84	Estructura química	ESI-MS m/z 397 [M ⁺ +H]
Ejemplo 85	Estructura química	ESI-MS m/z 469 [M ⁺ +H]
Ejemplo 86	Estructura química	ESI-MS m/z 434 [M ⁺ +H]

Ejemplos 87 a 88

Los compuestos de los Ejemplos 87 a 88 como se muestran en la Tabla 5 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 37.

5 [Tabla 5]

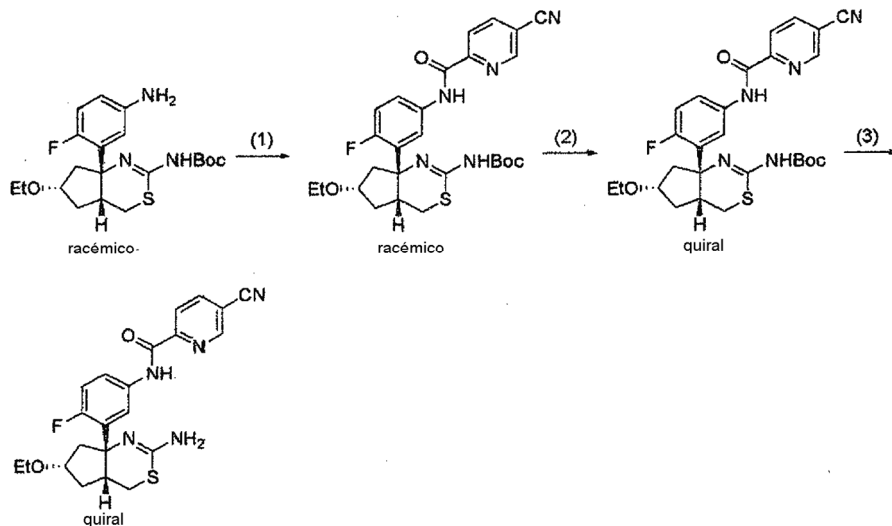
Tabla 5

Ejemplo 87	Estructura química 	ESI-MS m/z 407 [M ⁺ +H]
Ejemplo 88	Estructura química 	ESI-MS m/z 424 [M ⁺ +H]

Ejemplo 89

10 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-etoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 175]



(1) Síntesis de ((4aR*,6S*,7aS*)-7a-{5-[(5-cianopiridin-2-carbonil)amino]-2-fluorofenil}-6-etoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)carbamato de terc-butilo

15 Se añadió PyBOP (205 mg) a una disolución de (±)-[(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-etoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo (52 mg), el compuesto del Ejemplo de Preparación 26-(2) (27,3 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml) en diclorometano (5,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (45 mg).

ESI-MS; m/z 540 [M⁺+H].

(2) Síntesis de (-)-((4aR*,6S*,7aS*)-7a-{5-[(5-cianopiridin-2-carbonil)amino]-2-fluorofenil}-6-etoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)carbamato de terc-butilo

El éster terc-butílico obtenido en (1) (45 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ IB fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 10 ml/min.). Se recogieron los componentes que tienen un tiempo de retención de 21 a 28 minutos, para obtener el isómero (-) del título (17 mg).

rotación óptica (-)

ESI-MS; m/z 540 [M⁺+H].

(3) Síntesis de (+)-N-[3((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-etoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una disolución del (-)-carbamato de terc-butilo obtenido en (2) (17 mg) en diclorometano (1,0 ml), y la disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (12 mg).

rotación óptica (+)

ESI-MS m/z 440 [M⁺+H]

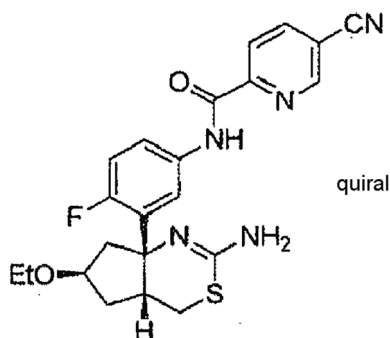
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,95-2,25 (m, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 4,4, 13,2 Hz, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,51 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,20-4,35 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,86-8,92 (m, 1H), 9,82 (s, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 90 a 103 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 19, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios de anilina correspondientes en los Ejemplos de Preparación.

Ejemplo 90

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-etoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 176]



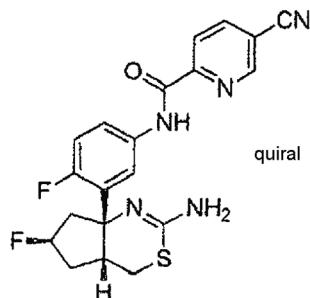
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,63 (dd, J = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,10-3,23 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,88-7,98 (m, 1H), 8,19 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,84-8,94 (m, 1H), 9,82 (s, 1H).

ESI-MS m/z 440 [M⁺+H]

Ejemplo 91

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-fluoro-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 177]



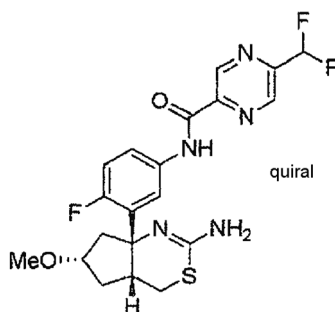
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,95-2,60 (m, 3H), 2,75-3,10 (m, 3H), 3,15-3,28 (m, 1H), 5,15-5,38 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,8, 12,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,86-7,96 (m, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,86-8,92 (m, 1H), 9,83 (s, 1H).

5 ESI-MS m/z 414 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Ejemplo 92

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 178]



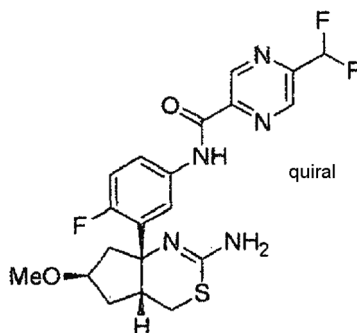
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,00-2,14 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,78 (dd, $J = 4,0, 13,2$ Hz, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,08-4,24 (m, 1H), 6,79 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H), 7,00-7,13 (m, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

ESI-MS m/z 452 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Ejemplo 93

15 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 179]



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,85-1,94 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 2H), 2,63 (dd, $J = 6,8, 12,8$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Hz, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 1H), 6,79 (t, $J =$

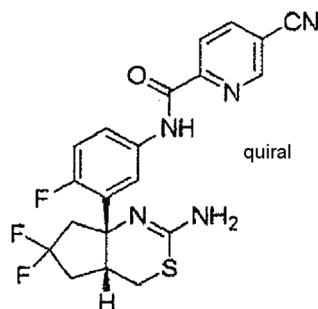
54,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,90 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,62 (s, 1H).

ESI-MS m/z 452 [M⁺+H]

Ejemplo 94

- 5 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-6,6-difluoro-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 180]



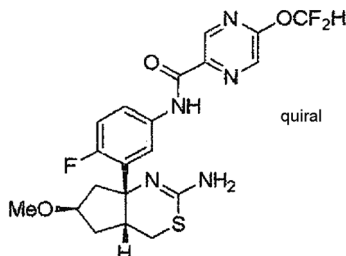
- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,26-2,44 (m, 1H), 2,46-2,70 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,00 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,10-3,28 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,8, 11,6 Hz, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H).

ESI-MS m/z 432 [M⁺+H]

Ejemplo 95

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 181]



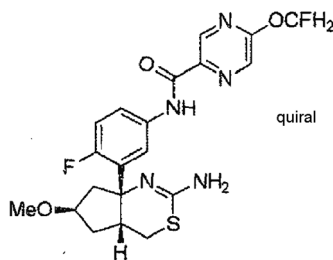
- 15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,80-1,95 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 6,8, 12,8 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,85-4,00 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,4, 7,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 71,2 Hz, 1H), 7,84-7,94 (m, 1H), 8,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H).

- 20 ESI-MS m/z 468 [M⁺+H]

Ejemplo 96

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 182]



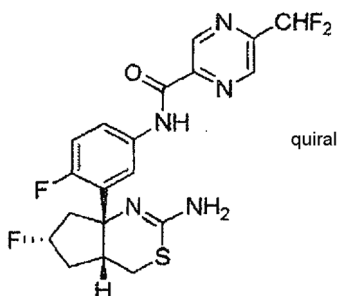
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,84-1,94 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 1H), 6,05-6,25 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H).

ESI-MS m/z 450 [M⁺+H]

Ejemplo 97

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-fluoro-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 183]



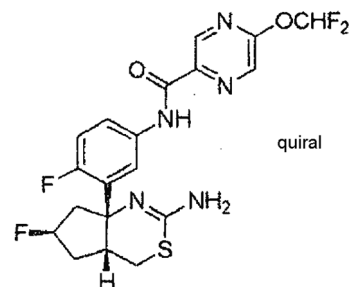
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,20-2,50 (m, 3H), 2,73-3,05 (m, 4H), 5,25-5,50 (m, 1H), 6,80 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 7,00-7,10 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,90-8,02 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

ESI-MS m/z 440 [M⁺+H]

Ejemplo 98

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-fluoro-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida

[Fórmula 184]



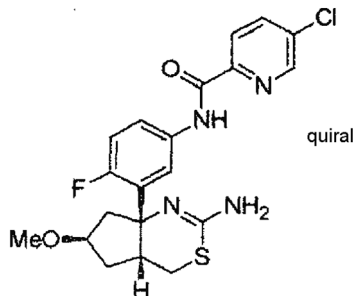
H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,00-2,20 (m, 1H), 2,25-2,60 (m, 2H), 2,70-3,10 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 1H), 5,10-5,35 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H).

ESI-MS m/z 456 [M⁺+H]

Ejemplo 99

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 185]



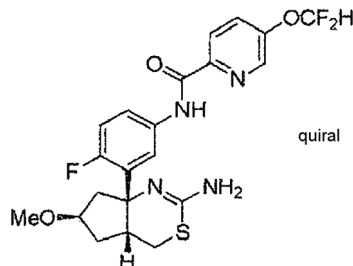
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,84-1,94 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H).

ESI-MS m/z 435 [M⁺+H]

Ejemplo 100

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida

[Fórmula 186]



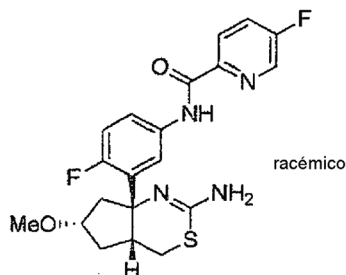
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,84-1,96 (m, 1H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 6,8, 12,8 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 1H), 6,64 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H).

ESI-MS m/z 467 [M⁺+H]

Ejemplo 101

Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 187]



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,98-2,14 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,08-4,24 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,4, 7,2 Hz,

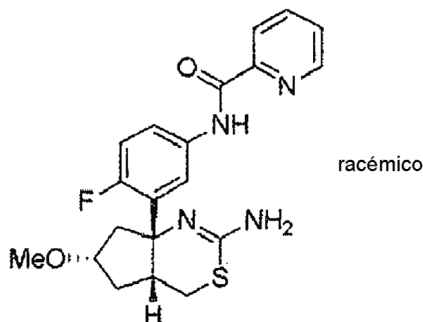
1H), 7,60 (dt, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,90-8,02 (m, 1H), 8,33 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H).

ESI-MS m/z 419 [M⁺+H]

Ejemplo 102

- 5 Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-piridin-2-carboxamida

[Fórmula 188]



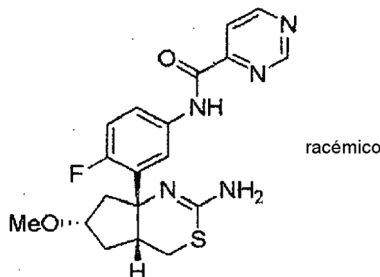
- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,96-2,12 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,08-4,24 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 7,95-8,05 (m, 1H), 8,25-8,35 (m, 1H), 8,60-8,70 (m, 1H), 9,99 (s, 1H).

ESI-MS m/z 401 [M⁺+H]

Ejemplo 103

- 15 Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-pirimidin-4-carboxamida

[Fórmula 189]



- 20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,00-2,14 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,10-4,24 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,90-8,00 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,85 (s, 1H).

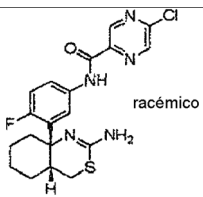
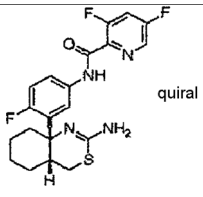
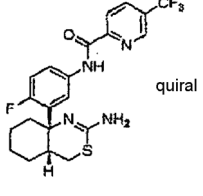
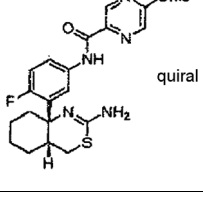
ESI-MS m/z 402 [M⁺+H]

Ejemplos 104 a 107

Los compuestos de los Ejemplos 104 a 107 como se muestran en la Tabla 6 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 19, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios de anilina correspondientes en los Ejemplos de Preparación.

- 25 [Tabla 6]

Tabla 6

Ejemplo 104	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropirazin-2-carboxamida
	 racémico	ESI-MS m/z 420 [M ⁺ +H]
Ejemplo 105	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida
	 quiral	ESI-MS m/z 421 [M ⁺ +H]
Ejemplo 106	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida
	 quiral	ESI-MS m/z 453 [M ⁺ +H]
Ejemplo 107	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-metoxipirazin-2-carboxamida
	 quiral	ESI-MS m/z 416 [M ⁺ +H]

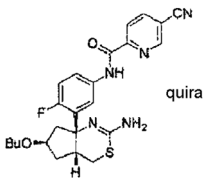
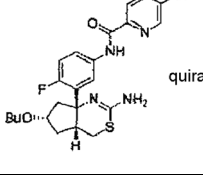
Ejemplos 108 a 110

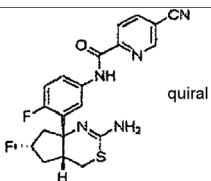
Los compuestos de los Ejemplos 108 a 110 como se muestran en la Tabla 7 se sintetizaron según el Ejemplo 19 u 89, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los compuestos de anilina correspondientes en los Ejemplos de Preparación.

