

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 087**

51 Int. Cl.:

C07D 279/06 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2009 E 09739419 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2297120**

54 Título: **Derivados de aminodihidrotiazina como inhibidores de BACE para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

02.05.2008 US 49881 P

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

22.10.2015

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**AUDIA, JAMES EDMUND;
MERGOTT, DUSTIN JAMES;
SHEEHAN, SCOTT MARTIN y
WATSON, BRIAN MORGAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 087 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminodihidrotiazina como inhibidores de BACE para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

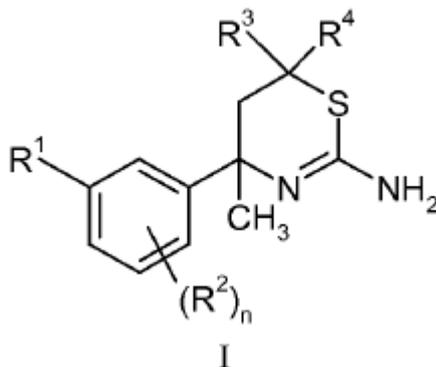
Campo de la invención

5 La presente invención pertenece al campo del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y otras enfermedades y trastornos en los que participa el péptido amiloide β ($A\beta$), un segmento peptídico neurotóxico y altamente agregante de la proteína precursora amiloide (APP). En concreto, se proporcionan potentes inhibidores de β -secretasa o enzima de escisión de la proteína precursora amiloide en el sitio β (BACE). La inhibición total o parcial de BACE ha mostrado tener un efecto importante en las patologías relacionadas con la placa y dependientes de la placa en modelos de ratón, lo que sugiere que incluso las pequeñas reducciones en los niveles de $A\beta$ pueden dar lugar a una
10 reducción significativa a largo plazo de la carga de placa y de los déficit sinápticos, proporcionando así importantes beneficios terapéuticos.

Los inhibidores de BACE que están actualmente descritos son análogos del estado de transición peptidomimético, que normalmente contienen un resto hidroxietilo. Aunque muchos de estos compuestos son potentes inhibidores de BACE, sus altos pesos moleculares y su baja permeabilidad de membrana les convierten en malos candidatos a fármacos. Ha habido una progresión desde las grandes moléculas peptidomiméticas a pequeñas moléculas tales como una variedad de armazones de hidroxietilamina, así como de armazones que contienen heterocíclicos. Véase, por ejemplo, Durham y Sheperd, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 9(6), 776-791 (2006)). Se han descrito ciertos compuestos de aminotiazina como inhibidores de BACE en el documento WO 2007/049532.

Se necesitan inhibidores de BACE que sean potentes y más eficaces para proporcionar tratamientos para los trastornos mediados por el péptido $A\beta$, tales como la enfermedad de Alzheimer. La presente invención proporciona nuevos inhibidores potentes y eficaces de BACE.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



en la que:

25 n es 0, 1 o 2;
 R^1 es pirimidinilo, pirazinilo opcionalmente sustituido con cloro o flúor, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno, de manera independiente, entre cloro, flúor y alcoxi C_1-C_3 ;
 R^2 se selecciona, en cada caso de manera independiente, entre cloro y flúor;
 R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con hidroxilo; y
 30 R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

35 La presente invención proporciona además un compuesto para su uso en un procedimiento de prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona además un compuesto para su uso en un procedimiento de prevención de la progresión en un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un
40 paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento de inhibición de BACE en un paciente, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

5 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento de inhibición de la escisión mediada por la β -secretasa de la proteína precursora amiloide, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona además un compuesto para su uso en un procedimiento de inhibición de la producción de péptido A β , que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

10 La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en terapia, en particular, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o para la prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la inhibición de BACE. La invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la producción de péptido A β .

15

20

Además, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para la prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica adaptada para la inhibición de BACE.

25 Por otro lado, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para la inhibición de la escisión mediada por la β -secretasa de la proteína precursora amiloide. La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de las afecciones producidas como consecuencia de niveles excesivos de péptido A β , que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 Los términos químicos generales usados en las fórmulas anteriores tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₃" se refiere a metilo, etilo, propilo e isopropilo. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a restos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

"Alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo" es un grupo alquilo C₁-C₄ en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un resto hidroxilo.

35 El término "alcoxi C₁-C₃" es un grupo alquilo C₁-C₃ unido a un átomo de oxígeno, y se refiere a metoxi, etoxi, propoxi e *iso*-propoxi.

La expresión "grupo protector de nitrógeno" pretende significar un resto que es estable en las condiciones de reacción proyectadas, pero que, sin embargo, se puede selectivamente mediante reactivos y condiciones de reacción compatibles con la amina regenerada. Dichos grupos son bien conocidos por el experto en la materia y se describen en la literatura. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Capítulo 7, John Wiley and Sons Inc., (1999).

40

La expresión "inhibición de la producción de péptido A β " pretende significar la disminución de los niveles *in vivo* de péptidos A β en un paciente a niveles normales, si son excesivos, o a niveles por debajo de los normales, según sea necesario.

45 La expresión "cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I" pretende significar la dosis o las dosis de un compuesto de Fórmula I necesaria/s para inhibir BACE lo suficiente como para reducir los niveles *in vivo* de péptido A β en un paciente hasta niveles normales o inferiores a los normales.

El término "tratamiento" pretende incluir la ralentización o detención de la progresión de la enfermedad en un paciente.

50 El deterioro cognitivo leve se ha definido como una posible fase prodrómica de la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer basada en la presentación clínica y en la progresión, con el tiempo, de los pacientes que presentan deterioro cognitivo leve a la demencia de Alzheimer. (Morris, *et al.*, *Arch. Neurol.*, 58, 397-405 (2001); Petersen, *et al.*, *Arch. Neurol.*, 56, 303-308 (1999)). La expresión "prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer" incluye ralentizar, detener o invertir la progresión del deterioro cognitivo leve a la

enfermedad de Alzheimer en un paciente.

El experto en la materia apreciará que los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas tautoméricas como las representadas en la Figura (1). Cuando, en la presente solicitud, se hace cualquier referencia a uno de los tautómeros específicos de los compuestos de Fórmula I, se entiende que engloban tanto las formas tautoméricas como todas las mezclas de las mismas.

5

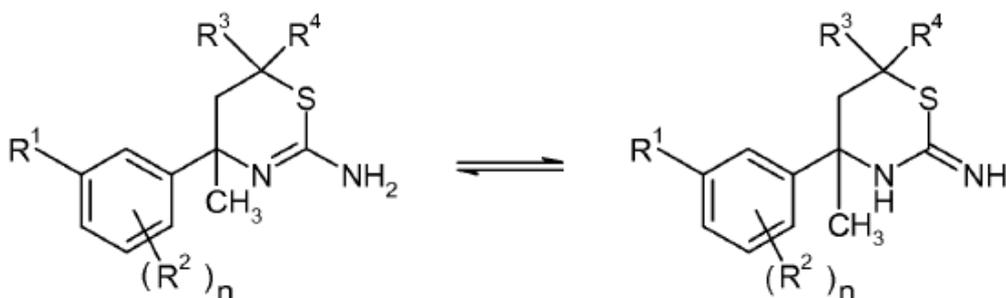
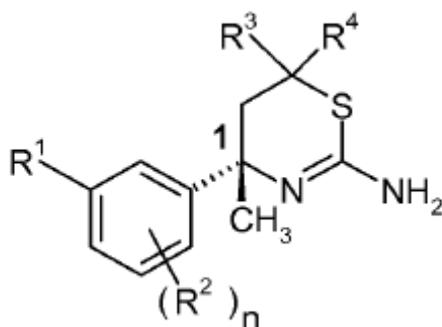


Figura (1)

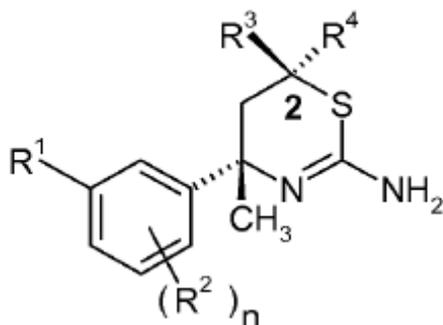
El experto en la materia apreciará que los compuestos de Fórmula I se componen de un núcleo que contiene al menos un centro quiral:



10

Figura (2)

Aunque la presente invención contempla todos los enantiómeros individuales, así como las mezclas de los enantiómeros de dichos compuestos que incluyen racematos, los compuestos con la configuración absoluta en el átomo marcado con 1, como se ilustra en la Figura (2), son los compuestos de Fórmula I preferidos.



15

Figura (3)

Además, cuando están apropiadamente sustituidos, los compuestos con la configuración absoluta del átomo marcado con 2, como se ilustra en la Figura (3), son los compuestos de Fórmula I preferidos.

20

Además, el experto en la materia apreciará que se pueden crear centros quirales adicionales en los compuestos de la invención mediante la selección de ciertas variables. La presente invención contempla todos los enantiómeros o diastereómeros individuales, así como las mezclas de los enantiómeros y diastereoisómeros de dichos compuestos

que incluyen racematos.

El experto en la materia también apreciará que las designaciones (*R*) o (*S*) de Cahn-Ingold-Prelog para todos los centros quirales variarán dependiendo de los patrones de sustitución del compuesto en particular. Los enantiómeros o diastereómeros individuales se pueden preparar comenzando con reactivos quirales, o mediante técnicas sintéticas estereoselectivas o estereoespecíficas. Como alternativa, los enantiómeros o diastereómeros individuales se pueden aislar de mezclas mediante técnicas cromatográficas o de cristalización quirales convencionales en cualquier momento conveniente de la síntesis de los compuestos de la invención. Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la invención son una realización preferida de la invención.

Los compuestos de la presente invención son aminas y, por consiguiente, reaccionan con cualquiera de una serie de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, *et al.* "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", (VCHAWiley-VCH, 2002); S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, N° 1, enero de 1977. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las formadas con ácido clorhídrico.

Aunque todos los compuestos de Fórmula I son inhibidores útiles de BACE, se prefieren ciertas clases de compuestos. Los siguientes párrafos describen dichas clases preferidas:

- a) R¹ es pirimidinilo;
- b) R¹ es pirazinilo opcionalmente sustituido con flúor;
- c) R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido una o dos veces, seleccionado, en cada caso de manera independiente, entre cloro, flúor o metoxi;
- d) R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con flúor o metoxi;
- e) R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con flúor;
- f) R² es flúor;
- g) R² es cloro;
- h) n es 0;
- i) n es 1;
- j) n es 2;
- k) R³ es hidrógeno;
- l) R³ es metilo sustituido con hidroxilo;
- m) R³ es metilo;
- n) R³ es isopropilo sustituido con hidroxilo;
- o) R⁴ es hidrógeno;
- p) R⁴ es metilo;
- q) El compuesto de Fórmula I tiene una configuración absoluta de (*S*) en el centro quiral adyacente al nitrógeno del anillo aminotiazina;
- r) El compuesto de Fórmula I es una base libre;
- s) El compuesto de Fórmula I es una sal farmacéuticamente aceptable;
- t) El compuesto de la Fórmula I es la sal clorhidrato;
- u) El compuesto de fórmula I es la sal diclorhidrato.

Una realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R¹ es pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido una o dos veces, seleccionado, en cada caso de manera independiente, entre cloro, flúor o metoxi, o pirazinilo opcionalmente sustituido con flúor; R² es cloro o flúor; R³ es hidrógeno, metilo, metilo sustituido con hidroxilo, o *iso*-propilo sustituido con hidroxilo; R⁴ es hidrógeno o metilo; y n es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En dicha realización, se prefiere que la configuración absoluta del centro quiral adyacente al nitrógeno del anillo de aminotiazina sea (*S*); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R¹ es pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido una o dos veces, seleccionado, en cada caso de manera independiente, entre cloro, flúor o metoxi, o pirazinilo opcionalmente sustituido con flúor; R² es cloro o flúor; R³ es hidrógeno, metilo, metilo sustituido con hidroxilo o *iso*-propilo sustituido con hidroxilo; R⁴ es hidrógeno; y n es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En dicha realización, se prefiere que la configuración absoluta del centro quiral adyacente al nitrógeno del anillo de aminotiazina sea (*S*); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

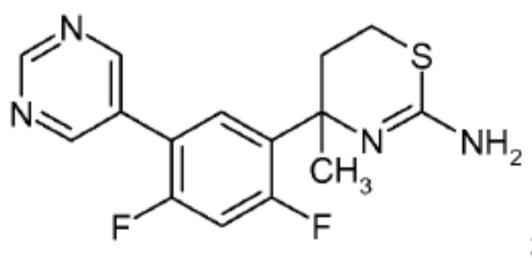
Una realización más preferida de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R¹ es pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido una o dos veces, seleccionado, en cada caso de manera independiente entre cloro o flúor, o pirazinilo opcionalmente sustituido con flúor; R² es cloro o flúor; R³ es hidrógeno, metilo; R⁴ es hidrógeno; y n es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En dicha realización, se prefiere que la configuración absoluta del centro quiral adyacente al nitrógeno del anillo de aminotiazina sea (*S*); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R¹ es pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido con flúor o metoxi, o pirazinilo opcionalmente sustituido con flúor; R² es flúor; R³ es hidrógeno o metilo; R⁴ es hidrógeno; y n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En dicha realización, se prefiere que la configuración absoluta del centro quiral adyacente al nitrógeno del anillo de aminotiazina sea (S); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Una realización más preferida de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R¹ es pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido con flúor, o pirazinilo opcionalmente sustituido con flúor; R² es flúor; R³ es hidrógeno o metilo; R⁴ es hidrógeno; y n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En dicha realización, se prefiere que la configuración absoluta del centro quiral adyacente al nitrógeno del anillo de aminotiazina sea (S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

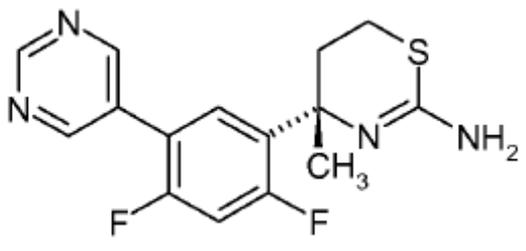
Una realización especialmente preferida de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R¹ es pirimidinilo; R² es flúor; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; y n es 2; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En dicha realización, se prefiere que la configuración absoluta del centro quiral adyacente al nitrógeno del anillo de aminotiazina sea (S); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Una realización especialmente preferida adicional de la presente invención que se refiere a los compuestos de fórmula I es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención que se refiere a los compuestos de fórmula I es



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de BACE. Así pues, la presente invención también proporciona un procedimiento de inhibición de BACE en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad inhibitoria de BACE de un compuesto de Fórmula I. Se prefiere que el paciente que se vaya a tratar mediante la administración de los compuestos de Fórmula I sea ser humano.

30 Como inhibidores de BACE, los compuestos de la presente invención son útiles para suprimir la producción de péptido A β y, por lo tanto, para el tratamiento de trastornos producidos como consecuencia de niveles excesivos de péptido A β debido a la sobreproducción y/o al aclaramiento reducido del péptido A β . Una realización adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o una afección susceptible de ser mejorada o prevenida por la inhibición de BACE. Por lo tanto, se cree que los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento o en la prevención de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, otras demencias degenerativas tales como: demencias de origen vascular y degenerativo mixto, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con la parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con la degeneración basal cortical y la variante de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer.