5

[Tabla 7]

Tabla 7

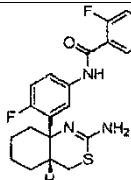
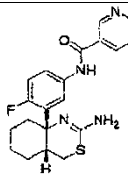
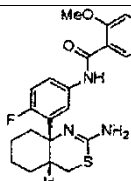
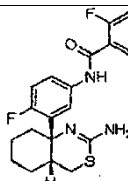
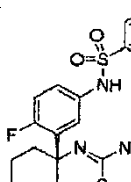
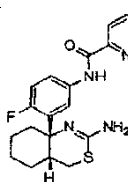
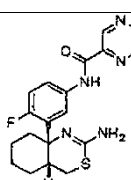
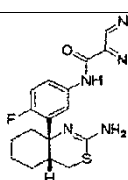
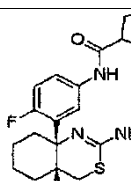
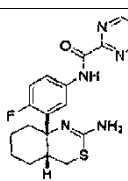
Ejemplo 108	Estructura química	Nombre de compuesto: (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-butoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida
	 quiral	ESI-MS m/z 468 [M ⁺ +H]
Ejemplo 109	Estructura química	Nombre de compuesto: (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-butoxi-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida
	 quiral	ESI-MS m/z 468 [M ⁺ +H]

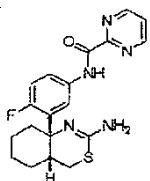
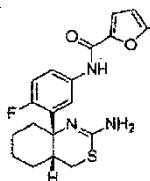
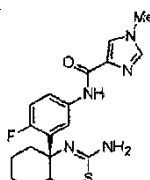
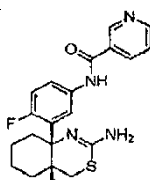
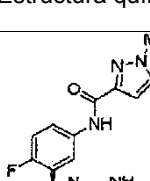
Ejemplo 110	Estructura química	Nombre de compuesto: (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-fluoro-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 414 [M ⁺ +H]

Ejemplos 111 a 125

Los compuestos de los Ejemplos 111 a 125 como se muestran en la Tabla 8 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 1 o 19, usando los ácidos carboxílicos o cloruros de sulfonilo correspondientes y el compuesto de los Ejemplos de preparación 1-(8). [Tabla 8]

Tabla 8

Ejemplo 111	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 436	Ejemplo 112	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 419
							
Ejemplo 113	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 448	Ejemplo 114	Estructura química	ESI-MS [M ⁺]	m/z 403
							
Ejemplo 115	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 421	Ejemplo 116	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 420
							
Ejemplo 117	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 400	Ejemplo 118	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 429
							
Ejemplo 119	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 378	Ejemplo 120	Estructura química	ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 466
							

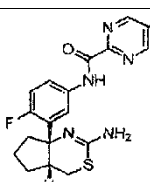
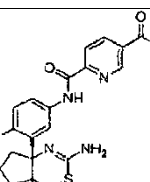
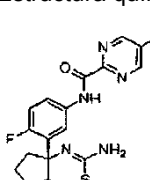
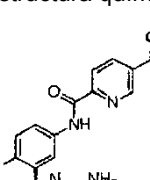
Ejemplo 121		ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 386	Ejemplo 122		ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 454
Ejemplo 123		ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 388	Ejemplo 124		ESI-MS [M ⁺ +]	m/z 453
Ejemplo 125		ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 388				

Ejemplo 126 a 129

Los compuestos de los Ejemplos 126 a 129 como se muestran en la Tabla 9 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 1 o 19, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y el compuesto de los Ejemplos de preparación 3-(8).

[Tabla 9]

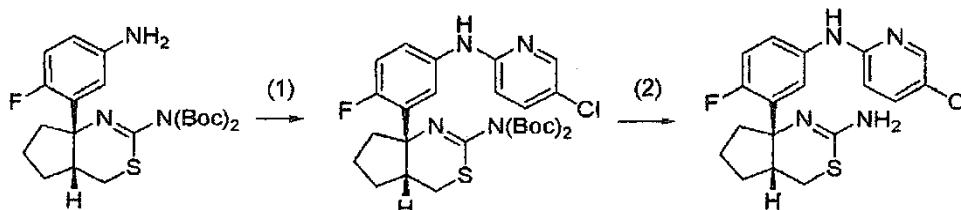
Tabla 9

Ejemplo 126		ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 397	Ejemplo 127		ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 428
Ejemplo 128		ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 444	Ejemplo 129		ESI-MS [M ⁺ +H]	m/z 414

Ejemplo 130

10 Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-{5-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-fluorofenil}-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

[Fórmula 190]



(1) Síntesis de [(4aR*,7aS*)-7a-{5-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-fluorofenil}-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de (±)-di-terc-butilo

- 5 Se añadieron 2-bromo-5-cloropiridina (10 mg), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (4,86 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,38 mg) y terc-butoxisodio (6,5 mg) a una disolución de [(4aR*,7aS*)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de (±)-di-terc-butilo (29,1 mg) en tolueno (10 ml). La mezcla se calentó con agitación en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante cinco horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (60 mg) se obtuvo mediante eliminación del agente de secado y concentración a presión reducida.

ESI-MS; m/z 577 [M⁺].

- 15 (2) (±)-(4aR*,7aS*)-7a-{5-[(5-Cloropiridin-2-il)amino]-2-fluorofenil}-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

Se añadió TFA (0,5 ml) a una disolución del condensado obtenido en la etapa anterior (60 mg) en diclorometano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución de la reacción se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (2,4 mg).

ESI-MS; m/z 377 [M⁺+H].

Ejemplo 131

- 25 El compuesto del Ejemplo 131 como se muestra en la Tabla 10 más abajo, se obtuvo según el método del Ejemplo 130.

[Tabla 10]

Tabla 10

Ejemplo 131	Estructura química	ESI-MS m/z 421 [M ⁺]

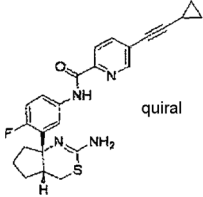
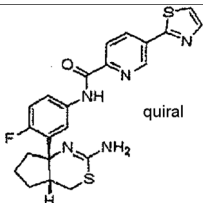
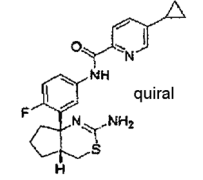
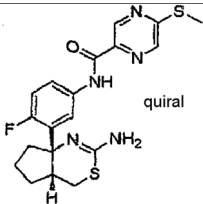
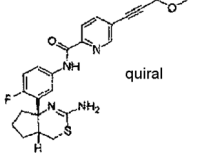
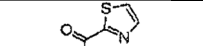
Ejemplos 132 a 142

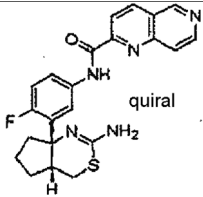
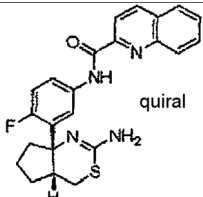
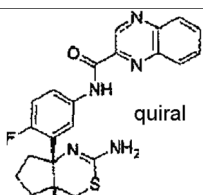
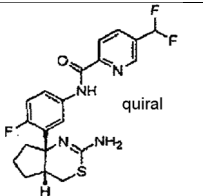
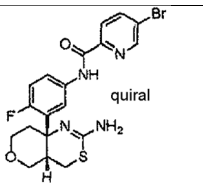
Los compuestos de los Ejemplos 132 a 142 como se muestran en la Tabla 11 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8).

[Tabla 11]

5

Tabla 11

Ejemplo 132	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-ciclopropiletinil-piridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 435 [M ⁺ +H]
Ejemplo 133	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-tiazol-2-il-piridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 454 [M ⁺ +H]
Ejemplo 134	Estructura química	ESI-MS m/z 411 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 135	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-metilsulfanil-pirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 418 [M ⁺ +H]
Ejemplo 136	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-(3-metoxipropin-1-il)-piridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 439 [M ⁺ +H]
Ejemplo 137	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-tiazol-2-carboxamida</u>
		

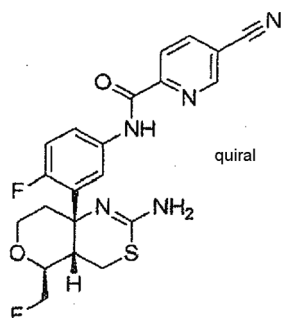
		ESI-MS m/z 377 [M ⁺ +H]
Ejemplo 138	Estructura química	ESI-MS m/z 422 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 139	Estructura química	ESI-MS m/z 421 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 140	Estructura química	ESI-MS m/z 422 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 141	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpiridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 421 [M ⁺ +H]
Ejemplo 142	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS m/z 467 [M ⁺ +H]

Los compuestos de los Ejemplos 143 a 148 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 44-(16).

Ejemplo 143

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

[Fórmula 191]



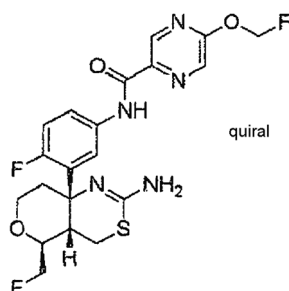
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,64-1,72 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 1H), 3,76-4,02 (m, 3H), 4,64 (dd, J = 48,0, 3,8 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 8,41-8,45 (m, 1H), 8,88-8,92 (m, 1H), 9,82 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 444 [M⁺+H]

Ejemplo 144

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

[Fórmula 192]



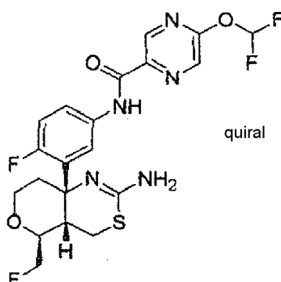
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,66-1,72 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,77-4,02 (m, 3H), 4,64 (d a, J = 47,6 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 51,2 Hz, 2H), 7,05-7,16 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,84-7,93 (m, 1H), 8,29 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,47 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 468 [M⁺+H]

Ejemplo 145

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

[Fórmula 193]



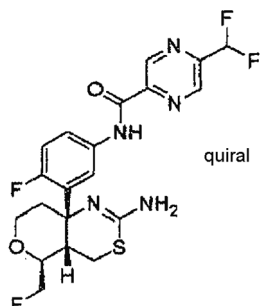
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,63-1,73 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,77-4,03 (m, 3H), 4,64 (dd, J = 47,6, 3,5 Hz, 2H), 7,06-7,15 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,51 (t, J = 71,4 Hz, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 9,05-9,10 (m, 1H), 9,45 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 486 [M⁺+H]

Ejemplo 146

Síntesis de N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida

[Fórmula 194]



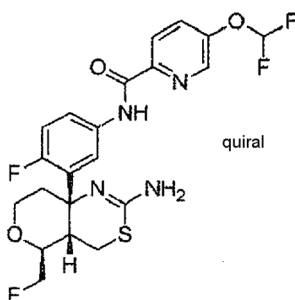
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,63-1,74 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 3H), 4,64 (dd, $J = 48,0, 2,8$ Hz, 2H), 6,80 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H), 7,07-7,17 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,62 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]$

Ejemplo 147

- 10 Síntesis de N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida

[Fórmula 195]



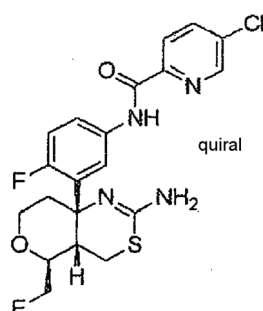
- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,63-1,72 (m, 1H), 2,67-2,81 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 3,76-4,02 (m, 3H), 4,64 (d, $J = 48,0$ Hz, 2H), 6,65 (t, $J = 72,0$ Hz, 1H), 7,03-7,15 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,84-7,95 (m, 1H), 8,27-8,36 (m, 1H), 8,42-8,50 (m, 1H), 9,80 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 485 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Ejemplo 148

Síntesis de N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 196]



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,63-1,72 (m, 1H), 2,67-2,80 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,77-4,01 (m, 3H), 4,64 (dd, $J = 47,6, 2,8$ Hz, 2H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 8,22-8,28 (m, 1H), 8,55-8,60 (m, 1H), 9,80 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 453 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

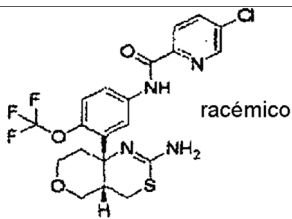
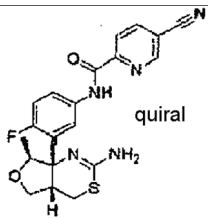
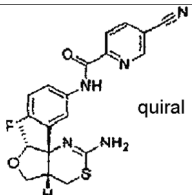
5 Ejemplos 149 a 151

Los compuestos de los Ejemplos 149 a 151 como se muestran en la Tabla 12 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios de anilina correspondientes en los Ejemplos de Preparación.

[Tabla 12]

10

Tabla 12

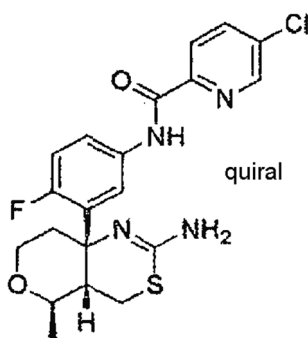
Ejemplo 149	Estructura química	ESI-MS m/z 487 $[\text{M}^+ + \text{H}]$
		
Ejemplo 150	Estructura química	ESI-MS m/z 412 $[\text{M}^+ + \text{H}]$
		
Ejemplo 151	Estructura química	ESI-MS m/z 412 $[\text{M}^+ + \text{H}]$
		

Los compuestos de los Ejemplos 152 a 157 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 48-(13).

Ejemplo 152

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

[Fórmula 197]



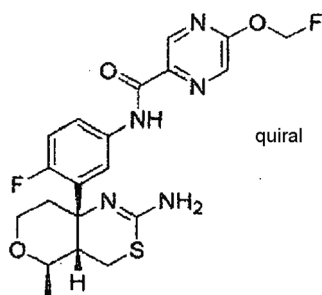
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,64-2,82 (m, 3H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,92-3,97 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,87-7,96 (m, 2H), 8,22-8,26 (m, 1H), 8,57-8,60 (m, 1H), 9,84 (s a, 1H).

5 ESI-MS m/z 435 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Ejemplo 153

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

[Fórmula 198]



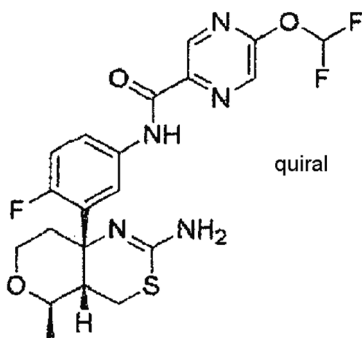
10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,75-1,84 (m, 1H), 2,62-2,80 (m, 3H), 2,89-2,97 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,89-3,97 (m, 1H), 6,06-6,12 (m, 1H), 6,19-6,25 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,30 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,50 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 450 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Ejemplo 154

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

[Fórmula 199]



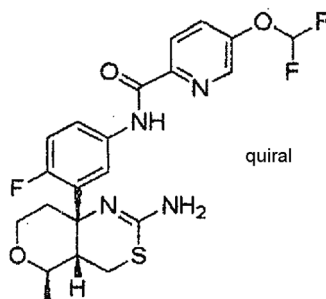
20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,68-1,77 (m, 1H), 2,59-2,77 (m, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,73-3,86 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 71,4$ Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 8,35 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,47 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 468 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Ejemplo 155

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

[Fórmula 200]



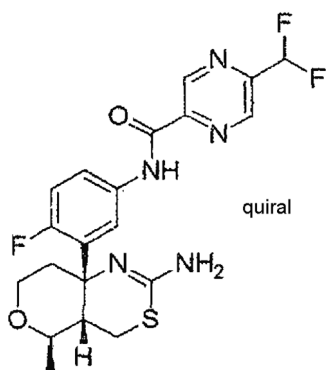
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,74-1,83 (m, 1H), 2,62-2,79 (m, 3H), 2,89-2,97 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 2H), 3,88-3,96 (m, 1H), 6,65 (t, $J = 72,0$ Hz, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 8,30-8,34 (m, 1H), 8,46-8,50 (m, 1H), 9,82 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 467 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

Ejemplo 156

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

[Fórmula 201]



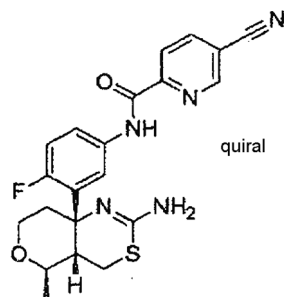
- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,72-1,81 (m, 1H), 2,62-2,79 (m, 3H), 2,88-2,95 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 2H), 3,89-3,96 (m, 1H), 6,79 (t, $J = 54,4$ Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,92-8,95 (m, 1H), 9,51-9,54 (m, 1H), 9,64 (s a, 1H).

ESI-MS m/z 452 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

Ejemplo 157

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

[Fórmula 202]



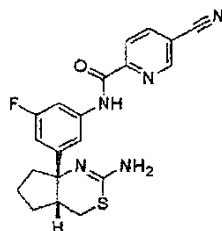
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,62-1,69 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 1H), 3,73-3,86 (m, 2H), 3,86-3,93 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 9,81 (s, 1H).

5 ESI-MS m/z 426 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

Ejemplo 158

Síntesis de $(\pm)$ -N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-5-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 203]



10

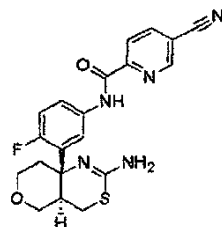
El compuesto del título (52 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Preparación 13 (49,3 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 55-(11) (85 mg) según el método del Ejemplo 14.

ESI-MS; m/z 396 $[\text{M}^{++} + \text{H}]$.

15 Ejemplo 159

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

[Fórmula 204]



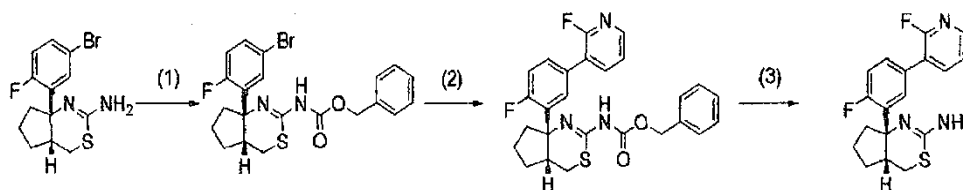
20 El compuesto del título (15 mg) se obtuvo a partir del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (12,9 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 56-(16) (23 mg) según el método del Ejemplo 14.

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

Ejemplo 160

25 Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 205]



(1) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de bencilo

Se añadió cloroformiato de bencilo (1,16 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 54-(4) (2,24 g) en 1,4-dioxano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (60 ml/60 ml). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres 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 lavó de nuevo 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 gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,35 g).

ESI-MS; m/z 463 $[M^+ + H]$.

(2) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aR*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de bencilo

Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso 1 M (432 μ l), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (67,1 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25,1 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 160-(1) (200 mg) en tolueno (4 ml)/etanol (2 ml), y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción. La capa orgánica se separó, 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 un producto purificado bruto que contiene el compuesto del título (156 mg).

ESI-MS; m/z 480 $[M^+ + H]$.

(3) Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

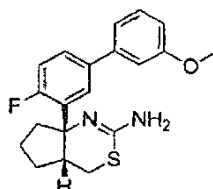
Se añadió yodotrimetilsilano (116 μ l) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 160-(2) (78 mg) en cloroformo (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió de nuevo yodotrimetilsilano (116 μ l) a la disolución de la reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se hizo básica con hidróxido de sodio 5 N, y se añadió cloroformo. La capa orgánica se separó, y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, 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 (11 mg).

ESI-MS; m/z 346 $[M^+ + H]$.

Ejemplo 161

Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-(4-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 206]



Síntesis de $(\pm)$ -(4aR*,7aS*)-7a-(4-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

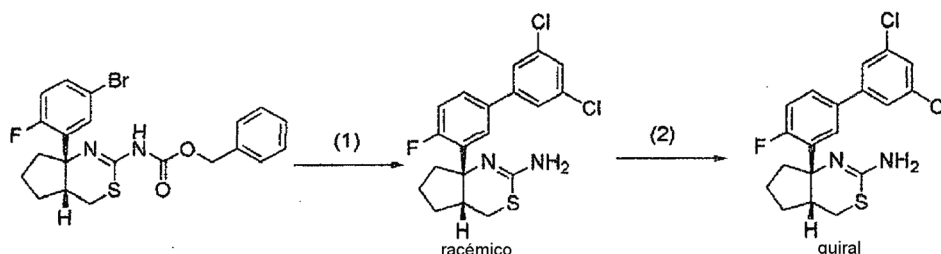
El compuesto del título (1,3 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 160-(1) (100 mg) según el Ejemplo 160, usando el ácido borónico correspondiente.

ESI-MS; m/z 357 $[M^+ + H]$.

Ejemplo 162

Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-(3',5'-dicloro-4-fluorobifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 207]



- 5 (1) Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-(3',5'-dicloro-4-fluorobifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso 1 M (486 μ l), ácido 3,5-diclorofenilborónico (80,4 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,8 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 160-(1) (120 mg) en DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante ocho horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de sodio acuoso saturado y acetato de etilo a la disolución de la reacción. La capa orgánica se separó, 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 un producto purificado bruto que contiene el compuesto del título (69 mg).

ESI-MS; m/z 395 [M⁺ + H].

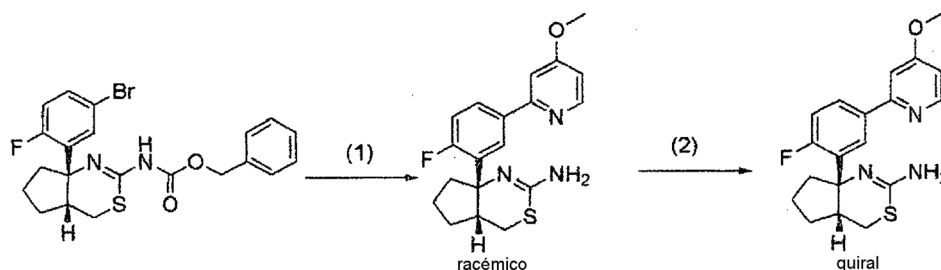
- 15 (2) Síntesis de (+)-(4aR*,7aS*)-7a-(3',5'-dicloro-4-fluorobifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto obtenido en el Ejemplo 162-(1) (69 g) se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo (0,5 ml) y heptano (3 ml). El sólido resultante se diluyó con 8 ml de etanol, y el compuesto se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ IA fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 7:3, caudal: 5 ml/min.). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 24 a 28 minutos, para obtener el compuesto del título (11 mg).

ESI-MS; m/z 395 [M⁺ + H].**Ejemplo 163**

Síntesis de (+)-4aR*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 208]



[XXXX]

- (1) Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

- 30 Un producto purificado bruto que contiene el compuesto del título (150 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 160-(1) (200 mg) según el Ejemplo 162, usando el ácido borónico correspondiente.

ESI-MS; m/z 358 [M⁺ + H].

(2) Síntesis de (+)-(4aR*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

5 El compuesto obtenido en el Ejemplo 163-(1) (150 mg) se purificó de nuevo mediante cromatografía en gel de sílice, y el sólido resultante se diluyó con 12 ml de etanol. El compuesto se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ IA fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 1:1, caudal: 5 ml/min.). Se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 27 a 30 minutos, para obtener el compuesto del título (18 mg).

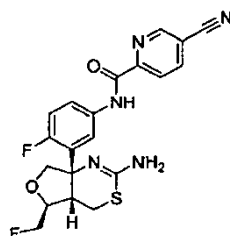
ESI-MS; m/z 358 [M⁺+H].

10 Los compuestos de los Ejemplos 164 a 167 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios de anilina correspondientes en los Ejemplos de Preparación más abajo.

Ejemplo 164

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

15 [Fórmula 209]



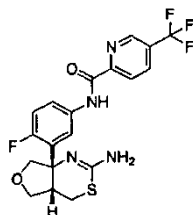
20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,80 (dd, J = 4,0, 13,2 Hz, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,51-4,66 (m, 4H), 7,11 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H).

ESI-MS m/z 430 [M⁺+H]

Ejemplo 165

Síntesis de N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida

25 [Fórmula 210]



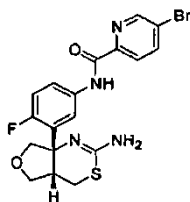
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,84 (dd, J = 5,6, 14,0 Hz, 1H), 3,08-3,13 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,08-4,15 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

30 ESI-MS m/z 441 [M⁺+H]

Ejemplo 166

Síntesis de N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 211]



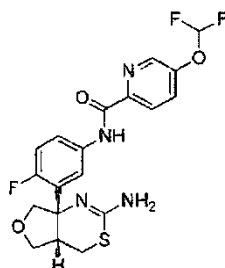
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,84 (dd, $J = 6,0, 14,0$ Hz, 1H), 3,08-3,13 (m, 2H), 3,84 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz, 1H), 4,08-4,15 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8, 11,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,83 (s, 1H).

5 ESI-MS m/z 451 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

Ejemplo 167

Síntesis de N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida

[Fórmula 212]



10

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,84 (dd, $J = 6,4, 14,0$ Hz, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,83 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 72,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8, 12,0$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 2,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,83 (s, 1H).

15 ESI-MS m/z 439 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

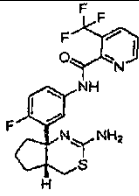
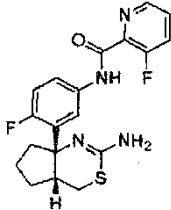
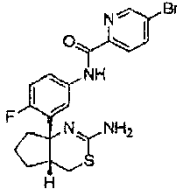
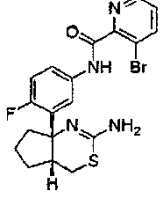
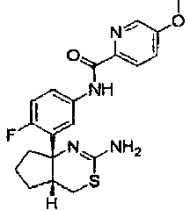
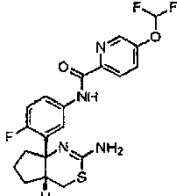
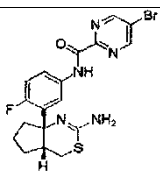
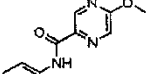
Ejemplos 168 a 191

Los compuestos de los Ejemplos 168 a 191 como se muestran en la Tabla 13 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios de anilina correspondientes en los Ejemplos de Preparación.

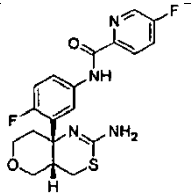
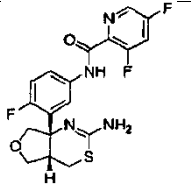
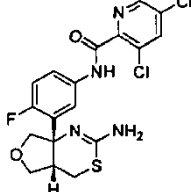
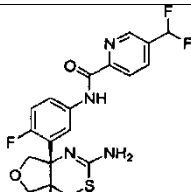
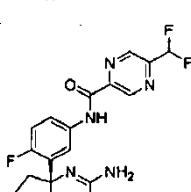
20 [Tabla 13]

Tabla 13

Ejemplo 168		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-yl)-3,5-difluorofenil]-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 407 [$\text{M}^+ + \text{H}$]
Ejemplo 169		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida

		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.70-2.05 (m, 5H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 2.99 (d, J = 120 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 10.0, 10.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).
Ejemplo 170		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-3-trifluorometilpiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.71-1.99 (m, 5H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H).
Ejemplo 171		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-3-fluoropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 389 [M ⁺ +H]
Ejemplo 172		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 449 [M ⁺ +H]
Ejemplo 173		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-3-bromopiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 449 [M ⁺ +H]
Ejemplo 174		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-metoxipiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 401 [M ⁺ +H]
Ejemplo 175		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 437 [M ⁺ +H]
Ejemplo 176		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopirimidin-2-carboxamida ESI-MS m/z 472 [M ⁺ +Na]
Ejemplo 177		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-metoxipirazin-2-carboxamida

		ESI-MS m/z 402 [M ⁺ +H]
Ejemplo 178		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirazin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 470 [M ⁺ +H]
Ejemplo 179		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 469 [M ⁺ +H]
Ejemplo 180		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 439 [M ⁺ +H]
Ejemplo 181		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-(2,2-difluoroetoxi)-pirazin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 452 [M ⁺ +H]
Ejemplo 182		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-(2,2-difluoroetoxi)-piridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 451 [M ⁺ +H]
Ejemplo 183		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-(2-fluoroetoxi)-pirazin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 434 [M ⁺ +H]
Ejemplo 184		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 473 [M ⁺ +H]
Ejemplo 185		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 455 [M ⁺ +H]
Ejemplo 186		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida

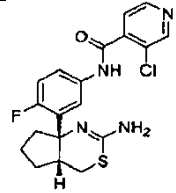
Ejemplo 187		ESI-MS m/z 455 [M ⁺ +H]
		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahydro-4H-6-oxa-3-thia-1-azanaftalen-8a-yl)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 405 [M ⁺ +H]
Ejemplo 188		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 409 [M ⁺ +H]
		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 441 [M ⁺ +H]
Ejemplo 189		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 441 [M ⁺ +H]
		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpiridin-2-carboxamida ESI-MS m/z 423 [M ⁺ +H]
Ejemplo 190		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ESI-MS m/z 422 [M ⁺ +H]
		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ESI-MS m/z 422 [M ⁺ +H]
Ejemplo 191		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ESI-MS m/z 422 [M ⁺ +H]
		Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ESI-MS m/z 422 [M ⁺ +H]

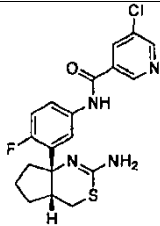
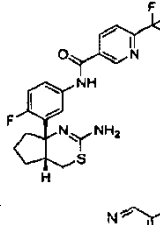
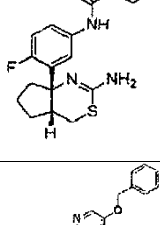
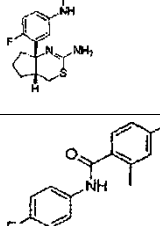
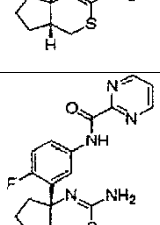
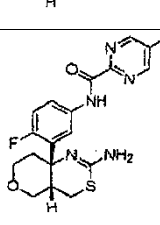
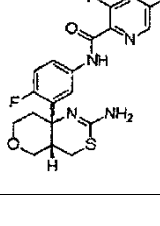
Ejemplos 192 a 200

Los compuestos de los Ejemplos 192 a 200 como se muestran en la Tabla 14 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando los ácidos carboxílicos correspondientes y los intermedios de anilina correspondientes en los Ejemplos de Preparación.