35

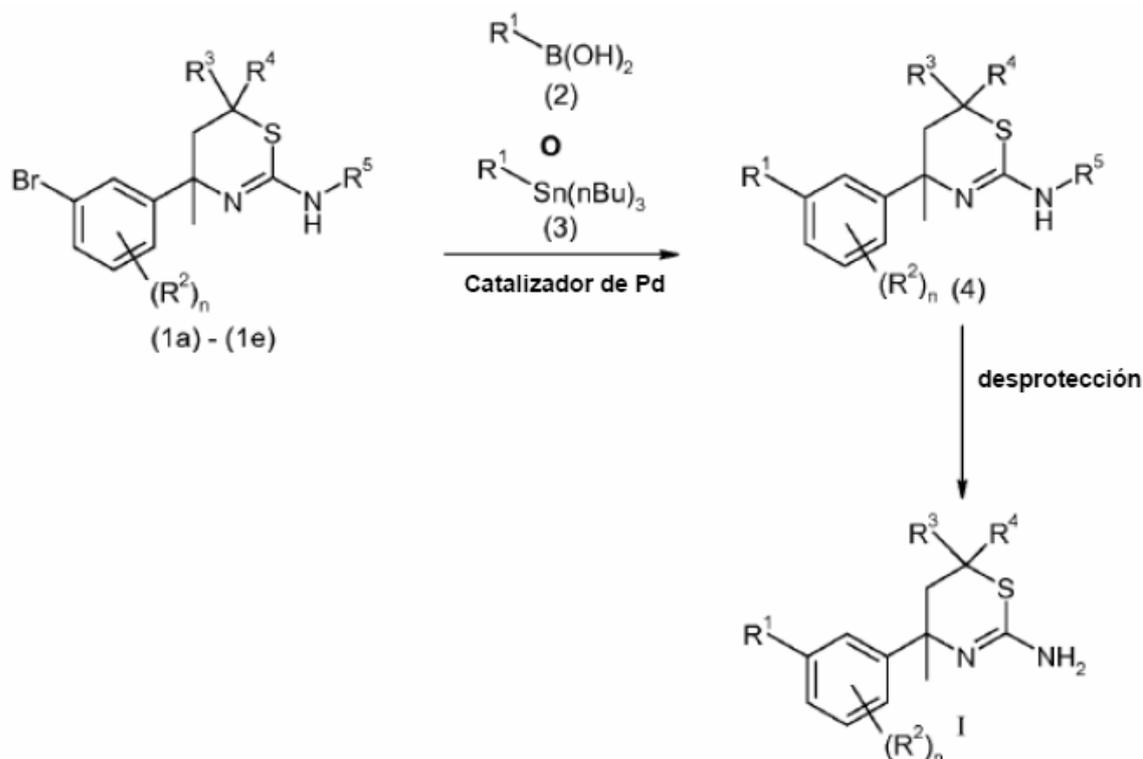
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas que figuran a continuación. El experto en la materia reconocerá que las etapas individuales de los siguientes esquemas se pueden modificar para proporcionar los compuestos de Fórmula I. El orden concreto de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto que se esté sintetizando en particular, del compuesto de partida y de la labilidad relativa de los restos sustituidos. Los productos de cada etapa de los siguientes esquemas se pueden obtener mediante procedimientos convencionales, incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización.

Se han dejado sin especificar ciertos centros estereoquímicos, y se han eliminado ciertos sustituyentes de los siguientes esquemas para mayor claridad, sin pretenden limitar, en modo alguno, las enseñanzas de los esquemas. Además, los isómeros individuales, enantiómeros o diastereómeros se pueden separar en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de Fórmula I mediante procedimientos tales como la cromatografía quiral.

Además, los productos intermedios descritos en los siguientes esquemas contienen una serie de grupos protectores de nitrógeno. El grupo protector variable puede ser igual o diferente en cada aparición dependiendo de las condiciones de reacción concretas y de las transformaciones particulares que se vayan a realizar. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas por el experto en la materia, y se describen en la literatura. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", *supra*.

En los siguientes esquemas, todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, están definidos previamente. Como se apreciará, los compuestos de fórmulas (1a) a (1e), (2) y (3) se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos que son muy conocidos y están establecidos en la técnica, incluyendo procedimientos y procesos similares a los descritos en el presente documento. Los materiales de partida necesarios están disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de materiales disponibles en el mercado mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

Esquema I



El Esquema I muestra la reacción de un compuesto apropiado de cualquiera de las fórmulas (1a) a (1e), en las que R^5 es un grupo protector de nitrógeno tal como acetilo, benzoílo o *t*-butoxicarbonilo, con un compuesto apropiado de fórmula (2) o de fórmula (3), dando un compuesto de Fórmula I tras la desprotección del compuesto intermedio (4).

Se hace reaccionar un compuesto de cualquiera de las fórmulas (1a) a (1e) con un compuesto de fórmula (2) en una reacción de acoplamiento de Suzuki usando un reactivo de paladio adecuado, tal como cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), tetraquistrifenilfosfina de paladio, $PdCl_2$ o acetato de paladio (II), en presencia de una

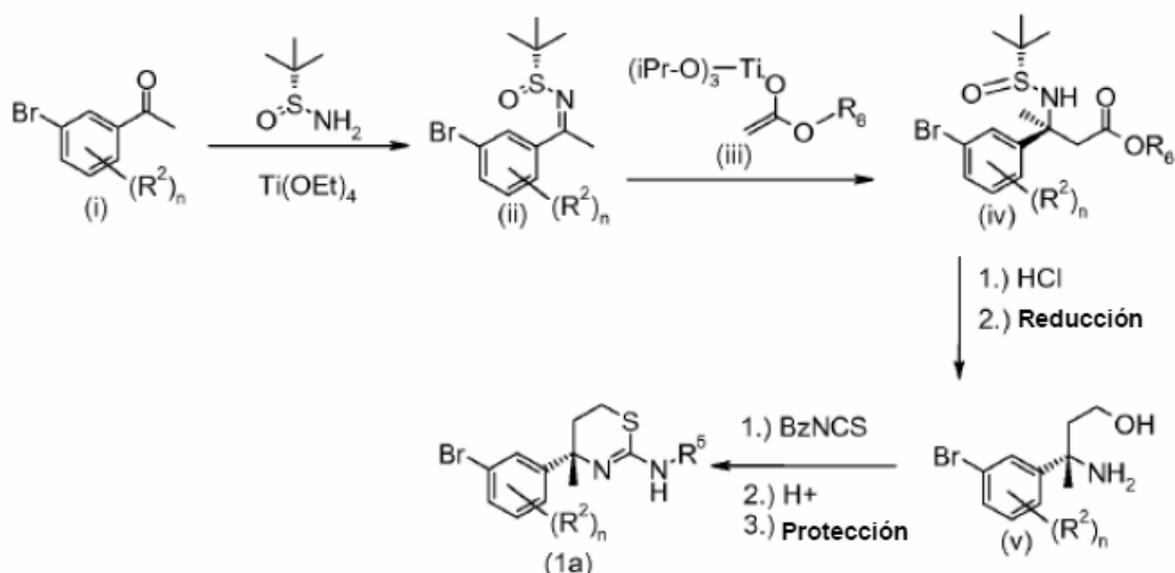
base adecuada, tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o carbonato de potasio. Dichas reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado, tal como 1,2-dimetoxietano, agua, etanol, acetonitrilo, dimetilformamida o dioxano, o mezclas de los mismos.

5 Como alternativa, se hace reaccionar un compuesto de cualquiera de las fórmulas (1a) a (1e) con un compuesto de fórmula (3) en una reacción de acoplamiento de Stille usando un reactivo de paladio adecuado, tal como cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), PdCl_2 o tetraquitrifenilfosfina de paladio, en presencia de un aditivo adecuado, tal como cloruro de litio o fluoruro de cesio. Dichas reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado, tal como tolueno o DMF, o mezclas de los mismos.

10 En una etapa opcional, se puede formar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I mediante la reacción de una base libre apropiada de Fórmula I con un ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en un disolvente adecuado en condiciones convencionales. Además, la formación de dichas sales puede producirse de forma simultánea, tras la desprotección de un grupo protector de nitrógeno. La formación de dichas sales es bien conocida y apreciada en la técnica.

15 Los compuestos de fórmula (1a) se pueden preparar mediante dos variantes. Los Esquemas II y III representan las etapas sintéticas que comienzan con un compuesto apropiado de fórmula (i), dando un compuesto de fórmula (1a) en el que R^6 sea metilo o etilo, y R^5 sea un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como acetilo, benzoilo o *t*-butoxicarbonilo.

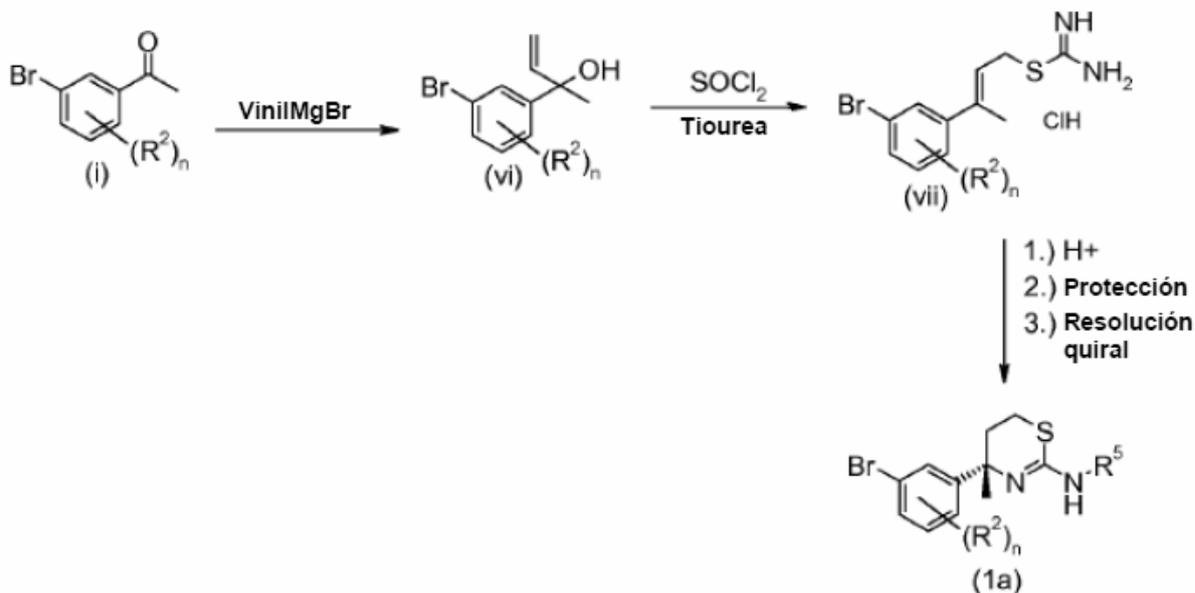
Esquema II



20 En el Esquema II, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (i) con amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfínico en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ en un disolvente adecuado, tal como THF, dando un compuesto de fórmula (ii). Se prepara un compuesto de fórmula (iii) mediante la adición de *n*-BuLi a diisopropilamina en un disolvente adecuado, tal como THF. Se añade el compuesto de acetato apropiado seguido por un exceso de triisopropóxido de clorotitanio. Se añade un compuesto de fórmula (ii) a la solución de un compuesto de fórmula (iii), dando un compuesto de fórmula (iv). La desprotección de la amina se lleva a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica y es seguida por

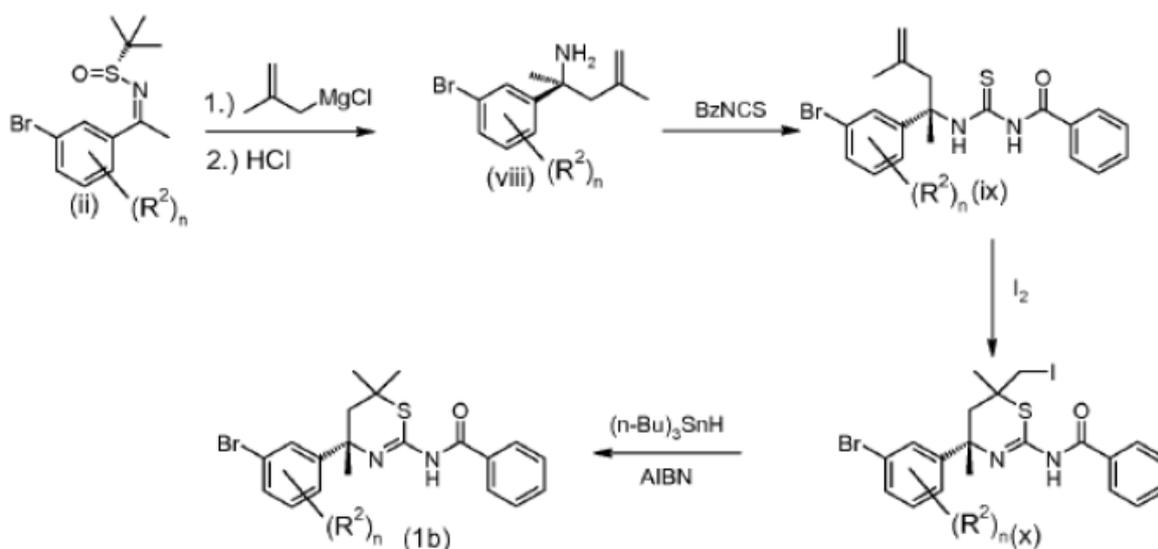
25 la reducción del éster al alcohol mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio. Al alcohol (v), se añade isotiocianato de benzoilo. El compuesto intermedio se trata con HCl para facilitar tanto la formación de tiezeno como la eliminación del grupo benzoilo, y, a continuación, se añade un grupo protector de nitrógeno adecuado, dando un compuesto de la fórmula (1a).

Esquema III



5 En el Esquema III, se añade un exceso de bromuro de vinilmagnesio a un compuesto de fórmula (i) en un disolvente adecuado, tal como THF, dando un compuesto de fórmula (vi). El alcohol (vi) se trata con cloruro de tionilo o PBr_3 en un disolvente adecuado, tal como hexano o etanol, seguido de la adición de tiourea, dando un compuesto de fórmula (vii). Se trata el compuesto de fórmula (vii) con ácido a una temperatura elevada, proporcionando la aminotiazina racémica que se protege con un grupo protector de nitrógeno adecuado y se somete a condiciones de purificación, tales como cromatografía o cristalización quiral, dando un compuesto de fórmula (1a).