[Tabla 14]

Tabla 14

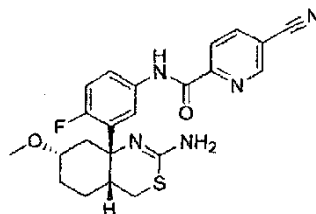
Ejemplo 192		ESI-MS m/z 405 [M ⁺ +H]
-------------	---	------------------------------------

Ejemplo 193		ESI-MS m/z 405 [M ⁺ +H]
Ejemplo 194		ESI-MS m/z 439 [M ⁺ +H]
Ejemplo 195		ESI-MS m/z 386 [M ⁺ +H]
Ejemplo 196		ESI-MS m/z 477 [M ⁺ +H]
Ejemplo 197		ESI-MS m/z 418 [M ⁺ +H]
Ejemplo 198		ESI-MS m/z 372 [M ⁺ +H]
Ejemplo 199		ESI-MS m/z 468 [M ⁺ +H]
Ejemplo 200		ESI-MS m/z 423 [M ⁺ +H]

Ejemplo 201

Síntesis de N-[3-((4aR*,7S*,8aS*)-2-amino-7-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 213]



- 5 El (-)-[(4aR*,7S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hidro-4H-bencod[1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 57-(11) (41 mg) se mezcló con ácido 5-fluorometoxipirazin-2-carboxílico (18 mg), N,N-diisopropiletilamina (87 μ l, gravedad específica: 0,742 g/cm³) y PyBOP (104 mg) en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante cinco horas, la disolución de la reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice. Se añadieron cloroformo (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) a la compuesto amídico resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y 30 minutos. La disolución de la reacción se vertió lentamente en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo tres veces. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (34 mg).

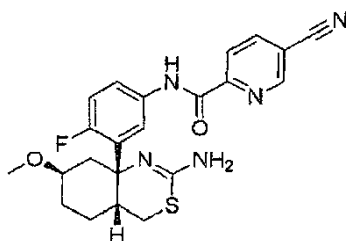
ESI-MS; m/z 440 [M⁺+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,40-1,43 (m, 1H), 1,69-1,75 (m, 1H), 2,08-2,28 (m, 3H), 2,32-2,35 (m, 1H), 2,61-2,64 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,88-2,91 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,63 (a, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,19-8,20 (m, 1H), 8,41-8,43 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

20 Ejemplo 202

Síntesis de N-[3-((4aR*,7R*,8aS*)-2-amino-7-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 214]



- 25 El compuesto del título (39 mg) se obtuvo a partir del (-)-[(4aR*,7R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-7-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-bencod[1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 58-(13) (50 mg) según el método del Ejemplo 201.

ESI-MS; m/z 440 [M⁺+H].

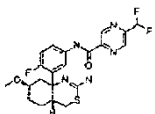
- 30 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,42-1,53 (m, 1H), 1,61-1,65 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 2,09-2,24 (m, 3H), 2,61-2,64 (m, 1H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,88-8,89 (m, 1H), 9,80 (s, 1H).

Ejemplo 203

- 35 El compuesto del Ejemplo 203 como se muestra en la Tabla 15 más abajo se sintetizó según el Ejemplo 202, usando el ácido carboxílico correspondiente.

[Tabla 15]

Tabla 15

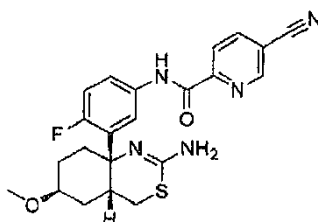
Ejemplo 203	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,7R*,8aS*)-2-amino-7-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobenzo[d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS; m/z 466 [M ⁺ +H],

Ejemplo 204

Síntesis de N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobenzo[d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

5

[Fórmula 215]



El compuesto del título (37 mg) se obtuvo a partir del (-)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 60-(4) (50 mg) según el método del Ejemplo 201.

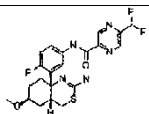
10 ESI-MS; m/z 440 [M⁺+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,52-1,57 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 3H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,95-2,99 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,60-3,62 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 11,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,93 (ddd, J = 2,8, 4,0, 8,8 Hz, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 0,8, 4,4 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H).

15 El compuesto del Ejemplo 205 como se muestra en la Tabla 16 más abajo se sintetizó según el Ejemplo 204, usando el ácido carboxílico correspondiente.

[Tabla 16]

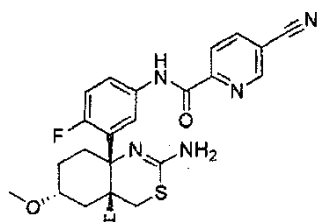
Tabla 16

Ejemplo 205	Estructura química	ESI-MS; m/z 466 [M ⁺ +H].
		

Ejemplo 206

Síntesis de N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobenzo[d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 216]



El compuesto del título (33 mg) se obtuvo a partir del (-)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metoxi-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 61-(4) (50 mg) según el método del Ejemplo 201.

ESI-MS; m/z 440 [M⁺+H].

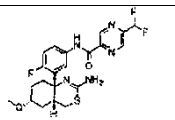
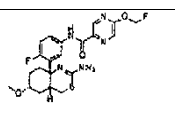
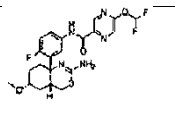
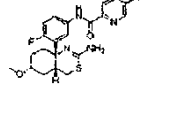
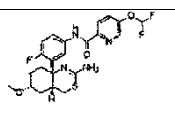
- 5 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60-1,74 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,58-2,61 (m, 1H), 2,77-2,80 (m, 1H), 2,92-2,95 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

Ejemplos 207 a 211

- 10 Los compuestos de los Ejemplos 207 a 211 como se muestran en la Tabla 17 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 206, usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 17]

Tabla 17

Ejemplo 207	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS;m/z 466 [M ⁺ +H].
Ejemplo 208	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida</u>
		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.53-1.61 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.97-1.99 (m, 1H), 2.27 (dt, J = 2.4, 13.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.41-3.52 (m, 4H), 6.16 (qd, J = 2.0, 51.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 8.00 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.44 (a, 1H). ESI-MS; m/z 464 [M ⁺ +H].
Ejemplo 209	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-M:S; m/z 482 [M ⁺ +H].
Ejemplo 210	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,7R*,8aS*)-2-amino-6-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida</u>
		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1.52-1.75 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 4H), 4.52 (a, 2H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 0.4, 8.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 0.4, 2.4 Hz, 1H), 9.77 (a, 1H). ESI-MS;m/z 449 [M ⁺ +H].
Ejemplo 211	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-metoxi-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridin-2-carboxamida</u>
		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): 1.53-1.63 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.27 (dt, 2.4, 13.6 Hz, 1H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.39-3.49 (m, 4H), 4.50 (a, 2H), 6.64 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H),

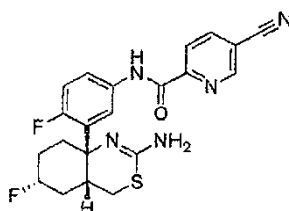
		8.01 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 0.8, 2.8 Hz, 1H), 9.77 (a, 1H).
		ESI-MS; m/z 481 [M ⁺ +H].

Ejemplo 212

Síntesis de N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-fluoro-4,4,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

5

[Fórmula 217]



El compuesto del título (37 mg) se obtuvo a partir del (-)-[(4aR*,6R*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-bencod[1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 63-(8) (52 mg) según el método del Ejemplo 201.

10 ESI-MS; m/z 428 [M⁺+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,92-2,07 (m, 3H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,61 (dd, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,78-2,82 (m, 1H), 2,94 (ddd, J = 3,2, 4,0, 12,0 Hz, 1H), 4,58 (a, 2H), 4,68-4,88 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,97 (ddd, J = 2,8, 4,4, 8,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 1,2, 4,4 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 1,2, 2,4 Hz, 1H), 9,80 (a, 1H).

15 **Ejemplos 213 a 214**

Los compuestos de los Ejemplos 213 a 214 como se muestran en la Tabla 18 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 210, usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 18]

20

Tabla 18

Ejemplo 213		Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-fluoro-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida</u>
		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.82-1.90 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.59 (a, 2H), 4.68-4.88 (m, 1H), 6.79 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.59 (a, 1H).
		ESI-MS; m/z 454 [M ⁺ H].
Ejemplo 214		Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-amino-6-fluoro-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida</u>
		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.82-1.89 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.59 (a, 2H), 4.67-4.88 (m, 1H), 6.15 (qd, J = 2.0, 51.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.6 Hz,

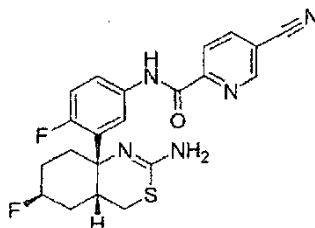
		1H), 9.44 (a, 1H).
		ESI-MS; m/z 452 [M ⁺ +H].

Ejemplo 215

Síntesis de N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-fluoro-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

5

[Fórmula 218]



El compuesto del título (22 mg) se obtuvo a partir del (-)-[(4aR*,6S*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-6-fluoro-4a,5,6,7,8a-hexahidro-4H-bencod[1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 64-(8) (36 mg) según el método del Ejemplo 201.

10 ESI-MS; m/z 428 [M⁺+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51-1,66 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,87-2,03 (m, 3H), 2,57 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 3,16-3,34 (m, 1H), 4,99 (d, J = 48,8 Hz, 1H) 7,10 (dd, J = 8,8, 11,6 Hz, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,89-8,90 (m, 1H), 9,80 (a, 1H).

15 **Ejemplos 216 a 219**

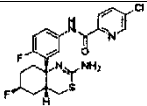
Los compuestos de los Ejemplos 216 a 219 como se muestran en la Tabla 19 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 202, usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 19]

Tabla 19

20

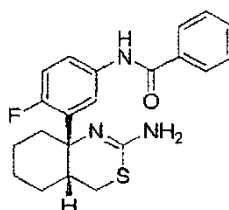
Ejemplo 216	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-fluoro-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS; m/z 454 [M ⁺ +H].
Ejemplo 217	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-fluoro-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS; m/z 452 [M ⁺ +H].
Ejemplo 218	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-fluoro-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida</u>
		ESI-MS; m/z 469 [M ⁺ +H].
Ejemplo 219	Estructura química	Nombre de compuesto: <u>N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-amino-6-fluoro-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida</u>

		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.62-1.67 (m, 1H), 1.75-2.04 (m, 4H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.66 (dt, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 4.55 (a, 2H), 4.94 (d, J = 48.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 9.77 (a, 1H). ESI-MS; m/z 437 [M ⁺ +H].
--	---	--

Ejemplo 220

Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]benzamida

[Fórmula 219]



5

El (±)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-bencod[1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(8) (100 mg) se disolvió en THF (5 ml). Después se añadió piridina (107 µl, gravedad específica: 0,978 g/cm³), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar suficientemente, se añadió cloruro de bencilo (46 µl, gravedad específica: 1,211 g/cm³), seguido de agitación durante una hora y 30 minutos. Tras diluir con acetato de etilo, se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante pTLC para obtener un compuesto amídico (93 mg). Éste se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo (1 ml) y cloroformo (2 ml). Después se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 N, 1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de cinco horas, se añadió más TFA (2 ml), seguido de agitación adicional. Después de 17 horas, el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió TFA (3 ml) al residuo resultante, seguido de agitación. Después de 23 horas y 30 minutos, la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas resultantes se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se eliminó mediante filtración. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante NH-pTLC para obtener el compuesto del título (40 mg).

10

15

20

ESI-MS; m/z 384 [M⁺+H].

25

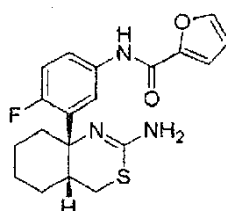
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47-1,81 (m, 7H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 2,70-2,75 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 7,30-7,09 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 3H), 7,93-7,97 (m, 1H).

Ejemplo 221

Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-furano-2-carboxamida

30

[Fórmula 220]



El ($\pm$)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-(8) (100 mg) se disolvió en THF (5 ml). Después se añadió piridina (107 μ l, gravedad específica: 0,978 g/cm³), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar suficientemente, se añadió cloruro de furano-2-carbonilo (39 μ l, gravedad específica: 1,324 g/cm³), seguido de agitación durante una hora y 30 minutos. Tras diluir con acetato de etilo, se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante pTLC para obtener un compuesto amídico (59 mg). Éste se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo (2 ml) y cloroformo (2 ml). Después se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 N, 2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de cinco horas, se añadió más TFA (2 ml), seguido de agitación adicional. Después de 16 horas y 30 minutos, el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas resultantes se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se eliminó mediante filtración. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante NH-pTLC para obtener el compuesto del título (20 mg).

ESI-MS; m/z 374 [M^+ +H].

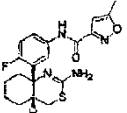
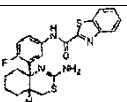
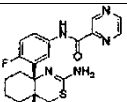
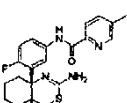
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,50-1,81 (m, 7H), 2,19-2,26 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,6, 3,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,89-7,93 (m, 1H), 8,07 (s a, 1H).

Ejemplos 222 a 225

Los compuestos de los Ejemplos 222 a 225 como se muestran en la Tabla 20 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 221, usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 20]

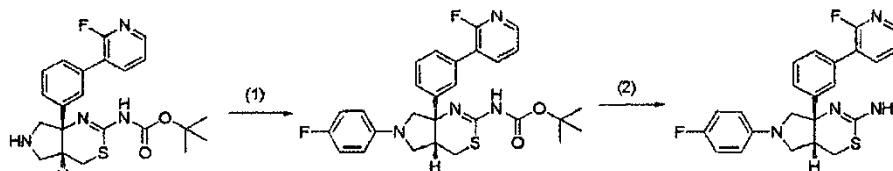
Tabla 20

Ejemplo 222	Estructura química 	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 1.47-1.54 (m, 2H), 1.61 (a, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 2.8, 4.0 Hz, 1H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H)
Ejemplo 223	Estructura química 	ESI-MS; m/z 441 [M^+ +H]
Ejemplo 224	Estructura química 	ESI-MS; m/z 386 [M^+ +H]
Ejemplo 225	Estructura química 	ESI-MS; m/z 399 [M^+ +H]

Ejemplo 226

Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-6-(4-fluorofenil)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 221]



- 5 (1) Síntesis de (±)-{(4aR*,7aS*)-6-(4-fluorofenil)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il}carbamato de terc-butilo

El (±)-{(4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il}carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(9) (72 mg) se mezcló con ácido 4-fluorobencenoborónico (24,7 mg), acetato de cobre (II) (6,1 mg), trietilamina (93,2 µl, gravedad específica: 0,73 g/cm³) y tamices moleculares 4A (polvo) (57,6 mg) en diclorometano (3 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 11 horas y 30 minutos. Se añadieron más ácido 4-fluorobencenoborónico (23,5 mg) y acetato de cobre (II) (12 mg). La atmósfera se cambió a un sistema abierto, seguido de agitación adicional. Después de 23 horas y 45 minutos, la suspensión de la reacción se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. El producto resultante se purificó de nuevo mediante pTLC para obtener el compuesto del título (15 mg).

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (s, 9H), 2,28-2,93 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,47-6,50 (m, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,22 (td, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H).

(2) Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-6-(4-fluorofenil)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

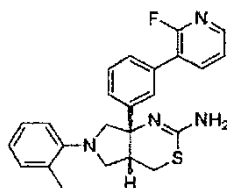
- 20 El compuesto del título (7,8 mg) se obtuvo a partir del (±)-{(4aR*,7aS*)-6-(4-fluorofenil)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il}carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 226-(1) (15 mg) según el Ejemplo 36-(2).

ESI-MS; m/z 423 [M⁺+H]

Ejemplo 227

- 25 Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-o-tolil-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 222]



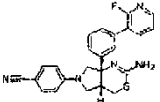
- 30 El (±)-{(4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il}carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 18-(9) (50 mg) se mezcló con ácido o-tolilborónico (19,1 mg), acetato de cobre (II) (4,3 mg), trietilamina (64,9 µl, gravedad específica: 0,73 g/cm³) y tamices moleculares 4A (polvo) (40 mg) en diclorometano (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 20 horas, se añadieron ácido o-tolilborónico (12,7 mg), acetato de cobre (II) (4,3 mg) y trietilamina (64,9 µl), y la mezcla se agitó adicionalmente en una atmósfera de oxígeno. Después de dos días, se añadió más ácido o-tolilborónico (31,8 mg), seguido de agitación adicional. Después de un día, se añadieron más ácido o-tolilborónico (63,6 mg), trietilamina (130 µl) y diclorometano (1 ml), seguido de agitación adicional. Después de tres días, la suspensión de la reacción se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice. El producto resultante se purificó de nuevo mediante pTLC para obtener un compuesto N-arílico. Éste se disolvió en cloroformo (1 ml), y después se añadió TFA a temperatura ambiente, seguido de agitación. Después de 12 horas, la disolución de la reacción se diluyó con cloroformo, y después el exceso de TFA se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. Las capas orgánicas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante NH-cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (6,4 mg).

ESI-MS; m/z 419 [M⁺+H]**Ejemplo 228**

El compuesto del Ejemplo 228 como se muestra en la Tabla 21 más abajo se sintetizó según el Ejemplo 227, usando el ácido carboxílico correspondiente.

5 [Tabla 21]

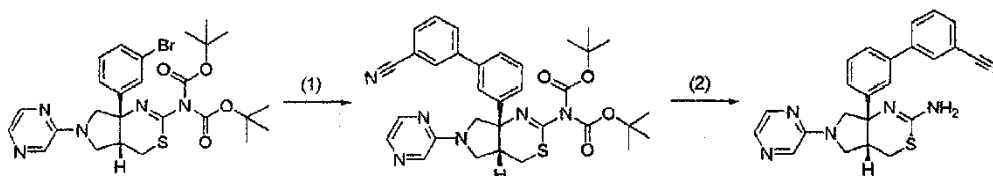
Tabla 21

Ejemplo 228	Estructura química	ESI-MS; m/z 430 [M ⁺ +H]
		

Ejemplo 229

10 Síntesis de (±)-3'-((4aR*,7aS*)-2-amino-6-pirazin-2-il-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)bifenil-3-carbonitrilo

[Fórmula 223]



(1) Síntesis de (±)-3'-((4aR*,7aS*)-2-[N,N-bis(t-butoxicarbonil)amino]-6-pirazin-2-il-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)bifenil-3-carbonitrilo

15 El compuesto del título (23 mg) se obtuvo a partir de la (±)-N,N-bis(t-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromofenil)-6-pirazin-2-il-4a,5,6,7,7a-hexahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]amina obtenida en el Ejemplo de Preparación 65-(3) (51 mg) según el Ejemplo de Preparación 18-(8).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,41 (s, 18H), 2,99-3,07 (m, 2H), 3,20-3,23 (m, 1H), 3,87-3,98 (m, 2H), 4,07-4,21 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 4H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,83-7,84 (m, 2H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,96 (a, 1H), 8,06 (a, 1H).

20 (2) Síntesis de (±)-3'-((4aR*,7aS*)-2-amino-6-pirazin-2-il-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-bifenil-3-carbonitrilo

El compuesto del título (9,8 mg) se obtuvo a partir del (±)-3'-((4aR*,7aS*)-2-[N,N-bis(t-butoxicarbonil)amino]-6-pirazin-2-il-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)bifenil-3-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo 229-(1) (23 mg) según el Ejemplo 36-(2).

25 ESI-MS; m/z 413 [M⁺+H]

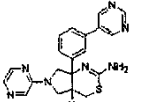
Ejemplo 230

El compuesto del Ejemplo 230 como se muestra en la Tabla 22 más abajo se sintetizó según el Ejemplo 229, usando el ácido carboxílico correspondiente.

[Tabla 22]

30

Tabla 22

Ejemplo 230	Estructura química	ESI-MS; m/z 390 [M ⁺ +H]
		

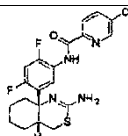
Ejemplo 231

El compuesto del Ejemplo 231 como se muestra en la Tabla 23 más abajo se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo de Preparación 66 y del ácido carboxílico correspondiente según el Ejemplo 14.

[Tabla 23]

5

Tabla 23

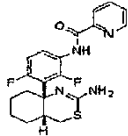
Ejemplo 231	Estructura química	ESI-MS m/z 437 [M ⁺ +H]
		

Ejemplo 232

El compuesto del Ejemplo 232 como se muestra en la Tabla 24 más abajo se sintetizó a partir del compuesto del Ejemplo de Preparación 67 y del ácido carboxílico correspondiente según el Ejemplo 14.

10 [Tabla 24]

Tabla 24

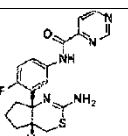
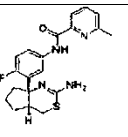
Ejemplo 232	Estructura química	ESI-MS m/z 403 [M ⁺ +H]
		

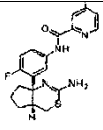
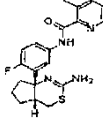
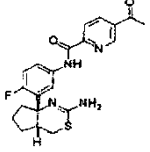
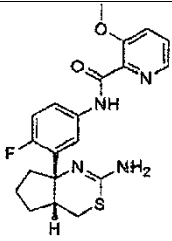
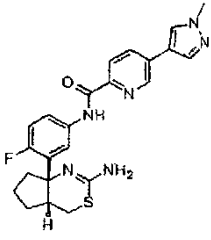
Ejemplos 233 a 239

15 Los compuestos de los Ejemplos 233 a 239 como se muestran en la Tabla 25 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 3-(8) y los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 25]

Tabla 25

Ejemplo 233	Estructura química	ESI-MS m/z 372 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 234	Estructura química	ESI-MS m/z 385 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 235	Estructura química	ESI-MS m/z 385 [M ⁺ +H]

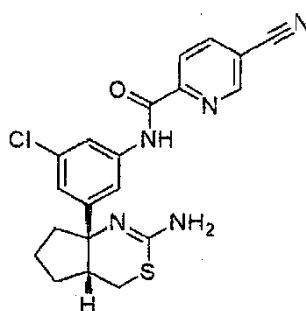
		
Ejemplo 236	Estructura química 	ESI-MS m/z 385 [M ⁺ +H]
Ejemplo 237	Estructura química 	ESI-MS m/z 413 [M ⁺ +H]
Ejemplo 238	Estructura química 	ESI-MS m/z 401 [M ⁺ +H]
Ejemplo 239	Estructura química 	ESI-MS m/z 451 [M ⁺ +H]

Ejemplo 240

Síntesis de (±)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-5-clorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

5

[Fórmula 224]



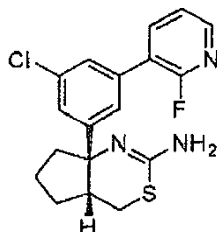
El compuesto del título (1 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 71-(5) (13 mg) y del ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico (4,80 mg) según el método del Ejemplo 14.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,70-2,03 (m, 5H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 0,4, 3,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,0, 3,6 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 1,2, 3,2 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H).

Ejemplo 241

- 5 Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*-7a-[3-cloro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 225]



- 10 Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (55,8 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (22,9 mg) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (396 µl) a una disolución del subproducto (±)-N-(t-butoxicarbonil)-N-(metoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(3-bromo-5-clorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina obtenida en el Ejemplo de Preparación 71-(2) (100 mg) en DMF (5 ml). Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 85°C durante tres horas. La disolución de la reacción se devolvió 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 un producto bruto. El producto bruto se purificó secuencialmente de forma adicional mediante NH-pTLC y cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (25,6 mg).

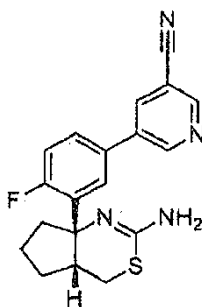
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,74-2,06 (m, 5H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 3,3,6, 12,8 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,39 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,42 (m, 2H), 7,87 (ddd, J = 2,0, 7,2, 9,6 Hz, 1H), 8,22 (dt, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H).

- 20 ESI-MS; m/z 362 [M⁺+H].

Ejemplo 242

Síntesis de (±)-5-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]nicotinonitrilo

[Fórmula 226]



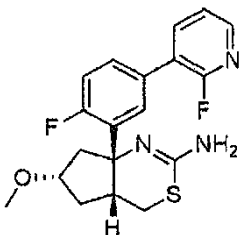
- 25 Se añadieron ácido 5-ciano-3-piridinilborónico (37,9 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio y una disolución 1 N de carbonato de sodio (256 µl) a una disolución de (±)-N,N-bis(terc-butoxicarbonil)[(4aR*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina (70,0 mg) en DMF (5 ml). Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 80°C durante dos horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción. 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 disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de neutralización con una disolución saturada 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.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,74-2,01 (m, 5H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 12,0 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 2,8, 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 243

- 5 Síntesis de (±)-(4aR*,6S*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-(2-fluoro-piridin-3-il)fenil-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 227]



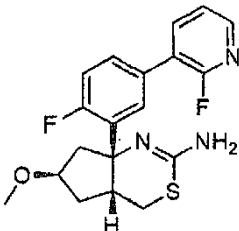
- 10 El compuesto del título (2,1 mg) se obtuvo a partir de la (±)-N,N-bis(terc-butiloxycarbonil)[(4aR*,6S*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina (22,0 mg) y del ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (11,0 mg) según el Ejemplo 242.

ESI-MS; m/z 376 [M⁺ +H].

Ejemplo 244

- 15 Síntesis de (4aR,6R,7aS)-7a-[2-fluoro-5-(2-fluoro-piridin-3-il)fenil-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 228]



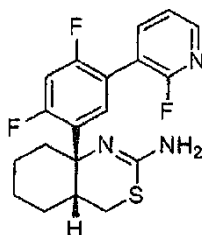
- 20 Un racemato del compuesto del título (30,0 mg) se obtuvo a partir de la (±)-N,N-bis(terc-butiloxycarbonil)[(4aR*,6R*,7aS*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]tiazin-2-il]amina (92,0 mg) y del ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (46,2 mg) según el Ejemplo 242. El racemato resultante (10,0 mg) se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ AD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 10 ml/min.), y se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 33,8 a 38,1 minutos. Esta operación se repitió para obtener el compuesto del título (9,9 mg) a partir del racemato (26 mg).

- 25 ESI-MS; m/z 376 [M⁺ +H].

Ejemplo 245

Síntesis de (±)-(4aR*8aS*)-8a-[2,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 229]



Se añadieron alcohol isopropílico (1 ml), ácido 2-fluoro-3-piridinborónico (49,8 mg), una disolución 1 N de carbonato de sodio (354 μ l) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (3,61 mg) a una disolución de ($\pm$)-[(4aR*,8aS*)-8a-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de bencilo (35 mg) en tolueno (2 ml).

- 5 Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 85°C durante 9,5 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 un intermedio. El intermedio resultante se disolvió en cloroformo (2 ml). Se añadió yodotrimetilsilano (30 μ l), seguido de agitación durante 14 horas. La disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y se añadió una disolución de bicarbonato de sodio a la mezcla
- 10 de reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió tiosulfato de sodio, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo cuando se volvió transparente. 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 secuencialmente mediante NH-pTLC y pTLC para obtener el compuesto del título (2,0 mg).

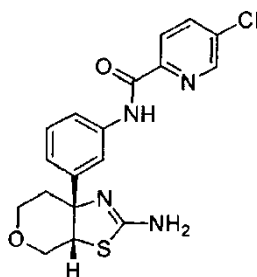
- 15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,43-1,81 (m, 7H), 2,18-2,25 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 9,6, 12,0 Hz, 1H), 7,18-7,33 (m, 2H), 7,77-7,81 (m, 1H), 8,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 378 [M^+ +H].