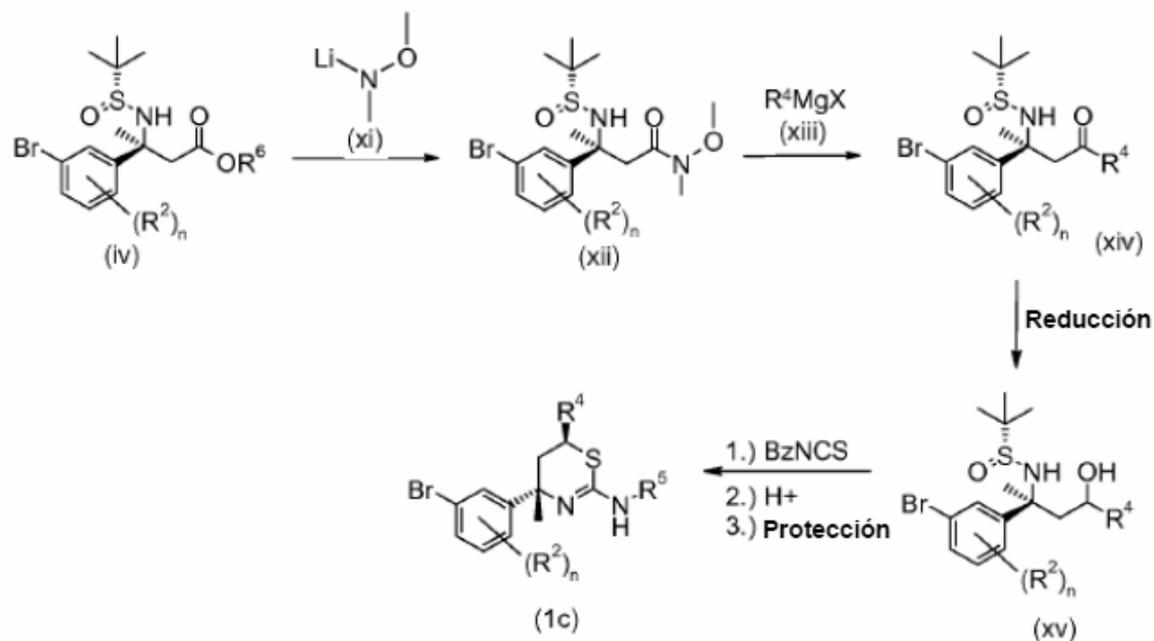
Esquema IV



10 El Esquema IV representa las etapas sintéticas que parten de un compuesto apropiado de fórmula (ii), dando un compuesto de fórmula (1b). Se añade un exceso de cloruro de 2-metilalilmagnesio a una solución de un compuesto de fórmula (ii) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Se trata el producto intermedio resultante con una solución de HCl en un disolvente adecuado, tal como dioxano, dando un compuesto de fórmula (viii). Se hace reaccionar la amina (viii) con isotiocianato de benzoilo en un disolvente adecuado, tal como THF, dando un compuesto de fórmula (ix). El tratamiento de un compuesto de fórmula (ix) con un exceso de yodo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dará un compuesto de fórmula (x). Por último, la adición de hidruro de tri-*N*-butilestaño y AIBN en un disolvente adecuado, tal como tolueno, dará un compuesto de fórmula (1b).

15

Esquema V

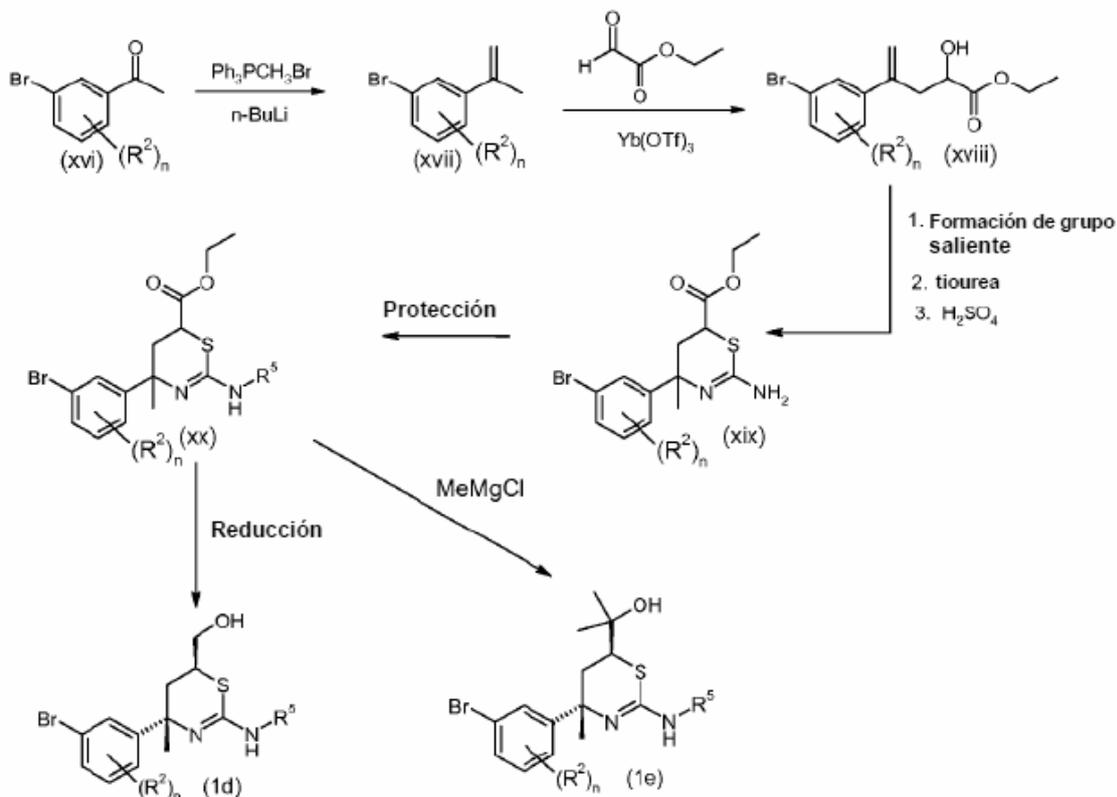


El Esquema V representa las etapas sintéticas que dan un compuesto de fórmula (1c) a partir de un compuesto apropiado de fórmula (iv). X es bromo o cloro. R^5 es un grupo protector de nitrógeno adecuado. R^6 es metilo o etilo.

5 El compuesto (xi) se prepara haciendo reaccionar *N,O*-dimetilhidroxilamina con un exceso de butil-litio en un disolvente adecuado, tal como THF. Se añade un compuesto de fórmula (iv) a una solución del compuesto (xi), dando un compuesto de fórmula (xii). Se añade un exceso de haluro de magnesio apropiado (xiii) a una solución de un compuesto de fórmula (xii) en un disolvente adecuado, tal como THF. Se reduce la cetona resultante (xiv) al alcohol (xv) en condiciones bien conocidas y apreciadas en la técnica, por ejemplo, mediante borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como metanol. Al alcohol (xv), se añade isotiocianato de benzoilo. Se trata el

10 compuesto intermedio con HCl y luego se añade un grupo protector de nitrógeno adecuado, dando un compuesto de la fórmula (1c).

Esquema VI



El Esquema VI representa las etapas sintéticas que dan un compuesto de fórmula (1d) y un compuesto de fórmula (1e) a partir de un compuesto apropiado de fórmula (xvi), en la que R^5 es un grupo protector de nitrógeno adecuado.

5 Se prepara un compuesto de fórmula (xvii) haciendo reaccionar primero bromuro de (metil)trifenilfosfonio y *n*-butil-litio en un disolvente adecuado, tal como THF. A esta solución, se añade lentamente un compuesto de fórmula (xvi), por ejemplo, mediante un embudo de adición o una bomba de jeringa. Se prepara un compuesto de fórmula (xviii) mediante la adición de glicolato de etilo y trifluorometanosulfonato de iterbio oxalato, dando un compuesto de fórmula (xviii) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo.

10 Se prepara un compuesto de fórmula (xix) mediante un procedimiento de tres etapas: primero, se transforma el alcohol de un compuesto de fórmula (xviii) en un grupo saliente, por ejemplo, mediante la reacción con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base amina apropiada, tal como 2,6-lutidina o diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno. Se añade un exceso de tiourea y, luego, el se añade el compuesto intermedio resultante a un exceso de ácido sulfúrico. Se protege el grupo amino resultante de un compuesto de fórmula (xix) con un grupo protector de nitrógeno adecuado mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica, dando un compuesto de fórmula (xx). La reacción de un compuesto de fórmula (xx) se puede llevar a cabo en dos variantes para producir bien un compuesto de fórmula (1d) o un compuesto de fórmula (1e).

20 Un compuesto de (1d) se puede preparar mediante la reducción del éster del compuesto (xx) mediante procedimientos bien conocidos o descritos en la técnica, por ejemplo, un exceso de borohidruro de litio en un disolvente adecuado, tal como THF.

Un compuesto de (1e) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (xx) con un exceso de cloruro de metilmagnesio en un disolvente adecuado, tal como THF.

Preparaciones y ejemplos

Las siguientes preparaciones y los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

25 Los nombres para los compuestos de la presente invención son proporcionados por ChemDraw® Ultra, versión 10.0.

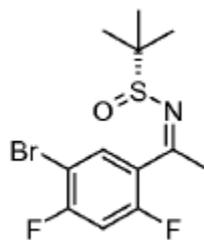
Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen de acuerdo con Aldrichimica Acta, Vol. 17, N° 1, 1984. Otras abreviaturas se definen de la siguiente manera: "SCX" es intercambio catiónico fuerte; "aprox." es aproximadamente; "EtOAc" es acetato de etilo; "MeOH" es metanol; "DCM" es diclorometano; "THF" es tetrahidrofurano; "Et₂O" es éter dietílico; "(OEt)" es etóxido; "equiv" es equivalentes; "FRET" es transferencia de energía de resonancia de fluorescencia; "RFU" es unidad relativa de fluorescencia; "DMEM" es medio de Eagle modificado por Dulbecco; "F12" es medio F12 de Ham; "FBS" es suero bovino fetal.

Los datos de espectrometría de masas, a menos que se especifique lo contrario, se obtienen a través de EMCL: columna Xbridge C18 (2,1 x 50 μm x 3,5 μm) a una temperatura de 50 °C ± 10 °C con un caudal de 1 ml/min. El sistema de elución es de ACN del 5 al 100 % p/bicarbonato de amonio 10 mM (pH 10) durante 7,0 minutos y luego manteniendo en ACN al 100 % durante 1,0 minutos junto con ionización por electronebulización (intervalo de exploración de 100-800 uma; paso de 0,2 uma; Fragmentador 80v; ganancia de 1,0; umbral de 80).

Se purifican algunos compuestos mediante HPLC, procedimiento A: columna Xterra® RP18 (30 x 300 mm) a temperatura ambiente con un caudal de 40 ml/min. El sistema de elución es o coincide con un gradiente isocrático de (acetonitrilo:(HCl al 0,1 % en H₂O)) 0:100 durante 1-5 minutos, seguido de un gradiente lineal de (acetonitrilo:(HCl al 0,1 % en H₂O)) 0:100 a (acetonitrilo:(HCl al 0,1 % en H₂O)) 50:50 durante 20 minutos. Cualquier otra condición de HPLC se especifica de otra manera.

Preparación 1

[1-(5-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-etiliden]-amida de ácido (*R*)-2-metil-propan-2-sulfínico



A una solución de 1-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-etanona (19 g, 64,7 mmol, 1 equiv.) y amida de ácido (*R*)-2-metil-propan-2-sulfínico (10,2 g, 84,1 mmol, 0,76 equiv) en THF (0,3 M, 215 ml), se añade Ti(OEt)₄ (29,5 g, 129 mmol, 2,0 equiv) en una sola porción a temperatura ambiente. Se calienta la reacción hasta 70 °C y se deja agitar durante 18 h. Se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente, y se vierte en agua. Se filtra la suspensión resultante a través de un lecho corto de tierra de diatomeas y se lava con acetato de etilo. Se recoge el filtrado y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente lineal de hexano a hexano:acetato de etilo (3:1) durante 20 minutos, dando el compuesto del título (81 % de rendimiento): EM (m/z): 338, 340 (M + 1).

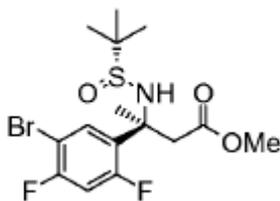
Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan esencialmente como se describe en la preparación de la [1-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)etiliden]-amida de ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico.

Tabla 1

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
1a	[1-(3-Bromo-4-fluoro-fenil)-etiliden]-amida de ácido (<i>R</i>)-2-metil-propan-2-sulfínico	320, 322 (M+1)
1b	[1-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-etiliden]-amida de ácido (<i>R</i>)-2-metil-propan-2-sulfínico	320, 322 (M+1)
1c	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(3-Bromofenil)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida	302, 304 (M+1)
1d	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(5-Bromo-2-chlorofenil)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida	336, 338 (M+1)

Preparación 2

Metiléster de ácido (S)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-butírico



- 5 Se añade *n*-butil-litio (41,9 ml, 105 mmol, 2 equiv) (2,5 M en hexano) a una solución a -78 °C de diisopropilamina (10,6 g, 105 mmol, 2 equiv) en THF (262 ml). Después de 15 minutos, se añade acetato de metilo (7,7 g, 105 mmol, 2 equiv) gota a gota, y se deja la reacción en agitación durante 30 minutos. A la reacción, se añade gota a gota una solución de triisopropóxido de clorotitanio (31,6 g, 115 mmol, 2,2 equiv) en THF (50 ml). Después de agitar durante 60 minutos a -78 °C, se añade una solución de [1-(3-bromo-fenil)etilidene]-amida de ácido 2-metil-propano-2-sulfinico (12,2 g, 40,4 mmol, 1 equiv) en THF (50 ml) gota a gota. Se agita la reacción durante 3 h a -78 °C. Se inactiva la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml), se calienta hasta la temperatura ambiente y se diluye con agua (100 ml). Se filtra la suspensión resultante a través de un lecho corto de tierra de diatomeas y se lava con acetato de etilo. Se recoge el filtrado y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de hexano:acetato de etilo (5:1) a hexano:acetato de etilo (10:7) durante 20 minutos, dando el compuesto del título (72 % de rendimiento): EM (m/z): 412, 414 (M + 1).

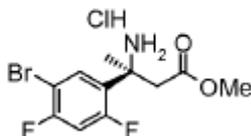
Los siguientes compuestos de la Tabla 2 se preparan esencialmente como se describe en la preparación del metiléster de ácido (S)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-butírico.

Tabla 2

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
2a	(S)-Etil-3-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)butanoato	426, 428 (M+1)
2b	Metiléster de ácido (S)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-butírico	394, 396 (M+1)
2c	Metiléster de ácido (S)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-3-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-butírico	394, 396 (M+1)
2d	Metiléster de ácido (S)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-3-fenil-butírico	376 378 (M+1)
2e	(S)-Metil-3-(5-bromo-2-clorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)butanoato	410, 412 (M+1)

Preparación 3

Clorhidrato de (S)-metil-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-butanoato



- 25 A una solución de metiléster de ácido (S)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-3-fenil-butírico (15,5 g; 37,6 mmol; 1 equiv) y metanol (100 ml), se añade cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (100 ml, 400 mmol, 11 equiv) en una sola porción. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título que se usa sin purificación adicional (> 95 % de rendimiento): EM (m/z): 306, 308 (M + 1).

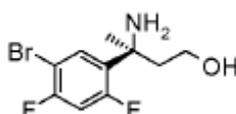
Los siguientes compuestos de la Tabla 3 se preparan esencialmente como se describe en la preparación del clorhidrato de (S)-metil-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-butanoato.

Tabla 3

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
3a	Clorhidrato de (S)-metil-3-amino-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-butanoato	290, 292 (M+1)
3b	Clorhidrato de (S)-metil-3-amino-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-butanoato	290, 292 (M+1)
3c	Clorhidrato de (S)-metil-3-amino-3-(4-fluorofenil)-butanoato	272, 274 (M+1)
3d	Clorhidrato de (S)-metil-3-amino-3-(5-bromo-2-chlorofenil)butanoato	306, 308 (M+1)
3e	Clorhidrato de (S)-etil-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-butanoato	322, 324 (M+1)

Preparación 4

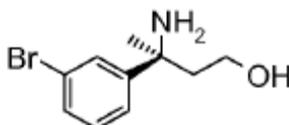
- 5 (S)-3-amino-3-(5-bromo-2,4-difluorofenil)butan-1-ol



- 10 A una solución a 0 °C de clorhidrato de (S)-etil-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)-butanoato (40,2 g, 90,5 mmol, 1 equiv) en THF (180 ml), se añade hidruro de litio y aluminio (1 M en THF) (118 ml, 118 mmol) durante 45 minutos manteniendo la temperatura de reacción interna por debajo de 15 °C. Se deja calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agita durante 1,5 h. Se enfría la reacción hasta 0 °C y se inactiva mediante la adición gota a gota de agua (4,5 ml), hidróxido de sodio 2 M (4,5 ml) y agua (13,6 ml). Se retira el sólido resultante por filtración y se lava con acetato de etilo. Se seca el filtrado sobre MgSO₄ y se filtra. Se elimina el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (rendimiento del 71 %, pureza del 73 % determinada por EMCL): EM (m/z): 280, 282.

15 Preparación 5

- (S)-3-Amino-3-(3-bromo-fenil)-butan-1-ol



- 20 A una solución a 0 °C de clorhidrato de (S)-metil-3-amino-3-(4-fluorofenil)-butanoato (14 g, 38,6 mmol, 1 equiv) en THF (200 ml), se añade borohidruro de litio (1,67 g, 77,1 mmol, 2 equiv) con cuidado. Después de 5 minutos, se calienta la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agita. Al terminar, se enfría la reacción en un baño de hielo y se inactiva mediante la adición gota a gota de agua. Se acidifica la reacción con HCl 1 N (100 ml). Después de agitar durante 1 h, se basicifica la solución con NaOH 5 N y se extrae con diclorometano. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida, dando el compuesto del título (rendimiento del 94 %): EM (m/z): 244,0 y 246,0 (M + 1).

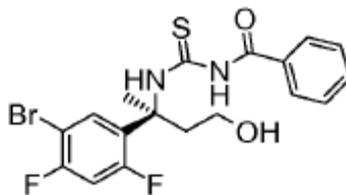
- 25 Los siguientes compuestos de la Tabla 4 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación del (S)-3-amino-3-(3-bromo-fenil)-butan-1-ol.

Tabla 4

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
5a	(S)-3-Amino-3-(3-bromo-4-fluorofenil)butan-1-ol	262, 264 (M+1)
5b	(S)-3-Amino-3-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ol	262, 264 (M+1)
5c	(S)-3-Amino-3-(5-bromo-2-chlorofenil)butan-1-ol	278, 280 (M+1)

Preparación 6

(S) - 1-benzoil-3 - [1 - (5-bromo-2,4-difluoro-fenil) -3-metil-hidroxi- 1 propil] -tiourea



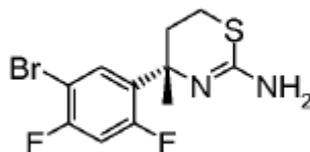
- 5 A una solución de (S)-3-amino-3-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-butan-1-ol (9,5 g, 34 mmol, 1 equiv) en THF (50 ml), se añadido bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (8,7 g, 34 mmol, 1 equiv). Después de 2 h, se añade gota a gota isotiocianato de benzoilo (5,5 g, 34 mmol, 1 equiv). Se agita la reacción durante 18 h, se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. Se extraen las fases orgánicas combinadas con HCl 1 N y NaCl acuoso saturado. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (> 95 % de rendimiento, 90 % de pureza según lo determinado por EMCL): EM (m/z): 443, 445 (M + 1).
- 10 Los siguientes compuestos en la Tabla 5 se preparan esencialmente como se describe en la preparación de (S)-1-benzoil-3-[1-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-tiourea.

Tabla 5

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
6a	(S)-1-Benzoil-3-[1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-tiourea	425, 427 (M+1)
6b	(S)-1-Benzoil-3-[1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]-tiourea	425, 427 (M+1)
6c	(S)-N-(2-(3-bromofenil)-4-hidroxibutan-2-ilcarbamotioil)pivalamida	359, 361 (M+1)
6d	(S)-N-(2-(5-bromo-2-clorofenil)-4-hidroxibutan-2-ilcarbamotioil)benzamida	441, 443 (M+1)

Preparación 7

(S)-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina



- 15 A una solución de (S)-1-benzoil-3-[1-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]tiourea (41 g, 68 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se añade una solución acuosa de HCl (5 N, 407 ml, 2,0 mol, 30 equiv.). Se calienta la suspensión resultante hasta 100 °C. Después de agitar durante 20 h, se concentra la reacción a presión reducida. Se trata la mezcla resultante con una solución acuosa de HCl (5 N, 407 ml, 2,0 mol) y se agita a 100 °C durante
- 20 18 h. Se enfría la suspensión hasta 10 °C y se ajusta el pH a pH 10 con una solución acuosa al 50 % de NaOH. Se extrae la solución acuosa resultante con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado de hexano:acetona (4:1) a hexano:acetona (3:1), dando el compuesto del título (rendimiento del 57 %, 85 % de pureza según lo determinado por EMCL): EM (m/z):
- 25 321, 323 (M+1).

Los siguientes compuestos de la Tabla 6 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de (S)-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina.

Tabla 6

Prep. Nº	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
7a	Clorhidrato de (S)-4-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina	303, 305 (M+1)
7b	Clorhidrato de (S)-4-(3-bromofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina	285, 287 (M+1)
7c	(S)-4-(5-Bromo-2-clorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina	319, 321 (M+1)

Preparación 8

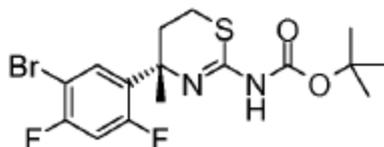
terc-Butiléster de ácido (S)-[4-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-il]carbámico

5 Se calienta una solución de (S)-1-benzoil-3-[1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-3-hidroxi-1-metil-propil]tiourea (0,79 g, 1,8 mmol) y HCl acuoso (5 N, 25 ml, 71 mmol) hasta 100 °C. Después de agitar durante 6 h, se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente y se deja reposar durante la noche. Se concentra la reacción a presión reducida, dando clorhidrato de (S)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina en bruto [EM (m/z): 303, 305 (M+1)].

10 A una solución de clorhidrato de (S)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina en THF (30 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml), se añade di-*t*-butildicarbonato (0,77 g, 3,5 mmol). Después de 4 h, se diluye la reacción con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de hexano a hexano:acetato de etilo (3:1), dando el compuesto del título (69 % de rendimiento): EM (m/z): 403, 405 (M + 1).

Preparación 9

(S)-*terc*-butil-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato



20 A una solución de (S)-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina (14,3 g, 39 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (190 ml), se añade una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (190 ml) y agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se agita la suspensión durante 5 minutos, tras lo que se añade di-*terc*-butildicarbonato (17 g, 78 mmol, 2 equiv). Tras 1 h, se diluye la reacción con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (4:1), dando el compuesto del título (rendimiento del 78 %): EM (m/z): 421, 423 (M + 1).

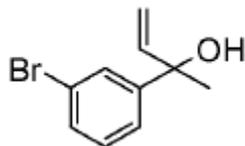
25 Los siguientes compuestos de la Tabla 7 se preparan esencialmente como se ha descrito en la preparación de (S)-*terc*-butil-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato.

Tabla 7

Prep. Nº	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
9a	<i>terc</i> -Butiléster de ácido (S)-[4-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-il]-carbámico	403, 405 (M+1)
9b	(S)- <i>terc</i> -Butil-4-(3-bromofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il-carbamato	385, 387 (M+1)
9c	(S)- <i>terc</i> -Butil-4-(5-bromo-2-clorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il-carbamato	419, 421 (M+1)

Preparación 10

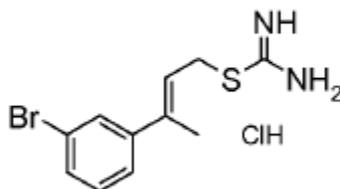
2-Bromo-3-il-but-3-en-2-ol



- 5 A una solución de 3-bromoacetofenona (50 g, 250 mmol; 1 equiv) en MTBE (375 ml) a 10 °C, se añade bromuro de vinilmagnesio (0,7 M en THF, 250 mmol; 360 ml, 1 equiv) gota a gota. Se calienta la reacción a reflujo durante 16 h. Se enfría la reacción y se inactiva con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se diluye la mezcla con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado de hexanos:acetato de etilo (9:1) a hexanos:acetato de etilo (4:1), dando el compuesto del título (40 g, rendimiento del
- 10 42 %): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):1,64 (s, 3H), 5,18 (d, J = 14 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 23 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 14, 23 Hz, 1H), 7,21(t, J = 11 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 2 H), 7,63 (s, 1H).

Preparación 11

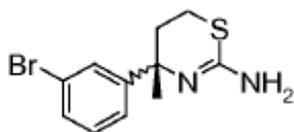
Clorhidrato de 2-[3-(3-bromo-fenil)-but-2-enil]-isotiourea



- 15 A una solución 0 °C de 2-bromo-3-il-but-3-en-2-ol (11 g, 29 mmol, 1 equiv) y hexano (20 ml), se añade cloruro de tionilo (6,9 g, 58 mmol, 2 equiv). Se deja calentar la reacción hasta la temperatura ambiente, momento en el que el gas evoluciona vigorosamente. Se agita la reacción a temperatura ambiente hasta que cesa el gas y se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en acetonitrilo (100 ml). Se añade tiourea (2,2 g, 29 mmol, 1 equiv) y se calienta la reacción a 50 °C. Después de 2 h, se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente. Se recoge el precipitado resultante por filtración y se lava con acetonitrilo, dando el compuesto del título (rendimiento del 90 %): EM (m/z): 285,0, 287,0 (M+1).
- 20

Preparación 12

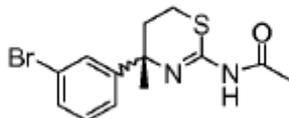
4-(3-Bromo-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina



- 25 Se calienta una suspensión de clorhidrato de 2-[3-(3-bromo-fenil) but-2-enil]-isotiourea (17 g, 52 mmol) en HCl 12 M (53 ml, 640 mmol, 12 equiv) hasta 100 °C. Después de 24 h, se enfría la solución hasta la temperatura ambiente. Se ajusta el pH de la solución a pH 10 con NaOH 2 N acuoso y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida, dando el compuesto del título (rendimiento del 70 %): EM (m/z): 285,0, 287,0 (M+1).
- 30

Preparación 13

N-(4-(3-Bromofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-il)acetamida



5 A una solución a 0 °C de 4-(3-bromo-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-[1,3]tiazin-2-ilamina (10 g, 35 mmol, 1 equiv) y trietilamina (4,3 g, 42 mmol, 1,2 equiv) en diclorometano (70 ml), se añade cloruro de acetilo gota a gota (2,8 g, 35 mmol, 1 equiv) durante 5 minutos. Se deja calentar la reacción hasta la temperatura ambiente. Después de 1 h, se diluye la reacción con diclorometano y se extrae con agua. Se separan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1), dando el compuesto del título (rendimiento del 87 %):
10 EM (m/z): 327, 329 (M + 1).

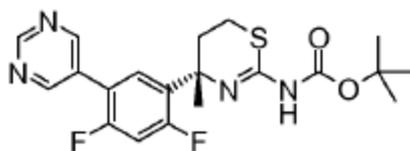
Preparación 14

(*S*)-*N*-[4-(3-Bromo-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-[1,3]tiazin-2-il]-acetamida

15 Se purifica 4-(3-bromo-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-[1,3]tiazin-2-ilamina (20 g, 61 mmol) mediante separación de HPLC quiral [columna: Chiralpak AD de 8 x 32 cm; eluyente: 60:40:0,2 (alcohol isopropílico:heptanos:dimetiletilamina); caudal: 350 ml/min a UV de 260 nm]. Se aísla el segundo isómero en eluir para proporcionar el compuesto del título enriquecido enantioméricamente (35 % de rendimiento): EM (m/z): 327, 329 (M + 1).

Preparación 15

tert-Butiléster del ácido (*S*)-[4-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-[1,3]tiazin-2-il]-carbámico



20 A una solución a 100 °C de (*S*)-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilamina (12,6 g, 29,9 mmol, 1 equiv) en 1,2-dimetoxietano:agua:etanol (15:7:5, 300 ml), se añade un ácido pirimidin-5-borónico (25 g, 203 mmol, 6,8 equiv), seguido de carbonato de cesio (58 g, 180 mmol, 6 equiv) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (4,2 g, 6,0 mol, 0,2 equiv). Después de 40 minutos, se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado de hexanos:acetato de etilo (7:3) a hexanos:acetato de etilo (1:1), dando el compuesto del título (67 % de rendimiento): EM (m/z) : 421 (M + 1).

30 Los siguientes compuestos de la Tabla 8 se preparan esencialmente como se describe en la preparación del *tert*-butiléster del ácido (*S*)-[4-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-[1,3]tiazin-2-il]-carbámico .

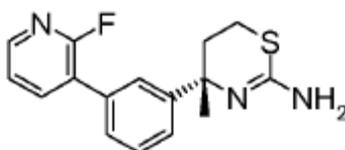
Tabla 8

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
15a	(<i>S</i>)- <i>N</i> -{4-[3-(5-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -[1,3]tiazin-2-il}-acetamida	356 (M+1)
15b	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-il)acetamida	378 (M+1)

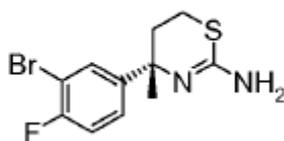
(Continuación)

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
15c	<i>tert</i> -Butiléster del ácido (S)-[4-(4-fluoro-3-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -[1,3]tiazin-2-il]-carbámico	403 (M+1)
15d	<i>tert</i> -Butiléster del ácido (S)-[4-(2-fluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -[1,3]tiazin-2-il]-carbámico	403 (M+1)
15e	(S)- <i>N</i> -[4-Metil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -[1,3]tiazin-2-il]-acetamida	327 (M+1)
15f	<i>tert</i> -Butiléster del ácido (S)-{4-[4-fluoro-3-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -[1,3]tiazin-2-il]-carbámico	420 (M+1)
15g	<i>tert</i> -Butiléster del ácido (S)-{4-[2,4-difluoro-5-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -[1,3]tiazin-2-il]-carbámico	438 (M+1)
15h	(S)- <i>tert</i> -Butil-4-(2,4-difluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-ilcarbamato	438 (M+1)
15i	(S)-4-(2-Cloro-5-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-amina ¹	370, 372 (M+1)
15j	<i>N</i> -{4-[3-(5-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -[1,3]tiazin-2-il}-acetamida	356 (M+1)
15k	(S)- <i>N</i> -(4-(3-(2-Fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-il)acetamida	344 (M+1)

¹ El grupo *t*-butoxicarbonilo se escindió en condiciones de reacción.