Ejemplo 246 (Referencia)

- 20 Síntesis de ($\pm$)-N-[3-((3aS*,7aR*)-2-amino-3a,6,7,7a-tetrahidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-7a-il)fenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 230]



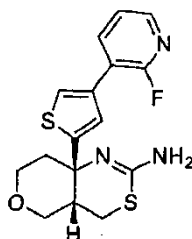
- 25 El compuesto del título (39,5 mg) se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo de Preparación 75-(9) (99,0 mg) según el método del Ejemplo 14.

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

Ejemplo 247

Síntesis de ($\pm$)-(4aS*,8aS*)-8a-[4-(2-fluoro-piridin-3-il)-tiofen-2-il]-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-ilamina

- 30 [Fórmula 231]



- 5 Se añadieron ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (15,7 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4,3 mg) y una disolución 1 N de carbonato de sodio (112 μ l) a una disolución de ($\pm$)-N-terc-butoxicarbonil-N-[(4aS*,8aS*)-8a-(4-bromo-tiofen-2-il)-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-2-il]benzamida (20,0 mg) en DMF (1 ml). Tras sustituir con nitrógeno, la mezcla se agitó a 90°C durante siete horas.

Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. 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 (4,7 mg).

- 10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98-2,02 (m, 1H), 2,27 (ddd, J = 4,4, 12,8, 13,6 Hz, 1H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 3,0, 12,8 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 3,66-3,92 (m, 4H), 7,18 (t, J = 1,4 Hz, 7,22-7,26 (m, 2H), 7,56 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 1,6, 7,2, 9,6 Hz, 1H), 8,12 (dt, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 350 [M^+ +H].

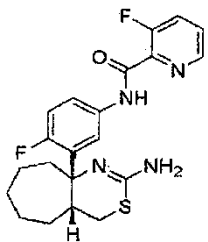
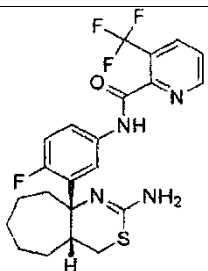
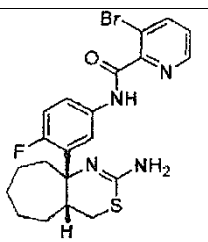
Ejemplos 248 a 253

- 15 Los compuestos de los Ejemplos 248 a 253 como se muestran en la Tabla 26 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 33, usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 7-(8) y los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 26]

Tabla 26

Ejemplo 248	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,9aS*)-2-amino-4a,5,6,7,8,9-hexahidro-4H-ciclohepta[d][1,3]tiazin-9a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 433 [M^+ +H]
Ejemplo 249	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,9aS*)-2-amino-4a,5,6,7,8,9-hexahidro-4H-ciclohepta[d][1,3]tiazin-9a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 479 [M^+ +H]
Ejemplo 250	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,9aS*)-2-amino-4a,5,6,7,8,9-hexahidro-4H-ciclohepta[d][1,3]tiazin-9a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida

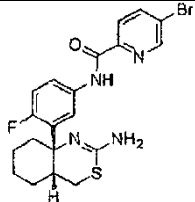
		ESI-MS m/z 467 [M ⁺ +H]
Ejemplo 251	Estructura química	ESI-MS m/z 417 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 252	Estructura química	ESI-MS m/z 467 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 253	Estructura química	ESI-MS m/z 479 [M ⁺ +H]
		

Ejemplo 254

5 El compuesto sintetizado a partir del compuesto del Ejemplo de Preparación 1-(8), y del ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico según el Ejemplo 14 se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ OD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2,5 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 20 ml/min.), y se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 4,9 a 5,7 minutos, para obtener el compuesto del Ejemplo 254 como se muestra en la Tabla 27 más abajo.

[Tabla 27]

Tabla 27

Ejemplo 254	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-bromopiridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 465 [M ⁺ +H]

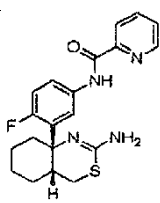
Ejemplo 255

- 5 El compuesto sintetizado a partir del compuesto del Ejemplo de Preparación 1-(8) y del ácido piridin-2-carboxílico según el Ejemplo 14 se resolvió ópticamente mediante CHIRALPAK™ OD-H, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. (2,5 cm x 25 cm, fase móvil: hexano:etanol = 8:2, caudal: 20 ml/min.), y se recogió el componente que tiene un tiempo de retención de 5,1 a 6,4 minutos, para obtener el compuesto del Ejemplo 255 como se muestra en la Tabla 28 más abajo.

[Tabla 28]

10

Tabla 28

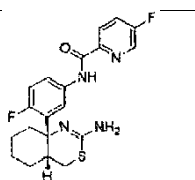
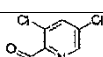
Ejemplo 255	Estructura química	ESI-MS m/z 385 [M ⁺ +H]
		

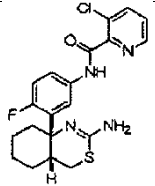
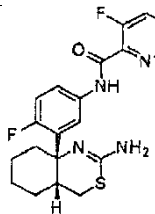
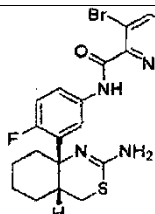
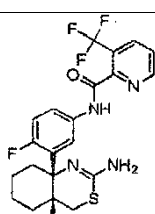
Ejemplos 256 a 261

Los compuestos de los Ejemplos 256 a 261 como se muestran en la Tabla 29 más abajo se sintetizaron según el Ejemplo 14, usando el compuesto del Ejemplo de Preparación 2-(2) y los ácidos carboxílicos correspondientes.

15 [Tabla 29]

Tabla 29

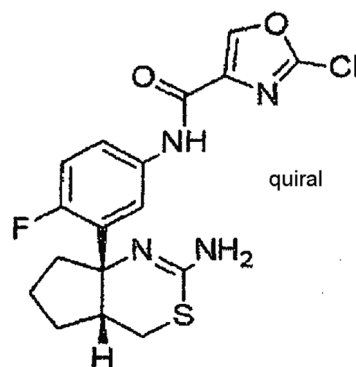
Ejemplo 256	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida
		ESI-MS m/z 403 [M ⁺ +H]
Ejemplo 257	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-3,5-dicloropiridin-2-carboxamida
		

		ESI-MS m/z 453 [M ⁺ +H]
Ejemplo 258	Estructura química	ESI-MS m/z 419 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 259	Estructura química	ESI-MS m/z 403 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 260	Estructura química	ESI-MS m/z 465 [M ⁺ +H]
		
Ejemplo 261	Estructura química	ESI-MS m/z 453 [M ⁺ +H]
		

Ejemplo 262

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-2-clorooxazol-4-carboxamida

[Fórmula 232]



El compuesto del título (12,4 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (20,0 mg) y del ácido 2-clorooxazol-4-carboxílico (12,1 mg) según el Ejemplo 14.

ESI-MS; m/z 393, 395 [$M^+ + H$].

- 5 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,70-2,00 (m, 5H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 2H), 2,97 (dd, $J = 3,1, 12,5$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,8, 12,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 2,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,84 (ddd, $J = 2,4, 3,9, 8,8$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

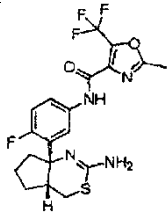
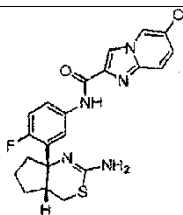
Ejemplos 263 a 267

- 10 Los compuestos de los Ejemplos 263 a 267 como se muestran en la Tabla 30 más abajo, se sintetizaron según el Ejemplo 14 usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 30]

Tabla 30

Ejemplo 263	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-2-bromooxazol-4-carboxamida
		ESI-MS; m/z 439 [$M^+ + H$].
Ejemplo 264	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-2-clorotiazol-5-carboxamida
		ESI-MS; m/z 409 [$M^+ + H$].
Ejemplo 265	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-metilisoxazol-3-carboxamida
		ESI-MS; m/z 375 [$M^+ + H$].

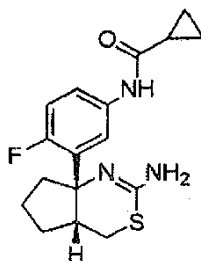
Ejemplo 266	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxamida
		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm):
		1.67-1.79 (m, 1H), 1.79-2.01 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.59 (d, J = 0.51 Hz, 3H), 2.76 (dd, J = 3.92, 12.63 Hz, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 3.35, 12.69 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.84, 12.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.84, 7.01 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 2.84, 4.11, 8.84 Hz, 1H), 8.79 (s a, 1H).
		ESI-MS; m/z 443 [M ⁺ +H].
Ejemplo 267	Estructura química	Nombre de compuesto: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-6-cloro-imidazo[1,2a]piridin-2-carboxamida
		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm):
		1.66-2.03 (m, 5H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 4.04, 12.51 Hz, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 8.78, 12.06 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.84, 12.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.02, 9.73 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.78, 7.20 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 9.66, 0.85 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 0.63 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 0.88, 2.02 Hz, 1H), 9.19 (s a, 1H).
		ESI-MS; m/z 444 [M ⁺ +H].

Ejemplo 268

Síntesis de N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]ciclopentanocarboxamida

5

[Fórmula 233]



El compuesto del título (12,4 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(7) (20,0 mg) y del ácido 2-clorooxazol-4-carboxílico (12,1 mg) según el Ejemplo 14.

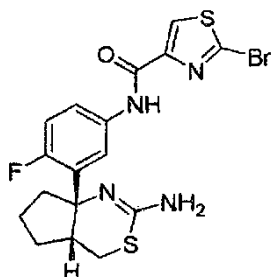
ESI-MS; m/z 334 [M⁺+H].

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,79-0,86 (m, 2H), 1,03-1,07 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,76,2,04 (m, 5H), 2,60 (dt, J = 13,4, 8,5 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 3,7, 12,7 Hz, 1H), 2,91-3,06 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 8,8, 12,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 2,2, 6,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 3,3, 4,7 Hz, 1H), 8,39 (s a, 1H).

Ejemplo 269

- 15 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-3-bromotiazol-4-carboxamida

[Fórmula 234]



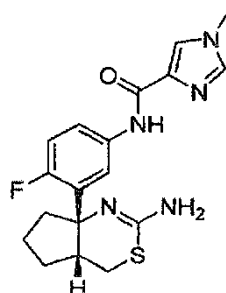
El compuesto del título (12,5 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (21,0 mg) y del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (18,0 mg) según el Ejemplo 14.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,67-2,02 (m, 5H), 2,51-2,68 (m, 1H), 2,76 (dd, $J = 8,72, 12,0$ Hz, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 3,22, 12,57$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,72, 12,00$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 2,84, 7,14$ Hz, 1H), 7,87 (ddd, $J = 2,78, 11,9, 8,78$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

Ejemplo 270

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

[Fórmula 235]



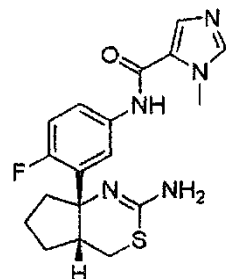
El compuesto del título (7 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (20,0 mg) y del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (10,0 mg) según el Ejemplo 14.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,74-2,01 (m, 5H), 2,61 (dt, $J = 12,00, 8,40$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 4,04, 12,13$ Hz, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 3,03, 12,63$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 7,01 (dd, $J = 8,84, 11,87$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 2,53, 12,63$ Hz, 1H), 7,42 (d, 1,52 Hz, 1H), 7,61 (d, 1,52 Hz, 1H), 7,92 (ddd, $J = 2,78, 4,04, 8,84$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H).

Ejemplo 271

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-3-metil-3H-imidazol-4-carboxamida

[Fórmula 236]



El compuesto del título (10,5 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (15,0 mg) y del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (10,0 mg) según el Ejemplo 14.

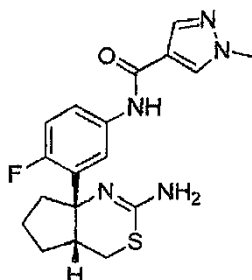
25 ESI-MS; m/z 374 $[\text{M}^+ + \text{H}]$.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,70-2,01 (m, 5H), 2,53-2,66 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 4,04, 12,76 Hz, 1H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 3,35, 12,69 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 7,03 (dd, J = 8,84, 12,00 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,78, 7,07 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (d, J = 0,76 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 2,78, 4,01, 8,75 Hz, 1H).

Ejemplo 272

- 5 Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 237]



- 10 El compuesto del título (14,7 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (25,0 mg) y del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (17,0 mg) según el Ejemplo 14.

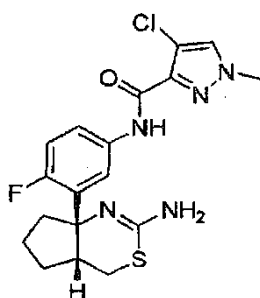
ESI-MS; m/z 374 [M⁺+H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃ + varias gotas de MeOD) δ (ppm): 1,64-2,01 (m, 5H), 2,51-2,65 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 3,79, 12,63 Hz, 1H), 2,84-2,92 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 3,41, 12,63 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,97 (m, 3H).

15 Ejemplo 273

Síntesis de (+)-N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

[Fórmula 238]



- 20 El compuesto del título (8,5 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 3-(8) (24,0 mg) y del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (21,0 mg) según el Ejemplo 14.

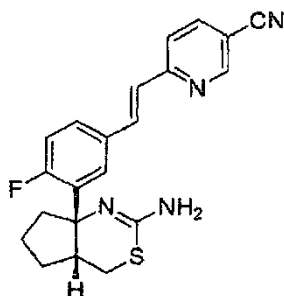
ESI-MS; m/z 408 [M⁺+H].

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,66-2,02 (m, 5H), 2,50-2,66 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 4,04, 12,76 Hz, 1H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 3,28, 12,63 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,02 (dd, J = 8,78, 12,06 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,78, 7,20 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,99 (ddd, J = 2,78, 4,11, 8,78 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 274

Síntesis de (±)-6-[(E)-2-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7,7a-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]vinil]nicotinonitrilo

[Fórmula 239]



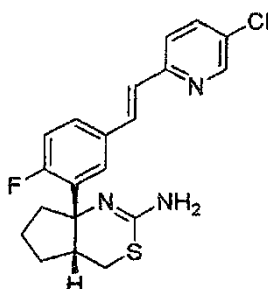
Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 77 (17 mg) en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se neutralizó con una disolución de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (5. mg).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,00 (m, 4H), 2,31 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,0, 12,9 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 4,0, 12,9 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 12,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 0,7, 8,3 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H) 8,84 (dd, J = 0,5, 2,1 Hz, 1H)

Ejemplo 275

Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-(5((E)-2-(5-cloropiridin-2-il)vinil)-2-fluorofenoxi)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

[Fórmula 240]



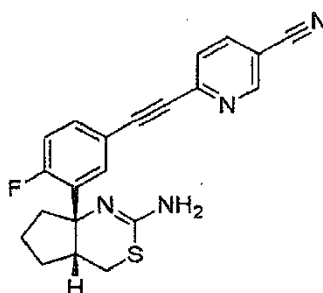
El compuesto del título (13,4 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 72 (200 mg) y de la 2-bromo-5-cloropiridina (73 mg) según el Ejemplo 274.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 3,8, 13,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 3,8, 13,0 Hz, 1H), 3,06 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,1, 8,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,39 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

Ejemplo 276

Síntesis de (±)-6-[[3-(2-amino-4a,5,6,7,-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a(4H)-il)-4-fluorofenil]etiril]nicotinonitrilo

[Fórmula 241]



El compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 78-(2) (135 mg) se mezcló con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg), yoduro de cobre (I) (9,4 mg) y 2-bromo-5-cianopiridina (180 mg) en trietilamina (3,5 ml) y tetrahidrofurano (0,45 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante cinco horas. La suspensión de la reacción se filtró y se concentró. Después, el residuo resultante se purificó mediante LCMS preparativa para obtener el compuesto del título (113 mg).