Preparación 16(S)-4-(3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-amina

- 5 A una solución de (S)-*N*-(4-(3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-il)acetamida (450 mg, 1,3 mmol) en metanol (40 ml), se añade una solución de K₂CO₃ (210 mg, 1,5 mmol) en metanol:agua (2:1, 15 ml). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se retira el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la capa de acetato de etilo con agua y solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica usando cromatografía en columna SCX, dando el compuesto del título (rendimiento del 65 %): EM (m/z): 302 (M + 1).

Preparación 17(S)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-amina

- 15 A una solución de (S)-*tert*-butil-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato (1,1 g, 2,7 mmol) y metanol (10 ml), se añade ácido trifluoroacético (10 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 60 °C.

Después de 15 h, se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade agua al residuo resultante y se basicifica la mezcla con bicarbonato de sodio saturado. Se extrae la fase acuosa básica con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se retira el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título (rendimiento del 62 %): EM (m/z): 303, 305 (M + 1).

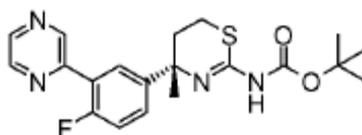
5 Preparación 18

(S)-N-(4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)acetamida

A una solución de (S)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina (550 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (20 ml), se añade piridina (720 mg, 9,0 mmol, 5 equiv) y anhídrido de ácido acético (220 mg, 2,2 mmol, 1,2 equiv). Después de 10 minutos, se vierte la reacción en agua y se extrae la mezcla acuosa con diclorometano. Se separa la fase orgánica y se lava con HCl 1 N y solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (83 % del rendimiento): EM (m/z) 345, 347 (M + 1).

Preparación 19

(S)-*tert*-butil-4-(4-fluoro-3-(pirazin-2-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato



Se irradia una solución de *tert*-butiléster de ácido (S)-[4-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-il]carbámico (100 mg, 250 μ mol, 1 equiv), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (14 mg, 12,40 μ mol, 0,05 equiv.) y 2-tributilestanilpirazina (96 mg, 250 μ mol, 1 equiv) en dioxano (3 ml) en un horno de microondas de calidad de laboratorio a una temperatura de 130 °C y se mantiene durante 20 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de rampa de hexano a hexano:acetato de etilo (1:4) de 20 min, dando el compuesto del título (rendimiento del 14 %, pureza del 90 % según lo determinado por EMCL): EM (m/z): 403 (M+1).

Preparación 20

(S)-N-(4-(4-Fluoro-3-(3-fluoropirazin-2-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)acetamida

A una solución de (S)-N-(4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)acetamida (500 mg, 1,5 mmol, 1 equiv), 2-fluoro-3-(tributilestanil)pirazina (1,7 g, 4,3 mmol, 3,0 equiv) en tolueno (15 ml), se añade cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (51 mg, 72 μ mol, 0,05 equiv.) y cloruro de litio (92 mg, 2,2 mmol, 1,5 equiv). Se irradia la reacción en un horno de microondas de calidad de laboratorio a una temperatura de 130 °C y se mantiene durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de rampa de hexano a hexano:acetato de etilo (1:1) de 20 min, dando el compuesto del título (rendimiento del 31 %): EM (m/z): 363 (M + 1).

El siguiente compuesto de la Tabla 9 se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de (S)-N-(4-(4-fluoro-3-(3-fluoropirazin-2-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)acetamida.

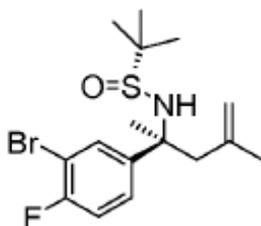
Tabla 9

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
20a	(S)-N-(4-(2,4-difluoro-5-(3-fluoropirazin-2-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)acetamida	381 (M+1)

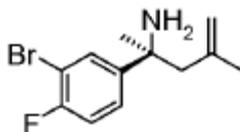
35

Preparación 21*(R)-N-((S)-2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida*

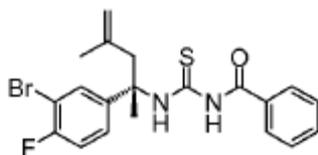
KG2-E01905-021-2



- 5 A una solución a 0 °C de *(R,Z)-N-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida* (10 g, 31 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (100 ml), se añade lentamente cloruro de 2-metilalilmagnesio (0,5 M en THF, 250 ml, 125,92 mmol, 4 equiv). Después de 2 h, se inactiva la reacción con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de diclorometano a diclorometano al 10%:acetato de etilo, dando el compuesto del título (35 % de rendimiento): EM (m/z): 376, 378 (M + 1).
- 10

Preparación 22*(S)-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-2-amina*

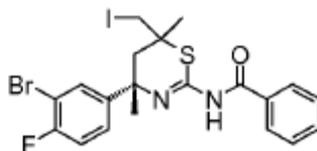
- 15 A una solución de *(R)-N-((S)-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida* (1,8 g, 5,1 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (6 ml), se añade cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 15 ml). Se agita la reacción durante 5 minutos y se elimina el disolvente a presión reducida. Al residuo, se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (rendimiento del 97 %): RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,66 (dd, 1H, J = 6,40, J = 2,80 Hz), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,02 (t, 1H, J = 8,40 Hz), 4,83 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,47 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 2,35 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).
- 20

Preparación 23*(S)-N-(2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-2-ilcarbamotioil)benzamida*

- 25 A una solución de *(S)-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-2-amina* (1,3 g, 4,6 mmol, 1,0 equiv) en THF (5 ml), se añade isotiocianato de benzoilo (0,63 ml, 4,6 mmol, 1 equiv). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de diclorometano al 20%:hexanos a diclorometano al 50%:hexanos, dando el compuesto del título (84 % de rendimiento): EM (m/z): 457, 459 (M + 23).

Preparación 24

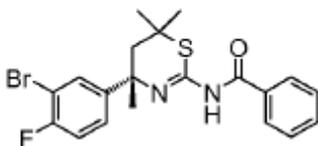
N-((4*S*)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-6-(yodometil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-il)benzamida



5 A una solución a 0 °C de (*S*)-*N*-(2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metilpent-4-en-2-ilcarbamotioil)benzamida (1,3 g, 3,0 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (40 ml), se añade yodo (1,5 g, 5,9 mmol, 2,0 equiv). Se agita la reacción a 0 °C durante 1 h y se calienta gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se inactiva la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se extrae la capa acuosa con diclorometano. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (rendimiento del 82 %): EM (m/z): 561, 563 (M + 1).

10 **Preparación 25**

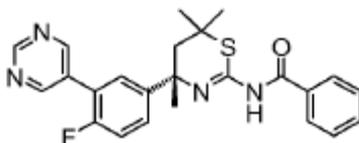
(*S*)-*N*-(4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-il)benzamida



15 A una solución de *N*-((4*S*)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-6-(yodometil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2 il)benzamida (0,13 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (1,5 ml), se añade 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,006 g, 0,03 mmol, 0,15 equiv) e hidruro de tri-*n*-butilestaño. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y se concentra a presión reducida. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de acetato de etilo al 5 %: hexanos a acetato de etilo al 20 %:hexanos, dando el compuesto del título (25 % de rendimiento): EM (m/z): 435, 437 (M+1).

Preparación 26

20 (*S*)-*N*-(4-(4-Fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-il)benzamida

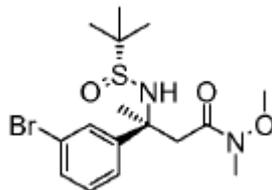


25 A una solución a 97 °C de (*S*)-*N*-(4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-il)benzamida (0,067 g, 0,15 mmol, 1,0 equiv) en 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), etanol (0,7 ml) y agua (1,0 ml), se añade ácido pirimidin-5-borónico (0,095 g, 0,77 mmol, 5,0 equiv), carbonato de cesio (0,301 g, 0,92 mmol, 6,1 equiv) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,022 g, 0,03 mmol, 0,2 equiv). Se agita la mezcla de reacción a 97 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de diclorometano a acetato de etilo al 15 %:diclorometano, dando el compuesto del título (rendimiento del 46 %): EM (m/z): 435 (M + 1).

30

Preparación 27

(S)-3-(3-Bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-(R)-(2-metil-propan-2-sulfinilamino)-butiramida



5 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (12 g, 130 mmol, 5,0 equiv) en THF (200 ml), se añade *n*-butil-litio (100 ml, 250 mmol, 10 equiv) (2,5 M en hexanos) mediante una cánula. Se agita la reacción durante 15 minutos y se añade una solución de metiléster de ácido (S)-3-((R)-2-metil-propan-2-sulfinilamino)-3-fenil-butírico (9,5 g, 25 mmol, 1,0 equiv) en THF (50 ml) gota a gota. Se calienta la reacción hasta $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se mantiene a esa temperatura durante 1 h. Se inactiva la reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se extrae la fase orgánica con agua, solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida, dando el compuesto del título (rendimiento del 60 %): EM (m/z): 405, 407 (M+1).

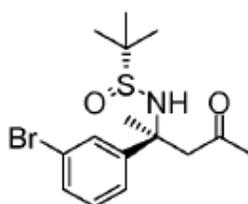
Los siguientes compuestos de la Tabla 10 se preparan esencialmente como se ha descrito en la preparación de (S)-3-(3-bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-(R)-(2-metil-propan-2-sulfinilamino)-butiramida.

Tabla 10

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
27a	(S)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-N-metoxi-N-metilbutanamida	423, 425 (M+1)
27b	(S)-3-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-N-metoxi-N-metilbutanamida	441, 443 (M+1)

Preparación 28

[(S)-1-(3-Bromo-fenil)-1-metil-3-oxo-butil]-amida de ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico



20 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de (S)-3-(3-bromo-fenil)-N-metoxi-N-metil-3-(R)-(2-metil-propan-2-sulfinilamino)-butiramida (1,5 g, 3,7 mmol; 1,0 equiv) en THF (53 ml), se añade bromuro de metilmagnesio (6,2 ml, 18,5 mmol, 5,0 equiv) y se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se enfría hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactiva con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se diluye la mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (> 95 % de rendimiento): EM (m/z) 360, 362 (M + 1).

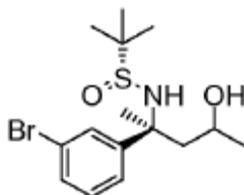
25 Los siguientes compuestos de la Tabla 11 se preparan esencialmente como se ha descrito en la preparación de [(S)-1-(3-bromo-fenil)-1-metil-3-oxo-butil]-amida de ácido (R)-2-metil-propan-2-sulfínico.

Tabla 11

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
28a	(R)-N-((S)-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-oxopentan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida	378, 380 (M+1)

(Continuación)

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
28b	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-oxopentan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida	396, 398 (M+1)

Preparación 29(*R*)-*N*-((2*S*)-2-(3-bromofenil)-4-hidroxipentan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida PG6-E01647-028

- 5 A una solución de [(*S*)-1-(3-bromo-fenil)-1-metil-3-oxo-butil]-amida de ácido (*R*)-2-metil-propan-2-sulfinico (1,34 g, 3,5 mmol, 1,0 equiv) en metanol (20 ml), se añade tetrahidrobórato de sodio (1,4 g, 35 mmol, 10,0 equiv). Se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción cuidadosamente con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente a presión reducida, dando una mezcla de diastereómeros. Se separan los diastereómeros por cromatografía sobre gel de sílice (120 g),
 10 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano (50:50) a acetato de etilo:hexano (100:0). Se aísla el segundo isómero en eluir y se elimina el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un solo diastereómero (rendimiento del 45 %): EM (m/z): 362, 364 (M + 1).

Los siguientes compuestos de la Tabla 12 se preparan esencialmente como se ha descrito en la preparación de (*R*)-*N*-((2*S*)-2-(3-bromofenil)-4-hidroxipentan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida.

15

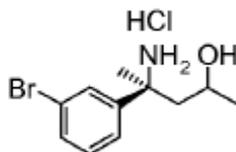
Tabla 12

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
29a	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((2 <i>S</i>)-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-hidroxipentan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida ²	380, 382 (M+1)
29b	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((2 <i>S</i>)-2-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-hidroxipentan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida ³	398, 400 (M+1)

²El compuesto del título se aisló y se usó como una mezcla de diastereómeros.
³El compuesto del título se aisló y se usó como una mezcla 65:35 de diastereómeros.

Preparación 30

(S)-4-Amino-4-(3-bromo-fenil)-pentan-2-ol



- 20 Se agita una solución de cloruro de hidrógeno (5 ml; 13 equiv; 20 mmol) (4 M en dioxano) y [(*S*)-1-(3-bromo-fenil)-3-hidroxi-1-metilbutil]-amida de ácido (*R*)-2-metil-propan-2-sulfinico (570 mg, 1,6 mmol, 1,0 equiv) como un solo diastereómero durante 5 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida y se basifica el residuo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título: EM (m/z): 358, 360 (M+1).

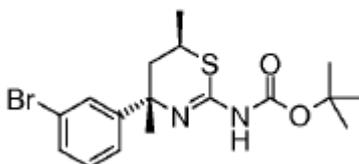
Los siguientes compuestos de la Tabla 13 se preparan esencialmente como se ha descrito en la preparación de (S)-4-amino-4-(3-bromo-fenil)pentan-2-ol.

Tabla 13

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
30a	(4S)-4-amino-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)pentan-2-ol ⁴	380, 382 (M+1)
⁴ El compuesto del título se aisló como una mezcla de diastereómeros.		

Preparación 31

- 5 *tert*-Butil-(4S,6R)-4-(3-bromofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato



- 10 A una solución de (S)-4-amino-4-(3-bromo-fenil) pentan-2-ol (410 mg, 794 mol) en forma de un solo diastereoisómero en THF (10 ml), se añade bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (204 mg, 0,79 mmol). Después de 1 h, se añade gota a gota isotiocianato de benzoílo (259 mg, 1,7 mmol). Se agita la reacción durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo resultante, se le añade cloruro de hidrógeno 5 N (25 ml, 125 mmol) y se calienta la reacción hasta 100 °C. Después de 48 h, se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre THF (20 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml). A la mezcla, se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (347 mg, 1,6 mmol) y se agita la reacción durante 48 h. Se diluye la reacción con agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida.
- 15 Se elimina el disolvente en gel de sílice con un gradiente lineal de hexano a hexano:acetato de etilo (5:2) durante 20 minutos, dando el compuesto del título (rendimiento del 52 %, pureza del 70 % según lo determinado por EMCL): EM (m/z): 399, 401 (M+1).