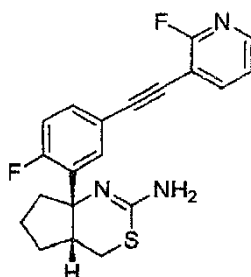
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,60-1,90 (m, 5H), 2,43 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 5,77 (s a, 2H), 7,32 (dd, J = 8,5, 12,3 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H)

ESI-MS; m/z 377 [M⁺+H].

Ejemplo 277

10 Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-(5-fluoropiridin-2-il)etnil]fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

[Fórmula 242]



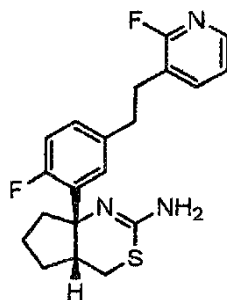
15 El compuesto del título (59 mg) se obtuvo a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 78-(2) (200 mg) y de la 3-bromo-2-fluoropiridina (257 mg) según el Ejemplo 276.

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H].

Ejemplo 278

20 Síntesis de (±)-(4aR*,7aS*)-7a-[2-fluoro-5-[2-(2-fluoropiridin-3-il)etil]fenil]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilamina

[Fórmula 243]



25 Un catalizador de hidróxido de paladio al 10% se añadió a una disolución mixta del compuesto obtenido en el Ejemplo 277 (20 mg) en metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente toda la noche. La suspensión de la reacción se filtró a través de Celite, y se concentró. Después, el residuo resultante se purificó mediante LCMS preparativa para obtener el compuesto del título (18 mg).

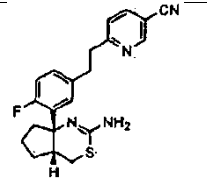
ESI-MS; m/z 374[M⁺+H].

Ejemplo 279

El compuesto del Ejemplo 279 como se muestra en la Tabla 31 más abajo se sintetizó según el Ejemplo 278, usando el compuesto alquínico correspondiente.

30 [Tabla 31]

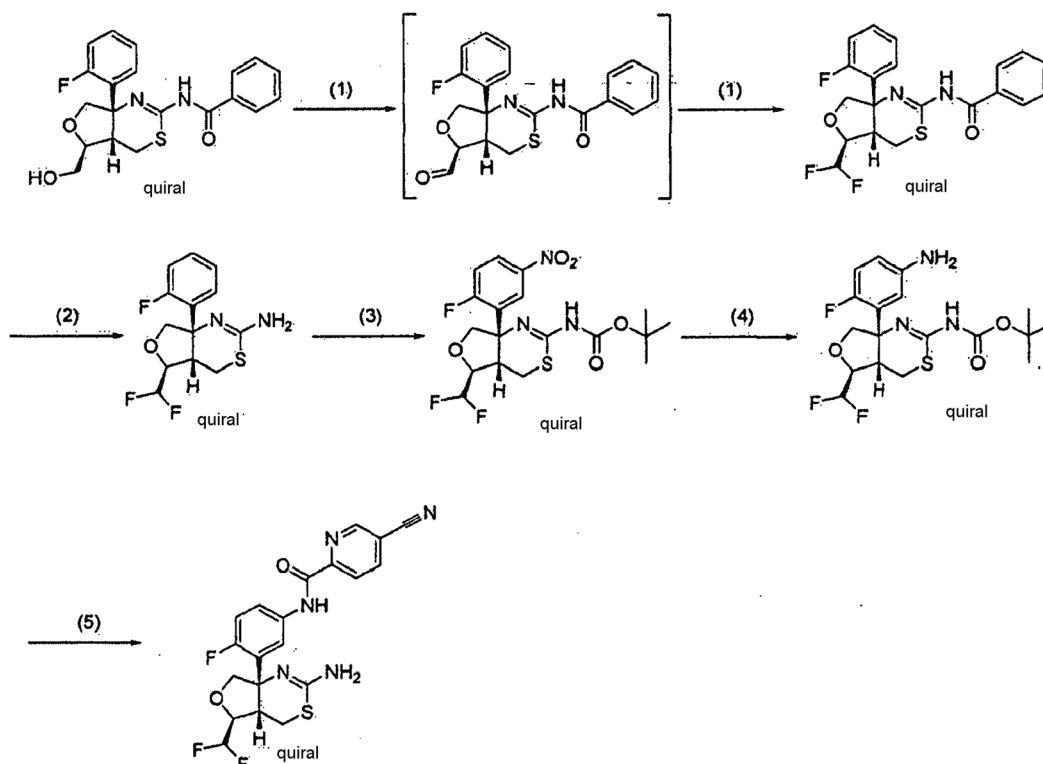
Tabla 31

Ejemplo 279	Estructura química	Nombre de compuesto: (±)-6-{2-[3-(2-amino-4a,5,6,7-tetrahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a(4H)-il)-4-fluorofenil]etil}piridin-3-carbonitrilo
		ESI-MS; m/z 381 [M ⁺ +H]

Ejemplo 280

Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-difluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-dihidropiridin-2-carboxamida

[Fórmula 244]



5

(1) Síntesis de N-[(4aS,5S,7aS)-5-difluorometil-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

Una disolución de DMSO (165 µl) en diclorometano (0,5 ml) se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de oxarilo (166 µl) en diclorometano (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después de que la mezcla se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura, se añadió gota a gota una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 25-(9) (500 mg) en diclorometano (2,5 ml). La mezcla se agitó durante 45 minutos a la misma temperatura. Se añadió diisopropilamina (1,12 ml) a la disolución de la reacción a la misma temperatura, y se calentó hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron una disolución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo, y una se separó capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un cuerpo de aldehído bruto. Se añadió diclorometano (10 ml) al cuerpo de aldehído bruto, y la mezcla se enfrió con hielo. Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (676 µl) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, seguido de calentamiento hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se agitó adicionalmente durante dos horas. Se añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo 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 una cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (170 mg).

Las reacciones según se describen en lo anterior se llevaron a cabo a la misma escala, usando trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (0,95 ml), en vez de trifluoruro de dietilaminoazufre, para obtener el compuesto del título (140 mg).

ESI-MS; m/z 407[M⁺ +H].

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,85-2,91 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,53(d, J=9,2 Hz, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,86-6,15 (m, 1H), 7,12-7,27 (m, 2H), 7,35-7,53 (m, 5H), 8,00-8,18 (m, 2H).

(2) Síntesis de (4aS,5S,7aS)-5-difluoro-7a-(2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

- 10 Se añadió hidrato de hidrazina (738 µl) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 280-(1) (310 mg) en etanol (8 ml), y se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Se añadieron una disolución acuosa 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 se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (185 mg).

ESI-MS; m/z 303[M⁺ +H].

- 15 H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,84 (dd, J=3,6, 13,2 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=3,6, 13,2 Hz, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 1H), 4,45-4,58 (m, 4H), 5,77-6,07 (m, 1H), 7,06 (ddd, J=1,2, 8,4, 12,8 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H).

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

- 20 Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (39,7 µl) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 280-(2) (185 mg) con enfriamiento con hielo. La disolución de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después se vertió sobre hielo. La mezcla resultante se hizo básica con hidróxido de sodio 5N con enfriamiento con hielo. Se añadió cloroformo 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 disolvió en THF (801 ml), y se añadieron trietilamina (0,85 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (801 mg), y la mezcla resultante se agitó durante veinte horas. Se añadieron de nuevo trietilamina (0,85 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (801 mg) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó 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. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (213 mg).

- 30 ESI-MS; m/z 448[M⁺ +H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,53 (s, 9H), 2,78 (dd, J=3,6, 14,0 Hz, 1H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,79-3,84 (m, 1H), 4,46 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,58-4,64 (m, 1H), 5,83-6,13 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 8,21-8,25 (m, 1H), 8,31 (dd, J=2,8, 6,8 Hz, 1H).

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

- 40 Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) y hierro en polvo (276 mg) a una disolución del compuesto obtenido en el Ejemplo 280-(3) (210 mg) en etanol (10 ml), y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La temperatura de la disolución de la reacción se devolvió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. Los materiales insolubles en la disolución de la reacción se eliminaron mediante filtración con Celite. Se añadieron cloruro de sodio acuoso saturado y acetato de etilo 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 una NH-cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (144 mg).

ESI-MS; m/z 418[M⁺ +H].

- 45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 2,76 (dd, J=3,6, 14,0 Hz, 1H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,62(s a, 2H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,50 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 5,94 (dt, J=3,6, 55,6 Hz, 1H), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,87 (dd, J=8,4, 12,4 Hz, 1H).

(5) Síntesis de N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-difluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida

- 50 El compuesto del título (15 mg) se obtuvo según los métodos del Ejemplo 14 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 280-(4) (28 mg) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2) (19 mg).

ESI-MS; m/z 448[M⁺ +H].

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,05 (dd, J=3,6, 14,0 Hz, 1H), 3,40 (dd, J=3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 4,47-4,57 (m, 2H), 6,05 (dt, J=3,2, 54,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=9,2, 12,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=2,8, 7,2 Hz, 1H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,22 (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), 9,96 (s, 1H).

5 Ejemplos 281 a 284

Los compuestos de los Ejemplos 281 a 284 como se muestran en la Tabla 32 más abajo se sintetizaron según los métodos del Ejemplo 280, usando los ácidos carboxílicos correspondientes.

[Tabla 32]

Tabla 32

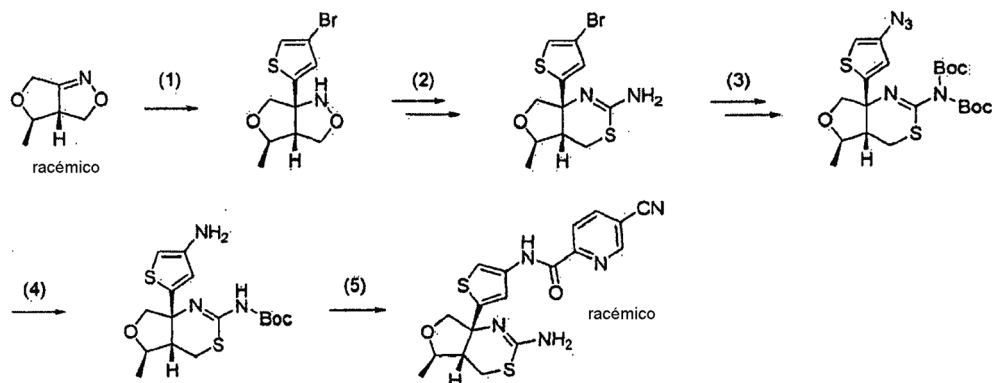
Ejemplo 281		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-difluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida ¹ H-RMN(400MHz,CDCl ₃)δ(ppm): 2.87(dd, J=2.0,13.2Hz,1H), 3.14(dd, J=3.2, 13.6Hz,1H), 3.29-3.34(m,1H), 3.86-3.89(m,1H), 4.48-4.57(m,2H), 5.81-6.10(m,1H), 6.80(t, J=54.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.4, 11.6Hz, 1H), 7.62(dd, J=2.8, 7.2Hz, 1H), 7.93-7.97(m,1H), 8.92(d, J=1.2Hz, 1H), 9.53(d, J=0.8Hz, 1H), 9.65(s, 1H). ESI-MS; m/z 474[M ⁺ +H]
Ejemplo 282		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-difluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloro piridin-2-carboxamida ¹ H-RMN(400MHz,CDCl ₃)δ(ppm): 3.01-3.04(m,1H), 3.35-3.41(m,1H), 3.63-3.72(m,1H), 4.24-4.31(m,1H), 4.45-4.58(m,2H), 5.89-6.18(m,1H), 7.17(dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=2.8, 7.2Hz, 1H), 7.90(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.93-7.99(m,1H), 8.23(d, J=8.4Hz, 1H), 8.59(d, J=2.4Hz, 1H), 9.19(s, 1H). ESI-MS; m/z 457[M ⁺ +H]
Ejemplo 283		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-difluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-trifluorometilpiridin-2-carboxamida ¹ H-RMN(400MHz,CDCl ₃)δ(ppm): 2.87(dd, J=4.0, 13.6Hz, 1H), 3.15(dd, J=3.2, 13.6Hz, 1H), 3.29-3.33(m, 1H), 3.86-3.90(m, 1H), 4.49-4.57(m, 2H), 5.95(dt, J=4.0, 55.6Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.8, 12.0Hz, 1H), 7.62(dd, J=2.8, 7.2Hz, 1H), 7.94-7.99(m, 1H), 8.18(dd, J=2.8, 8.0Hz, 1H), 8.43(d, J=8.0Hz, 1H), 8.89(d, J=0.8Hz, 1H), 9.94(s, 1H). ESI-MS; m/z 491[M ⁺ +H]
Ejemplo 284		Nombre de compuesto: N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-difluorometil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipiridine-2-carboxamida ¹ H-RMN(400MHz,CDCl ₃)δ(ppm): 2.86(dd, J=4.0, 13.6Hz, 1H), 3.13(dd, J=3.2, 13.2Hz, 1H), 3.28-3.32(m, 1H), 3.86-3.89(m, 1H), 4.48-4.56(m, 2H), 5.94(dt, J=4.4, 55.6Hz, 1H), 6.65(t, J=72. Hz, 1H), 7.10(dd, J=8.8, 11.6Hz, 1H), 7.60(dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H), 7.66(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.92-7.96(m, 1H), 8.31(d, J=8.4Hz, 1H), 8.45(d, J=2.8Hz, 1H), 9.84(s, 1H). ESI-MS; m/z 489[M ⁺ +H]

10

Ejemplo 285

Síntesis de (±)-N-[5-((4aS*,5R*,7aR*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-tiofen-3-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida

[Fórmula 245]



(1) Síntesis de (±)-(3aR*,4R*,6aR*)-6a-(4-bromotiofen-2-il)-4-metil-tetrahidro-furo[3,4-c]isoxazol

El compuesto del título (956 mg) se obtuvo según los métodos del Ejemplo de Preparación 76 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 22-(2) (410 mg) y del 2,4-dibromotiofeno (1,64 g).