Preparación 32

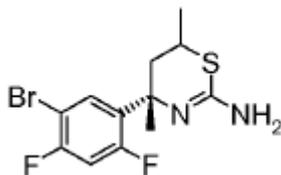
tert-Butil-(4S,6R)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato

- 20 Se añade una solución de (R)-N-((2S)-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-hidroxi-pentan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida como una mezcla 1:5 de diastereómeros (2 g, 1,0 equiv) en dioxano (5 ml) gota a gota a la solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (20 ml, 80 mmol) a 0 °C. Se calienta la reacción hasta la temperatura ambiente y se agita durante 5 minutos. Se elimina el disolvente a presión reducida y se basifica el residuo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida.
- 25

- Se disuelve el residuo resultante en THF (50 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añade isotiocianato de benzoílo (1,7 g, 10,5 mmol) gota a gota. Se agita la reacción durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se disuelve el residuo en dioxano (5 ml) y se transfiere a un recipiente de reacción de vidrio de paredes gruesas. A la solución, se añade cloruro de hidrógeno 5 N (75 ml, 375 mmol). Se tapa el recipiente de reacción y se calentó hasta 100 °C. Después de 24 h, se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre THF (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se añade a la mezcla de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,7 g, 7,9 mmol) y se agita la reacción durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice (340 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano (0:100) a acetato de etilo:hexano (50:50) durante 25 min. Se recoge el segundo diastereómero en eluir y se elimina el disolvente a presión reducida, dando 595 mg de una mezcla de:
- 30
- 35

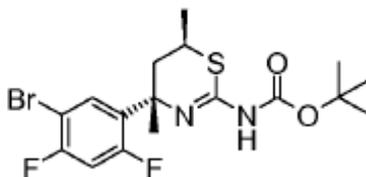
Preparación 32: el compuesto del título, *tert*-butil-(4S, 6R)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato: EM (m/z): 417, 419 (M+1); y

- 40 **Preparación 32a:** N-((4S, 6R)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)benzamida : EM (m/z) 421, 423 (M+1).

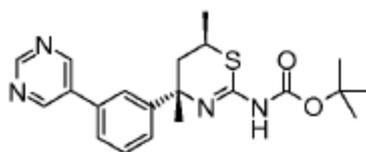
Preparación 33(4*S*)-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-amina

5 A una solución a 0 °C de (4*S*)-4-amino-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil) pentan-2-ol (1,3 g, 4,4 mmol) como una mezcla de diastereómeros en THF (50 ml), se añade isotiocianato de benzoilo (1,4 g, 1,2 mmol) gota a gota, y se agita la reacción durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se disuelve el residuo en dioxano (5 ml) y se transfiere a un recipiente de reacción de vidrio de paredes gruesas. A la mezcla, se añade cloruro de hidrógeno 5 N (75 ml, 375 mmol), y la reacción se calienta hasta 100 °C. Después de 36 h, se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en agua. Se extrae la mezcla de agua con acetato de etilo. Se basifica la fase acuosa con NaOH 5 N y se extrae con cloroformo:IPA 3:1. Se seca la fase de cloroformo:IPA sobre sulfato de sodio, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título.

10 Se seca el extracto de acetato de etilo sobre sulfato de sodio, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se pasa a través de una columna SCX equilibrada con MeOH, se lava con metanol, tras lo que se eluye con NH₃ 2 N en MeOH (50 ml). Se recoge el NH₃ 2 N del lavado de MeOH y se elimina el disolvente a presión reducida. Se combina el residuo con el compuesto del título de la extracción en cloroformo:IPA, dando el compuesto del título como una mezcla de (6*R* y 6*S*) (4*S*)-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-amina. (64 % de rendimiento, 80 % de pureza según lo determinado por EMCL): EM (m/z): 335, 337 (M+1).

Preparación 34*tert*-Butil-(4*S*,6*R*)-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato

20 A una mezcla de (6*R* y 6*S*) (4*S*)-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-amina en THF (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (900 mg, 4,1 mmol). Después de 2 h, se diluye la reacción con agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto se purifica por elución de gel de sílice con un gradiente lineal de hexano:acetato de etilo (4:1) durante 5 minutos. Se recoge el segundo diastereómero en eluir y se elimina el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título: (rendimiento del 43 %): EM (m/z): 435, 437 (M+1).

Preparación 35*tert*-Butiléster de ácido [(4*S*,6*R*)-4,6-Dimetil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidro-4*H*-[1,3]tiazin-2-il]-carbámico

30 A una solución a 100 °C de *tert*-butil-(4*S*, 6*R*)-4-(3-bromofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato en 1,2-dimetoxietano:agua:etanol [(3:1,5:1), 12 ml], se añade, en una sola porción, ácido pirimidin-5-borónico (128 mg, 5,9 mmol, 2,5 equiv), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (29 mg, 41 μmol, 0,1 equiv) y carbonato de cesio (1,24 g, 1,24 mmol, 3 equiv). Después de 20 minutos, se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a

35

presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de hexano a hexano:acetato de etilo (5:2) durante 20 minutos, dando el compuesto del título (39 % de rendimiento): EM (m/z): 399 (M + 1).

5 Los siguientes compuestos de la Tabla 14 se preparan esencialmente como se ha descrito en la preparación de *tert*-butiléster de ácido [(4*S*, 6*R*)-4,6-dimetil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidro-4*H*[1,3]tiazin-2-il]-carbámico.

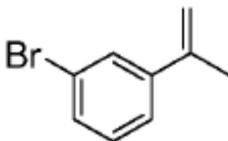
Tabla 14

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
35a	<i>tert</i> -butil-(4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-ilcarbamato ⁵	417 (M+1)
35b	<i>tert</i> -butil-(4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-ilcarbamato	435 (M+1)

⁵Aislado como una mezcla del compuesto del título y *N*-((4*S*,6*R*)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-il)benzamida. EM (m/z): 421 (M+1).

Preparación 36

1-Bromo-3-(prop-1-en-2-il)benceno



10 Se suspende bromuro de metiltrifenilfosfonio (35,7 g, 97,9 mmol, 1,3 equiv) en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añade *N*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 27,0 g, 97,7 mmol, 39,2 ml, 1,3 equiv) lentamente a la mezcla a través de un embudo de adición. Se agita la solución resultante durante 1 h a 0 °C. Se añade una solución de 3-bromoacetofenona (15,0 g, 75,3 mmol, 10,0 ml, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (50 ml) lentamente mediante un embudo de adición. Se calienta la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se enfría la reacción hasta 0 °C y se inactiva con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se reparten las capas en un embudo de separación y se extrae la fase acuosa con hexanos. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se decanta la fase orgánica de un precipitado y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se diluye con hexanos y se filtra. Se lava el precipitado con hexanos. Se concentra el filtrado y la mezcla resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (hexanos), dando el compuesto del título (rendimiento del 83 %): RMN de ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 7,59 (t, 1H, J = 1,72 Hz), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,18 (t, 1H, J = 8 Hz), 5,36 (s, 1H), 5,12-5,10 (m, 1H), 2,13-3,11 (m, 3H).

20

El siguiente compuesto de la Tabla 15 se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de 1-bromo-3-(prop-1-en-2-il)benceno.

25

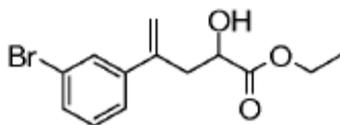
Tabla 15

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
36a	2-Bromo-1-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)benceno	Véase a continuación ⁶

⁶RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61 (dd, 1H, J = 6,8, 2,2 Hz), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 5,29 (s, 1H), 5,09-5,07 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 3H).

Preparación 37

4-(3-bromofenil)-2-hidroxipent-4-enoato de etilo



5 A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)benzeno (12,3 g, 62,2 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (124 ml, 0,5 M), se añade glioxalato de etilo (38,1 g, 37 ml, 187 mmol, 3 equiv.) y trifluorometanosulfonato de iterbio, hidratado (7,72 g, 12,4 mmol, 0,2 equiv.). Se agita la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla a presión reducida y se diluye con éter dietílico. La solución resultante se lava dos veces con agua. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (330 g) en dos lotes usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos al 0-100 %, dando el compuesto del título (rendimiento del 87 %): RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,53 (t, 1H, J = 1,9 Hz), 7,41-7,37 (dt, 1H), 7,33-7,30 (dt, 1H), 7,18 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,37 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 4,17-3,99 (m, 2H), 2,99 (dd, J = 14,8; 4,8 Hz), 2,83-2,72 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

10 El siguiente compuesto de la Tabla 16 se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de 4-(3-bromofenil)-2-hidroxipent-4-enoato de etilo.

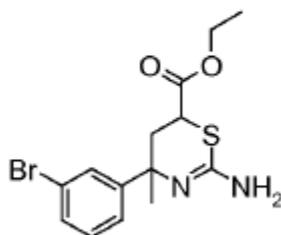
15

Tabla 16

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
37a	4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2-hidroxipent-4-enoato de etilo	Véase a continuación ⁷
⁷ RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 7,59-7,55 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,19-4,02 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 14,8; 4,8Hz), 2,80-2,73 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, J = 7,6Hz).		

Preparación 38

2-Amino-4-(3-bromofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo



20 A una solución de 4-(3-bromofenil)-2-hidroxipent-4-enoato de etilo (5,1 g, 17 mmol) en acetonitrilo (68 ml), se añade 2,6-lutidina (2,19 g, 20,4 mmol, 1,2 equiv). Se enfría la reacción hasta 0 °C y se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (3,30 ml, 19,6 mmol, 1,15 equiv) gota a gota durante aproximadamente 5 minutos. Se agita la mezcla a 0 °C durante 20 minutos. Se añade tiourea (2,59 g, 34,0 mmol, 2 equiv) y se calienta la reacción hasta la temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se concentra la mezcla a presión reducida. A continuación, se añade el aceite viscoso de color naranja resultante a través de una pipeta grande para agitar ácido sulfúrico (17,8 M, 8 ml)

25 a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añade la mezcla gota a gota a una solución a 0 °C agitada vigorosamente de K₂CO₃ (aprox. 50 g) en 50 ml de H₂O). Se añade más agua para permitir la agitación tras la formación del sólido durante el enfriamiento. Se recoge el sólido de color castaño/naranja por filtración. Se deja secar el sólido en el papel de filtro mediante una corriente de aire durante 1 h, dando el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros que se usa sin purificación adicional: EM (m/z): 357, 359 (M+1).

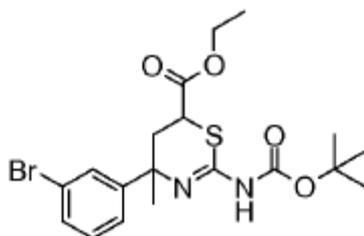
30 El siguiente compuesto en la Tabla 17 se prepara esencialmente como se describe en la preparación de 2-amino-4-(3-bromofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo.

Tabla 17

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
38a	2-Amino-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo ⁸	375, 377 (M+1)
⁸ Diastereómeros racémicos		

Preparación 39

4-(3-Bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo



- 5 A una suspensión de 2-amino-4-(3-bromofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo (6,1 g, 17 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml), agua (18 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (18 ml), se añade di-*t*-butildicarbonato (7,42 g, 34,0 mmol, 2 equiv). Se agita la mezcla durante aprox. 60 h. Se diluye la reacción con agua y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. Se seca la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida, dando un aceite marrón. El aceite se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (150 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 %/hexano, dando el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (64 % de rendimiento): EM (m/z) : 457, 459 (M + 1).
- 10

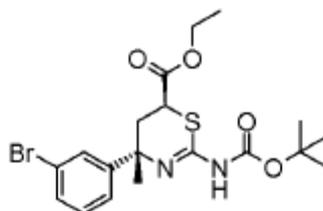
El siguiente compuesto de la Tabla 18 se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de 4-(3-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo.

Tabla 18

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
39a	4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2-(<i>tert</i> -butoxicarbonilamin)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo ⁹	475, 477 (M+1)
⁹ Diastereómeros racémicos		

15 Preparación 40

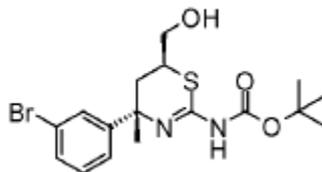
(4S,6S)-Etil-4-(3-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato



- 20 Se purifica el 4-(3-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo (3,5 g, 7,7 mmol) por HPLC quiral en dos etapas: (Columna: Chiralcel OJ de 8 x 32 cm; eluyente: (alcohol 3A:heptano 1:3); caudal: 400 ml/min a UV 240 nm), proporcionando el corte 1 que contiene los picos 1 y 2 de 3; a continuación, los picos 1 y 2 se purifican adicionalmente mediante cromatografía quiral adicional (columna: Chiralcel OD de 8 x 32 cm; eluyente (alcohol isopropílico:heptano, 1:9); caudal: 400 ml/min a UV 240 nm). El aislamiento del segundo isómero en eluir proporciona el compuesto del título después de la concentración de las fracciones a presión reducida (rendimiento del 14 %).

Preparación 41

(+/-) *terc*-Butil-(4S,6S)-4-(3-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato



5 A una solución a 0 °C de 4-(3-bromofenil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo (2,0 g, 4,4 mmol) en tetrahidrofurano (87 ml) y etanol (25 ml), se añade borohidruro de litio (289 mg, 13,1 mmol, 3 equiv). Se calienta la reacción hasta la temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Se inactiva la mezcla de reacción con NH₄Cl saturado. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Se lavan las capas orgánicas combinadas con NaCl acuoso saturado y se secan sobre Na₂SO₄. Se filtra la mezcla y se
10 concentra, dando un aceite de color amarillo claro. El aceite se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g) usando un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 %/hexano, dando el compuesto del título (rendimiento del 29 %): EM (m/z): 415, 417 (M + 1).

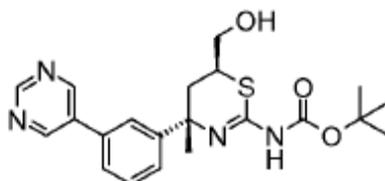
Preparación 42

terc-Butil-(4S,6S)-4-(3-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato

15 Se purifica (+/-) *terc*-butil-(4S,6S)-4-(3-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato (870 mg, 2,1 mmol) por separación quiral de HPLC: (columna: Chiralpak AD de 8 x 36 cm x 20 μm; eluyente: alcohol etílico 3A al 100 %; caudal: 400 ml/min a UV 250 nm). Se aísla el segundo isómero en eluir, proporcionando el compuesto enantioméricamente enriquecido del título (rendimiento del 38,5 %): EM (m/z): 415, 417 (M + 1).