5 ESI-MS;m/z 290[M⁺ +H].

(2) Síntesis de (±)-(4aS*,5R*,7aR*)-7a-(4-bromo-2-tienil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina

El compuesto del título (270 mg) se obtuvo según los métodos del Ejemplo de Preparación 22 a partir del (±)-(3aR*,4R*,6aR*)-6a-(4-bromotiofen-2-il)-4-metil-tetrahidro-furo[3,4-c]isoxazol. Sin embargo, la reacción debenzoílica correspondiente al Ejemplo de Preparación 22-(7) se llevó a cabo según los métodos del Ejemplo de Preparación 19-(9).

ESI-MS;m/z 335[M⁺ +H].

(3) Síntesis de [(4aS*,5R*,7aR*)-7a-(4-azido-2-tienil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de (±)-di-terc-butilo

15 El compuesto del título (75 mg) se obtuvo según los métodos del Ejemplo de Preparación 71 a partir de la (±)-(4aS*,5R*,7aR*)-7a-(4-bromo-2-tienil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina.

ESI-MS;m/z 496[M⁺ +H].

(4) Síntesis de [(4aS*,5R*,7aR*)-7a-(4-aminotiofen-2-il)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de (±)-terc-butilo

20 Se añadieron cinc (19,7 mg) y formiato de amonio a una disolución de [(4aS*,5R*,7aR*)-7a-(4-azido-2-tienil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]imidodicarbonato de (±)-di-terc-butilo (75 mg) en metanol (5 ml). La mezcla se agitó durante tres días a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron metanol (50 ml), cinc (197 mg) y formiato de amonio (476 mg) a la mezcla de reacción, y después la mezcla se agitó durante tres horas. El exceso de etanol se evaporó a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo para disolver los materiales insolubles. 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 a NH-cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (35 mg).

ESI-MS;m/z 370[M⁺ +H].

30 (5) Síntesis de (±)-N-[5-((4aS*,5R*,7aR*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-tiofen-3-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida

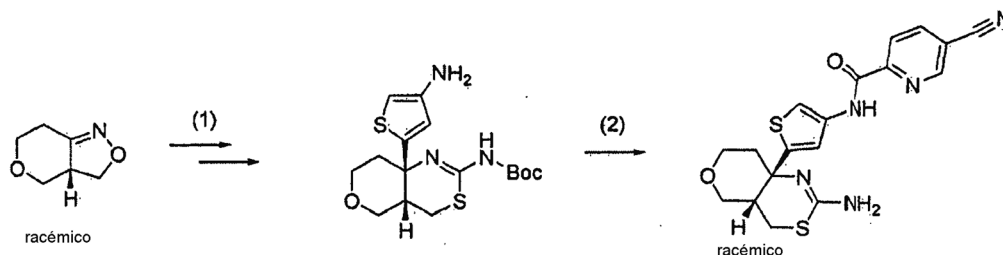
El compuesto del título (27 mg) se obtuvo según los métodos del Ejemplo 14 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 285-(4) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2).

ESI-MS;m/z 400[M⁺ +H].

Ejemplo 286

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

[Fórmula 246]



(1) Síntesis de $(\pm)$ -[(4aS*,8aR*)-8a-(4-amino-tiofen-2-il)-4a,7,8,8a-tetrahidro-4H,5H-6-oxa-3-tia-1-aza-naftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (89 mg) se obtuvo según los métodos del Ejemplo 285 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 8-(2) y del 2,4-dibromotiofeno.

ESI-MS; m/z 370 $[M^+ + H]$.

(2) Síntesis de $(\pm)$ -N-[5-((4aS*,8aR*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-aza-naftalen-8a-il)-tiofen-3-il]-5-cianopiridin-2-carboxamida

El compuesto del título (23 mg) se obtuvo según los métodos del Ejemplo 14 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 286-(1) y del compuesto obtenido en el Ejemplo de Preparación 13-(2).

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

Ejemplo 1 de Ensayo

Cuantificación del péptido A β en cultivo de neuronas de cerebro de feto de rata

(1) Cultivo neuronal primario de rata

Se prepararon cultivos neuronales primarios a partir de la corteza cerebral de ratas embrionarias de 18 días Wistar (Charles River Japan, Yokohama, Japón). Específicamente, los embriones se retiraron asépticamente de ratas 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 μ M 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 μ m (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 μ l/pocillo a una densidad celular inicial de 5×10^5 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 μ g/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 μ g/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.

(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 μ l/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 μ l/pocillo de la dilución a y se mezclaron suficientemente con el medio. La concentración final de DMSO fue 1% o menos. Al grupo de control sólo se añadió DMSO.

(3) Toma de muestras

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

(4) Evaluación de la supervivencia celular

La supervivencia celular se evaluó mediante un ensayo de MTT según el siguiente procedimiento. Después de recoger el medio, se añadieron a los pocillos 100 μ l/pocillo de un medio previamente calentado. Además, se añadieron a los pocillos 8 μ l/pocillo de una disolución de 8 mg/ml de MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) en D-PBS(-) (disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA). La placa de cultivo de poliestireno de 96 pocillos se incubó en una incubadora a 37°C en 5% de CO₂-95% de aire durante 20 minutos. Se le añadieron 100 μ l/pocillo de un tampón de lisis de MTT, y los cristales de MTT formazano se disolvieron suficientemente en el tampón en la incubadora a 37°C en 5% de 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 μ l de cada uno de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético, para permitir que la disolución tenga un pH final de alrededor de 4,7.

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

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

(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 A β

Para ELISA de A β , 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 A β se llevó a cabo según los protocolos recomendados por los fabricantes (métodos descritos en los documentos adjuntos). Sin embargo, la curva de calibración de A β se creó usando el péptido beta-amiloide 1-42 de rata y el péptido beta-amiloide 1-40 de rata (Calbiochem, #171596 [A β ₄₂], #171593 [A β ₄₀]). Los resultados se muestran en las Tablas 33, 34 y 35 más abajo como porcentaje a la concentración de A β en el medio del grupo de control (% de CTRL).

[Tabla 33]

Tabla 33

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)
3	0.009	26	0.0069
5	0.003	27	0.011
6	0.088	28	0.012
9	0.028	29	0.004
19	0.045	30	0.011
20	0.005	31	0.004

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)
21	0.013	32	0.0011
22	0.005	33	0.01
23	0.01	34	0.115
24	0.0043	36	0.384
25	0.0061	37	0.029

[Tabla 34]

Tabla 34

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)
38	0.006	90	0.0025
39	0.007	91	0.0014
40	0.026	92	0.005
41	0.006	93	0.003
42	0.004	94	0.002
43	0.019	95	0.001
48	0.575	96	0.001
49	0.0008	98	0.001
50	0.0009	99	0.001
51	0.0016	100	0.002
52	0.002	104	0.212
53	0.002	105	0.121
54	0.0017	106	0.088
55	0.0011	107	0.017
56	0.003	108	0.001
57	0.003	109	0.0018
58	0.007	110	0.005
59	0.002	117	0.158
60	0.012	120	0.038
63	0.011	121	0.263
64	0.008	122	0.123
65	0.038	126	0.07
66	0.0013	127	0.214
67	0.0014	128	0.231

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)
68	0.006	129	0.065
69	0.002	132	0.044
70	0.002	133	0.063
71	0.001	134	0.086
72	0.002	135	0.015
73	0.007	136	0.025
75	0.003	137	0.047
79	0.028	138	0.063
80	0.008	139	0.169
81	0.014	140	0.067
82	0.425	141	0.016
84	0.893	142	0.01
87	0.062	143	0.016
88	0.075	144	0.011
89	0.0032	145	0.003

[Tabla 35]

Tabla 35

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)
146	0.032	197	0.22
147	0.012	198	0.129
148	0.009	199	0.012
149	0.414	200	0.044
151	0.167	202	0.003
158	0.053	204	0.023
160	0.521	205	0.025
163	0.367	206	0.002
164	0.001	207	0.003
165	0.012	215	0.01
166	0.004	223	0.316
167	0.006	224	0.271
168	0.016	225	0.198
169	0.027	226	0.233

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)
170	0.21	229	0.544
171	0.089	230	0.202
172	0.007	233	0.086
173	0.072	236	0.059
174	0.011	237	0.08
175	0.009	238	0.35
176	0.01	239	0.238
177	0.018	240	0.039
178	0.044	243	0.069
179	0.098	245	1.159
180	0.003	248	0.016
181	0.047	249	0.018
182	0.09	250	0.027
183	0.028	251	0.12
184	0.013	252	0.187
185	0.01	253	0.171
186	0.03	254	0.043
187	0.054	255	0.158
188	0.022	256	0.038
189	0.008	257	0.017
190	0.012	258	0.376
191	0.009	259	0.372
195	0.068	260	0.17
196	0.977	261	0.277

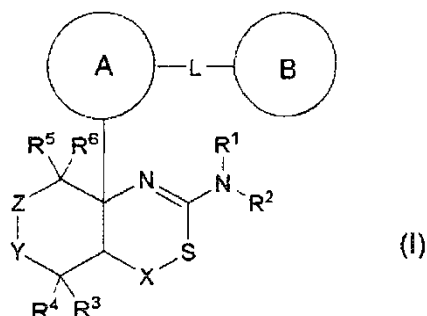
Como está claro a partir de los resultados de la Tabla 1, se demostró que el compuesto de la presente invención tiene un efecto reductor de la producción de A β 42.

Aplicabilidad industrial

- 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 benzocondensado 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, una fórmula -NR^eCO- (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), una fórmula -NR^eSO₂- (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), una fórmula -NR^e- (en la que R^e 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 alquilo 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 , un grupo alquénilo de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , o un grupo alquínilo 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 grupo metileno que puede tener 1 a 2 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α ,

25 Y en un enlace sencillo, -NR^Y- (en el que R^Y 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 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) o un átomo de oxígeno,

30 Z es un enlace sencillo o un grupo alqueno de C₁₋₃ 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 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 , 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

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 un grupo alquilo de C_{1-6}), un grupo alquenilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo alquinilo de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente β , un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno a dos 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, un grupo alcoxi de C_{1-6} , un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo cicloalquilo de C_{3-8} y un grupo oxo].

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según la reivindicación 1, en el que Y es un enlace sencillo y Z es un alquileo de C_{1-3} que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α .

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según la reivindicación 1, en el que Y es un átomo de oxígeno y Z es un alquileo de C_{1-3} que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α .

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según la reivindicación 1, en el que Y es un átomo de oxígeno y Z es un enlace sencillo.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo según la reivindicación 1, en el que Y es $-NR^Y$ - (en el que R^Y es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo aril C_{6-14} -sulfonilo que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α , un grupo arilo de C_{6-14} que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α), un átomo de azufre, un sulfóxido o una sulfona, y Z es un enlace sencillo, un alquileo de C_{1-3} que puede tener de 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 5, en el que L es un enlace sencillo, una fórmula $-NR^eCO-$ (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente α) o una fórmula $-NR^eSO_2-$ (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener de 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 5, en el que L es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo alquileo 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 .

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que L es una fórmula $-NR^eCO-$ (en la que R^e es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede tener de 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 el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:

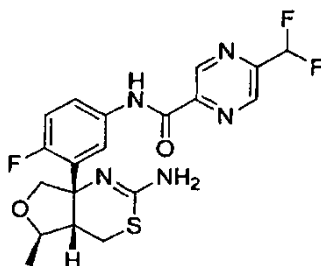
1) (+)-N-{3-[(4aR*,8aS*)-2-amino-4,4a,5,6,7,8-hexahidrobenzo[d][1,3]tiazin-8a-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida,

2) (+)-N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}-5-cloropiridin-2-carboxamida,

3) N-{3-[(4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil}piridin-2-carboxamida,

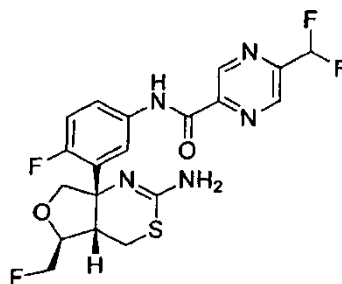
- 4) N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluoropiridin-2-carboxamida,
- 5) N-[3-((4aR*,8aS*)-2-amino-4a,5,6,7,8-hexahidrobencod[1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 5 6) N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 7) N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 10 8) N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 9) N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipiridin-2-carboxamida,
- 10) N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 15 11) N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 12) N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 20 13) N-[3-((7S*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 14) N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 15) N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 25 16) N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 17) (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 30 18) (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 19) (+)-N-[3-((4aR*,9aS*)-2-amino--ciclohepta[d][1,3]tiazin-9a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 20) N-[3-((4aR*,7aS*)-2-amino-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-metoxifenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 35 21) N-[3-((4aS*,7aS*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 22) (4aR,7aS)-7a-[3-(2-fluoro-piridin-3-il)fenil]-6-fenil-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrolo [3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina,
- 23) (4aR*,7aS*)-7a-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilamina,
- 40 24) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 25) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 26) N-[3-((4aS*,8aS*)-2-amino-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 45 27) N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-etil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometoxipirazin-2-carboxamida,

- 28) N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 29) N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 5 30) N-[3-((4aS*,5S*,7aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 31) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cianopiridin-2-carboxamida,
- 10 32) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-fluorometoxipirazin-2-carboxamida,
- 33) N-[3-((4aS*,5S*,8aS*)-2-amino-5-fluorometil-4a,5,7,8-tetrahidro-4H-6-oxa-3-tia-1-azanaftalen-8a-il)-4-fluorofenil]-5-cloropiridin-2-carboxamida,
- 34) N-[3-((4aS*,6S*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida,
- 15 35) N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-amino-6-metoxi-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida, y
- 36) N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-amino-6-fluoro-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida.
10. El compuesto según la reivindicación 1, N-[3-((4aS*,5R*,7aS*)-2-amino-5-metil-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida, representado por la fórmula:
- 20



o una sal farmacéuticamente del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 1, N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-amino-5-fluorometil-4a,5-dihidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil]-5-difluorometilpirazin-2-carboxamida, representado por la fórmula:



- 25
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. 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 11.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa.
- 30
14. El compuesto para uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad neurodegenerativa es demencia de tipo Alzheimer o síndrome de Down.