Preparación 43

(+/-) *terc*-Butil-(4S,6S)-6-(hidroximetil)-4-metil-4-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato



20 A una solución de 110 °C de (+/-) de *terc*-butil-(4S,6S)-4-(3-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato (150 mg, 0,36 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4,5 ml), etanol (1,5 ml) y agua (2,3 ml), se añade ácido pirimidin-5-borónico (112 mg, 0,90 mmol, 2,5 equiv), carbonato de cesio (353 mg, 1,08 mmol, 3 equiv) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (25 mg, 0,036 mmol, 0,1 equiv). Se agita la reacción a 110 °C. Después de 20
25 minutos, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y H₂O. Se separan las capas y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/DCM), dando el compuesto del título (rendimiento del 29 %): EM (m/z): 415 (M + 1).

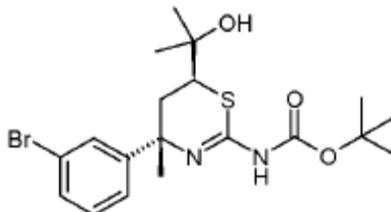
30 El siguiente compuesto de la Tabla 19 se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de (+/-) *terc*-butil-(4S,6S)-6-(hidroximetil)-4-metil-4-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato.

Tabla 19

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
43a	<i>terc</i> -Butil-(4S,6S)-4-(3-bromofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-ilcarbamato	415 (M+1)

Preparación 44

(+/-) *terc*-Butil-(4S,6S)-4-(3-bromofenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato



5 A una solución a 0 °C de 2-amino-4-(3-bromofenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-6-carboxilato de etilo (250 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 ml), se añade cloruro de metilmagnesio (0,58 ml, 1,75 mmol, 3,2 equiv). Después de 15 minutos, se añade más cloruro de metilmagnesio (0,38 ml, 1,2 mmol, 2 equiv). Después de 30 minutos, se inactiva la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se diluye con acetato de etilo. Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavan las capas orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo
10 bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 %/hexanos, dando el compuesto del título (rendimiento del 26 %): EM (m/z): 443, 445 (M+1).

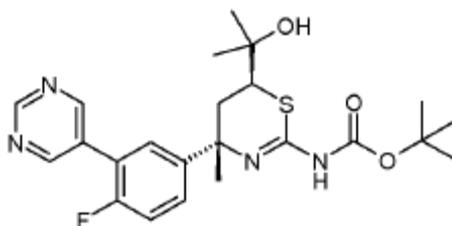
Los siguientes compuestos de la Tabla 20 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de (+/-) *terc*-butil-(4S,6S)-4-(3-bromofenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato.

Tabla 20

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
44a	(+/-) <i>terc</i> -Butil-(4S,6S)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-ilcarbamato	461, 463 (M+1)
44b	<i>terc</i> -Butil-(4S,6S)-4-(3-bromofenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-ilcarbamato	443, 445 (M+1)

Preparación 45

(+/-) *terc*-Butil-(4S,6S)-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato



20 A una solución a 100 °C de *terc*-butilo-(4S,6S)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato (1,11 g, 2,41 mmol, 1,0 equiv) en 1,2-dimetoxietano (22 ml) y agua (7 ml), se añaden ácido pirimidin-5-borónico (1,2 g, 9,6 mmol, 4 equiv), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (508 mg, 0,723 mmol, 0,3 equiv) y carbonato de cesio (2,36 g, 7,2 mmol, 3 equiv). Después de 25 minutos, se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se reparte entre EtOAc y agua. Se extrae la fase acuosa 3 veces con EtOAc. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra
25 a presión reducida, dando el producto en bruto. El residuo en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g) eluyendo con EtOAc para producir:

Preparación 45: el compuesto del título, (460 mg, rendimiento del 41 %): EM (m/z): 461 (M + 1); y

Preparación 45a: (+/-) 2-((4S,6S)-2-amino-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il) fenil)-4-metil-5,6 dihidro 4*H*-1,3-tiazin-6-il)propan-2-ol, (145 mg): EM (m/z): 361 (M+1).

Los siguientes compuestos de la Tabla 21 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de (+/-) *tert*-butil-(4*S*,6*S*)-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato.

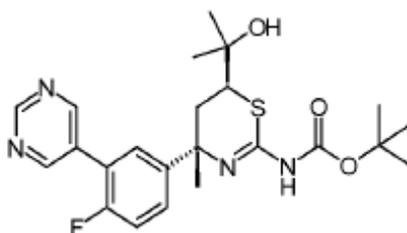
Tabla 21

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
45b	(+/-) <i>tert</i> -Butil-(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-4-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-ilcarbamato ¹⁰	443 (M+1)
45c	<i>tert</i> -Butil-(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-4-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -1,3-tiazin-2-ilcarbamato	443 (M+1)

¹⁰Compuesto racémico preparado y purificado en condiciones de cromatografía quiral descritas en la Preparación 45.

Preparación 46

- 5 *tert*-Butil-(4*S*,6*S*)-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato

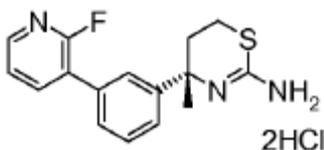


- 10 *El* *tert*-butil-(4*S*,6*S*)-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-ilcarbamato (455 mg, 0,99 mmol) se purifica mediante separación quiral HPLC (columna: Chiralpak AD-H 2,1 x 25 cm x 5 m; eluyente: EtOH al 20 %/CO₂; caudal: 70 ml/min a UV 225 nm). Se aísla el segundo isómero en eluir, proporcionando el compuesto enantioméricamente enriquecida del título (29 %): EM (m/z): 461 (M + 1).

Ejemplos

Ejemplo 1

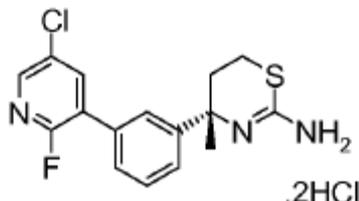
Sal clorhidrato de (*S*)-4-(3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-amina



- 15 A una solución de (*S*)-4-(3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4*H*-1,3-tiazin-2-amina (160 mg, 0,531 mmol) en THF (4 ml), se añade una solución saturada de HCl en dioxano (2 ml) a 0 °C. Se deja agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se lava repetidamente con éter anhidro y se seca a presión reducida, dando el compuesto del título (rendimiento del 87 %):
- 20 EM (m/z): 302 (M+1).

Ejemplo 2

Diclorhidrato de (S)-4-[3-(5-cloro-2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina 2785443, PG6-E01268-074



- 5 Se agita una solución de (S)-N-[4-[3-(5-cloro-2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3] tiazin-2-il]-acetamida (430 mg, 1,1 mmol) en ácido trifluoroacético (50 ml) y metanol (50 ml) durante 8 horas a 60 °C. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve el residuo en agua, y se neutraliza con bicarbonato saturado y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se disuelve la amina resultante en diclorometano y se burbujea HCl gas a través de la solución durante 30 segundos. Se elimina el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título (52 %): EM (m/z): 336 (M + 1).

Los siguientes compuestos de la Tabla 22 se preparan esencialmente como se ha descrito en la preparación de diclorhidrato de (S)-4-[3-(5-cloro-2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina.

15

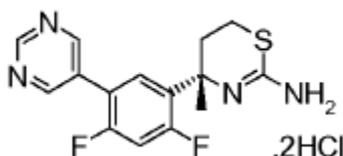
Tabla 22

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
3	Clorhidrato de (S)-4-(4-fluoro-3-(3-fluoropirazin-2-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina ¹¹	321(M+1)
4	Clorhidrato de (S)-4-(2,4-difluoro-5-(3-fluoropirazin-2-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina ¹¹	339 (M+1)

¹¹Purificado mediante HPLC preparativa de fase inversa: método A

Ejemplo 5

(S)-4-(2,4-Difluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina



- 20 En una solución de *tert*-butiléster de ácido (S)-[4-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-il]carbámico (263 mg, 625 μmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente se burbujea gas HCl durante 1 minuto. Se cierra herméticamente la reacción con un septo y se agita durante 18 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título (> 95 % de rendimiento): EM (m/z): 321 (M+1).

Los siguientes compuestos de la Tabla 23 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de (S)-4-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina

25

Tabla 23

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
6	Diclorhidrato de (S)-4-(4-fluoro-3-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina	303 (M+1)

(Continuación)

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
7	Diclorhidrato de (S)-4-(2-fluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina	303 (M+1)
8	Clorhidrato de (S)-4-[4-fluoro-3-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina ¹²	320 (M+1)
9	Clorhidrato de (S)-4-(2,4-difluoro-5-(2-fluoropiridin-3-il)-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina ¹³	338 (M+1)
10	Clorhidrato de (S)-4-(2-cloro-5-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina ¹⁴	370, 372 (M+1)
11	Diclorhidrato de (S)-4-(2,4-difluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina	338 (M+1)
12	Diclorhidrato de (S)-4-(4-fluoro-3-(pirazin-2-il)-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina ¹³	303 (M+1)
13	(+/-) ((4S,6S)-2-amino-4-metil-4-(3-(pirimidin-5-il)-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-il)metanol	315 (M+1)
14	((4S,6S)-2-amino-4-metil-4-(3-(pirimidin-5-il)-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-il)metanol	315 (M+1)
15	Diclorhidrato de (4S,6R)-4,6-dimetil-4-(3-(pirimidin-5-il)-fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina ¹³	299 (M+1)
16	Diclorhidrato de (4S,6R)-4-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)-fenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina ¹³	335 (M+1)
17	(+/-) 2-((4S,6S)-2-amino-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-il)propan-2-ol	361 (M+1)
¹² Purificado mediante cristalización en acetonitrilo		
¹³ Purificado mediante HPLC preparativa en fase inversa, método A		
¹⁴ HCl 1 M en éter usado en lugar de HCl (g)		

Ejemplo 18

Diclorhidrato de (S)-4-metil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina

- 5 Se agita una solución de (S)-N-[4-metil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-il]-acetamida (2,7 g, 8,3 mmol, 1,0 equiv) en cloruro de hidrógeno 5 N (50 ml, 250 mmol, 30 equiv) a 100 °C durante 2 h. Se enfría la reacción y se retiran las sustancias volátiles a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo. Se neutraliza la fase acuosa con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se filtra a través de un tapón de gel de sílice y se lava con acetato de etilo.
- 10 Se lava más el tapón de gel de sílice con acetato de etilo que contiene acetato de etilo e isopropilamina al 10 %. Se recoge el lavado de isopropilamina al 10 % en acetato de etilo se recoge y se elimina el disolvente a presión reducida. Se disuelve la amina libre resultante en una solución de 100 ml de agua que contiene 14 ml de HCl 1 N. Se liofiliza la solución resultante, dando el compuesto del título (rendimiento del 81 %): EM (m/z): 285 (M+1).

- 15 Los siguientes compuestos de la Tabla 24 se preparan esencialmente como se ha descrito en la preparación del diclorhidrato de (S)-4-metil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina.

Tabla 24

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
19	Diclorhidrato de (S)-4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina ¹⁵	314 (M+1)

(Continuación)

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
20	Diclorhidrato de 4-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina	314 (M+1)
21	(S)-4-(4-Fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,6,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina ¹⁶	331 (M+1)

¹⁵Purificado mediante cristalización de la sal HCl en bruto en metanol al 2-5 % en acetonitrilo
¹⁶Purificado mediante HPLC, método A

Ejemplo 22

Diclorhidrato de (4S,6R)-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina

5 En una mezcla 1:1 de *tert*-butil-(4S,6R)-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato y *N*-((4S,6R)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)benzamida (360 mg) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, se burbujea gas HCl durante 1 minuto. Se cierra herméticamente la reacción con un septo y se agita durante 18 h. Se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida, dando *N*-((4S,6R)-4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)benzamida como residuo. Al residuo resultante, se añade HCl 5 N (5 ml) y se calienta la reacción hasta 100 °C durante 2 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título en bruto.

15 Se neutraliza la fase acuosa del lavado inicial de acetato de etilo con bicarbonato de sodio saturado y se extrae con CHCl₃:alcohol isopropílico (3:1). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se combina este material con el producto en bruto y se purifica por HPLC preparativa: columna Xterra[®] RP 18 (30 x 300 mm) a temperatura ambiente y un caudal de 40 ml/min. El sistema de elución consiste en un gradiente isocrático de (acetonitrilo: (HCl al 0,1 % en H₂O)) 0:100 durante 1-5 min seguido de un gradiente lineal de (acetonitrilo: (HCl al 0,1 % en H₂O)) 10:90 a (acetonitrilo: (HCl al 0,1 % en H₂O)) 30:70 durante 20 min. Se combinan las fracciones y se concentran a presión reducida, dando el compuesto del título (rendimiento del 50 %): EM (m/z): 317 (M + 1).

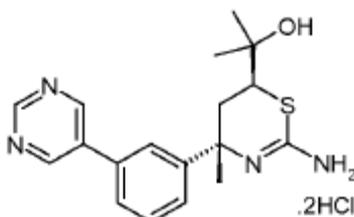
Ejemplo 23

(+/-) 2-((4S,6S)-2-amino-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-il)propan-2-ol

25 Se hace burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de (+/-) de *tert*-butil-(4S,6S)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-4-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato (33 mg, 0,075 mmol) en diclorometano (5 ml) y se cierra herméticamente la mezcla resultante y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica mediante el paso a través de una columna SCX equilibrada con MeOH, eluyendo con NH₃ 7 N en MeOH. Se disuelve la base libre resultante en MeOH y se añade HCl 1 N en Et₂O (aprox. 5 equiv). Se concentra la mezcla y se coevaporó dos veces con Et₂O, dando el compuesto del título (rendimiento del 87 %): EM (m/z): 343 (M + 1).

Ejemplo 24

30 2-((4S,6S)-2-Amino-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-il)propan-2-ol



35 Se agita una solución de *tert*-butil-(4S, 6S)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-metil-4-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-ilcarbamato (221 mg, 0,50 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente durante 80 min. Se añade la mezcla directamente a una columna SCX equilibrada con MeOH. Se lava la columna con MeOH (100 ml) y se eluye el producto con NH₃ 7 N en MeOH (100 ml). Se concentra la solución a presión reducida. El residuo se

diluye con CH_2Cl_2 y se burbujea HCl (g) a través durante 5 min. Se concentra la mezcla de reacción, dando el compuesto del título (rendimiento del 67,5 %): EM (m/z): 343 (M + 1).

El siguiente compuesto de la Tabla 25 se prepara esencialmente como se ha descrito en la preparación de 2-((4S,6S)-2-amino-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-il)propan-2-ol.

5

Tabla 25

Prep. N°	Denominación química	Datos físicos EM (m/z)
25	2-((4S,6S)-2-amino-4-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-6-il)propan-2-ol	362 (M+1)

Procedimientos de ensayo *in vitro*:

Para los ensayos enzimáticos y celulares *in vitro*, se preparan los compuestos de ensayo en DMSO para formar una solución madre 10 mM. Se diluye la solución madre en serie en DMSO para obtener una curva de dilución de diez puntos con concentraciones de compuesto finales que varían de 10 mM a 1 pM en una placa de fondo redondo de 96 pocillos antes de realizar los ensayos enzimáticos *in vitro* y los ensayos de células enteras.

10

Ensayos de inhibición de la proteasa *in vitro*:

Ensayo FRET de BACE

Se preparan diluciones en serie de los compuestos de ensayo como se ha descrito anteriormente. Se diluyen los compuestos 20 veces más en tampón de KH_2PO_4 . Se añaden diez μl de cada dilución a cada pocillo de la fila A a H de una placa negra de baja unión a proteínas correspondiente que contiene la mezcla de reacción (25 μl de KH_2PO_4 50 mM, pH 4,6, TRITON® X-100 1 mM, 1 mg/ml de albúmina de suero bovino y 15 μM de sustrato de FRET) (Véase Yang, *et al.*, *J. Neurochemistry*, 91(6) 1249-59 (2004)). Se mezcla bien el contenido en un agitador de placas durante 10 minutos. Se añaden quince μl de BACE(1-460):Fc de ser humano doscientos pM (Véase Vasser, *et al.*, *Science*, 286, 735-741 (1999)) en el tampón KH_2PO_4 a la placa que contiene sustrato y compuestos de ensayo para iniciar la reacción. Se registra la RFU de la mezcla en el punto temporal 0 a 355 nm de longitud de onda de excitación y 460 nm de longitud de onda de emisión, tras un breve mezclado en un agitador de placas. Se cubre la placa de reacción con papel de aluminio y se mantiene en un horno humidificado a oscuras a temperatura ambiente durante 16 a 24 h. Se registra la RFU al final de la incubación con el mismo ajuste de excitación y de emisión. La diferencia de la RFU en el punto temporal 0 y al final de incubación es representativa de la actividad de BACE bajo el tratamiento con el compuesto. Se representan gráficamente las diferencias de RFU frente a la concentración de inhibidor, y se ajusta una curva con una ecuación logística de cuatro parámetros, obteniéndose los valores de CE_{50} y de CI_{50} . (Véase Sinha, *et al.*, *Nature*, 402, 537 a 540 (2000)).

15

20

25

Los compuestos ilustrados en el presente documento se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente, y presentaron un valor de CI_{50} para BACE inferior a 1 μM . Los siguientes compuestos ilustrados se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente, y presentaron la siguiente actividad para BACE:

30

Tabla 26

EJEMPLO	CI_{50} de BACE (nM)
5	239
19	420
12	833
21	867

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 26 inhiben la actividad de la enzima BACE recombinante purificada *in vitro*.

Expresión de BACE humana

Se clona material de ser humano (número de referencia: AF190725) a partir de ADNc cerebral total mediante PCR a temperatura ambiente. Se insertan las secuencias de nucleótidos correspondientes a las secuencias de aminoácidos N° 1 a 460 en el ADNc que codifica el polipéptido IgG₁ humano (Fc) (Vassar *et al.* 1999). Se construye esta proteína de fusión de BACE(1-460) y Fc humano, denominada huBACE:Fc, en el vector pJB02. Se expresa BACE(1-460):Fc humana (huBACE:Fc) de manera transitoria en células HEK293. Se mezclan 250 μg de ADNc de cada construcción con Fugene 6 y se añaden a 1 litro de células HEK293. Cuatro días después de la transfección, se recogen los medios acondicionados para su purificación.

40

Purificación de huBACE:Fc

Se purifica huBACE:Fc mediante cromatografía de proteína A. La enzima se almacena a -80 °C en pequeñas alícuotas.

Ensayos de células enteras para medir la inhibición de la actividad β -secretasa

5 Ensayo de células enteras HEK293Swe

El ensayo de células enteras habitual para la medición de la inhibición de la actividad β -secretasa utiliza la línea celular de riñón embrionario humano HEK293p (Nº de referencia de la ATCC CRL-1573) que expresa de manera estable un ADNc de APP751 de ser humano que contiene la mutación doble de origen natural Lys651Met652 a Asn651Leu652, comúnmente denominada mutación sueca (cabe señalar HEK293/APP751sw) y que muestra la sobreproducción de A β (Citron, *et al.*, *Nature*, 360, 672-674 (1992)). Los ensayos *in vitro* de reducción de A β se han descrito en la literatura (véase Dovey, *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, 76, 173-181 (2001); Seubert *et al.*, *Nature*, 361, 260 (1993), y Johnson-Wood, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 94, 1550-1555 (1997)).

Se incuban células (HEK293/APP751sw s $3,5 \times 10^4$ células/pocillo, que contienen 200 μ l de medios de cultivo, DMEM que contiene FBS al 10 %) a 37 °C durante 4 a 24 h en presencia/ausencia de inhibidores (dilución en DMSO) a la concentración deseada. Al final de la incubación, se analizan los medios acondicionados en busca de pruebas de la actividad β -secretasa, por ejemplo, mediante el análisis de los péptidos A β . Se miden los péptidos A β totales (A β 1-x) mediante ELISA de tipo sándwich, usando 266 monoclonal como anticuerpo de captura y 3D6 biotinilado como anticuerpo marcador. Como alternativa, se miden los péptidos A β 1-40 y A β 1-42 mediante ELISA de tipo sándwich, usando 2G3 monoclonal como anticuerpo de captura para A β 1-40, y 21F12 monoclonal como anticuerpo de captura para A β 1-42. Ambos ELISA de A β 1-40 y A β 1-42 usan 3D6 biotinilado como el anticuerpo marcador. La concentración de A β liberado en el medio acondicionado después del tratamiento con el compuesto corresponde a la actividad de BACE en dichas condiciones. Se representa gráficamente la curva de inhibición de 10 puntos y se ajusta con la ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los valores de CE₅₀ y CI₅₀ para el efecto reductor de A β . Los siguientes compuestos ilustrados se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente, y presentaron la siguiente actividad de efecto reductor de A β :

Tabla 27

EJEMPLOS	CI ₅₀ de ELISA de A- β (1-40) en HEK 293 Swe (nM)	CI ₅₀ de ELISA de A- β (1-42) en HEK 293 Swe (nM)
5	303	299
19	335	480
12	1300	948
21	863	803

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 27 inhiben la BACE humana endógena nativa en células *in vitro*.

Ensayo neuronal primario de PDAPP

30 También se realiza un ensayo de células enteras de confirmación en cultivos de neuronas primarias generadas a partir de embriones de ratones transgénicos PDAPP. Se preparan neuronas corticales primarias de embriones de PDAPP en el día embrionario 16 y se cultivan en placas de 96 pocillos (15×10^4 células/pocillo en DMEM/F12 (1:1) más FBS al 10 %). Después de 4-6 días *in vitro*, se reemplazan los medios de cultivo por DMEM libre de suero/F12 (1: 1) que contiene suplemento B27, y se incuban las neuronas a 37 °C durante 24 h en presencia/ausencia de inhibidores (diluidos en DMSO) a la concentración deseada. Al final de la incubación, se analizan los medios acondicionados en busca de pruebas de la actividad β -secretasa, por ejemplo, mediante el análisis de los péptidos A β . Se miden los péptidos A β totales (A β 1-x) mediante ELISA de tipo sándwich, usando 266 monoclonal como anticuerpo de captura y 3D6 biotinilado como anticuerpo marcador. Como alternativa, se miden los péptidos A β 1-40 y A β 1-42 mediante ELISA de tipo sándwich, usando 2G3 monoclonal como anticuerpo de captura para A β 1-40, y 21F12 monoclonal como anticuerpo de captura para A β 1-42. Ambos ELISA de A β 1-40 y A β 1-42 usan 3D6 biotinilado como el anticuerpo marcador. La concentración de A β liberado en el medio acondicionado después del tratamiento con el compuesto corresponde a la actividad de BACE en dichas condiciones. Se representa gráficamente la curva de inhibición de 10 puntos y se ajusta con la ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los valores de CE₅₀ y CI₅₀ para el efecto reductor de A β . Los siguientes compuestos ilustrados se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriorme

Tabla 28

EJEMPLO	CI ₅₀ de ELISA de A-β(1-40) en neuronas de PDAPP	CI ₅₀ de ELISA de A-β(1-42) en neuronas de PDAPP
5	102	94.7
19	288	214
12	658	648
21	355	429

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 28 inhiben BACE murino endógeno nativo en células *in vitro*.

Inhibición *in vivo* de la β-secretasa

- 5 Se pueden usar varios modelos animales, incluyendo de ratón, cobaya, perro y mono, para la detección de la inhibición de la actividad β-secretasa *in vivo* después del tratamiento con el compuesto. Los animales usados en la presente invención pueden ser de tipo natural, transgénicos o animales con genes desactivados. Por ejemplo, el modelo de ratón PDAPP, preparado como se describe en Games *et al.*, *Nature* 373, 523-527 (1995), y otros animales no transgénicos o con genes desactivados, son útiles para analizar la inhibición *in vivo* de Aβ y la producción de sAPPβ en presencia de compuestos inhibidores. En general, ratones PDAPP de 2 a 12 meses de vida, ratones con genes desactivados o animales no transgénicos reciben compuesto formulado en vehículos, tales como aceite de maíz, ciclodextrano, tampones de fosfato, PHARMASOLVE® u otros vehículos adecuados. De una a veinticuatro horas después de la administración del compuesto, se sacrifican los animales, y se retiran el cerebro, así como líquido cefalorraquídeo y plasma para el análisis de fragmentos Aβ, C99 y sAPP. (Véase Dovey, *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, 76, 173-181 (2001); y Johnson-Wood, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci EE.UU.*, 94, 1550-1555 (1997)).

Para los estudios de eficacia convencionales, se administran a los animales diversas concentraciones de compuesto y se comparan con un grupo de control tratado con vehículo dosificado al mismo tiempo. Para algunos estudios del curso de tiempo, se obtiene tejido cerebral, plasma o líquido cefalorraquídeo de animales seleccionados, comenzando en el punto temporal 0 para establecer una línea basal. El compuesto se administra a otros grupos y se sacrifican en diversos momentos después de la dosificación. Se obtiene tejido cerebral, plasma o líquido cefalorraquídeo de animales seleccionados y se analizan para determinar la presencia de productos de escisión de APP, incluyendo péptidos Aβ, sAPPβ y otros fragmentos de APP, por ejemplo, mediante ensayos ELISA de tipo sándwich específicos. Al final del período de ensayo, los animales son sacrificados, y se analizan los tejidos cerebrales, el plasma o el líquido cefalorraquídeo para determinar la presencia de péptidos Aβ, C99 y sAPPβ. También se analizan los tejidos cerebrales de animales transgénicos APP para determinar la cantidad de placas de β-amiloide tras el tratamiento con el compuesto.

Los animales (ratones PDAPP o otros ratones transgénicos APP o no transgénicos) que reciben un compuesto inhibidor pueden mostrar la reducción de Aβ o sAPPβ en los tejidos cerebrales, el plasma o el fluido cefalorraquídeo y la reducción de placas de β-amiloide en el tejido cerebral, en comparación con los controles tratados con vehículo o los controles de tiempo cero. Por ejemplo, 3 horas después de la administración de la dosis de 100 mg/kg por vía subcutánea del compuesto del Ejemplo 19 a ratones PDAPP machos jóvenes, los niveles de péptido Aβ 1-x, C99 y sAPPb se reducen aproximadamente un 30 %, 50 % y 20 % en la corteza cerebral, respectivamente, en comparación con los ratones tratados con vehículo. Del mismo modo, 3 horas después de la administración de una dosis de 30 mg/kg por vía subcutánea del compuesto del Ejemplo 5 a ratones PDAPP machos jóvenes, los niveles de péptido Aβ 1-x, C99 y sAPPb se reducen aproximadamente un 50 %, 45 % y 30 %, respectivamente, en comparación con los ratones tratados con vehículo. En consonancia con los cambios producidos en el cerebro en Aβ, C99 y sAPPb, 3 horas después de la administración oral de una dosis de 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 5, los niveles de Aβ 1-x en plasma y en el LCR se reducen en aproximadamente un 50 % y 60 %, respectivamente.

- 40 Se ensayaron un compuesto ilustrado en el documento WO 2007/049532 y sus enantiómeros esencialmente como se ha descrito en los ensayos anteriores, y mostraron las siguientes actividades:

Tabla 29

Estructura	BACE	ELISA de A- β (1-40) en HEK 293 Swe	ELISA de A- β (1-42) en HEK 293 Swe	ELISA de A- β (1-40) en neuronas de PDAPP	ELISA de A- β (1-42) en neuronas de PDAPP
 HCl	116.000	21.400	35.300		
 HCl	28.000	13.200	16.400	7.820	10.400
 HCl	>100.000	16.500	23.700	28.100	46.800

¹⁷Todos los datos de la Tabla 29 se presentan como CI₅₀ (nM)

Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de vías. Lo más preferentemente, dichos compuestos son para la administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación de las mismas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (A. Gennaro, *et. al.*, eds., XIX ed., Mack Publishing Co., 1995).

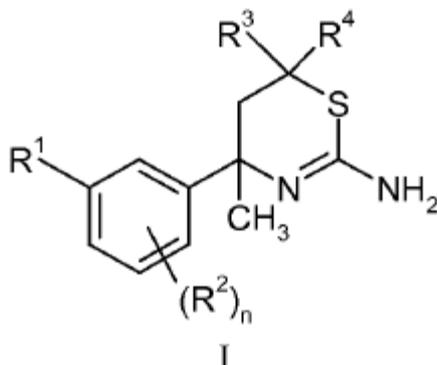
5

En general, los compuestos de Fórmula I son eficaces en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, las dosis diarias normalmente están en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que, en otros casos, se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial y, por lo tanto, el intervalo de dosis anterior no pretende limitar el alcance de la invención de ningún modo. Se entenderá que la cantidad de compuesto realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, entre las que se incluyen la afección que se vaya a tratar, la vía de administración seleccionada, el compuesto o compuestos administrados en realidad, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente, y la gravedad de los síntomas del paciente.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

- 5 n es 0, 1 o 2;
 R¹ es pirimidinilo, pirazinilo opcionalmente sustituido con cloro o flúor, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno, de manera independiente, entre cloro, flúor y alcoxi C₁-C₃;
 R² es seleccionado, en cada caso de manera independiente, entre cloro o flúor;
 10 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo; y
 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

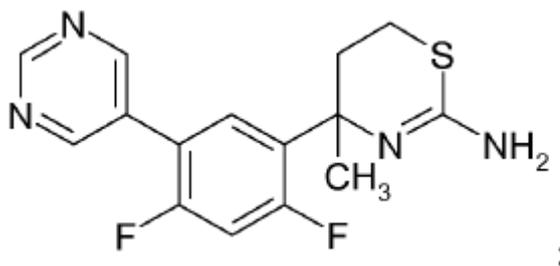
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido una o dos veces, seleccionado, en cada caso de manera independiente, entre cloro, flúor o metoxi, o pirazinilo opcionalmente sustituido con flúor; R² es cloro o flúor; R³ es hidrógeno, metilo, metilo sustituido con hidroxilo o *iso*-propilo sustituido con hidroxilo; R⁴ es hidrógeno; y n es 0, 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R¹ es pirimidinilo, piridinilo opcionalmente sustituido con flúor, o pirazinilo opcionalmente sustituido con flúor; R² es flúor; R³ es hidrógeno o metilo; R⁴ es hidrógeno; y n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es pirimidinilo; R² es flúor; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; y n es 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

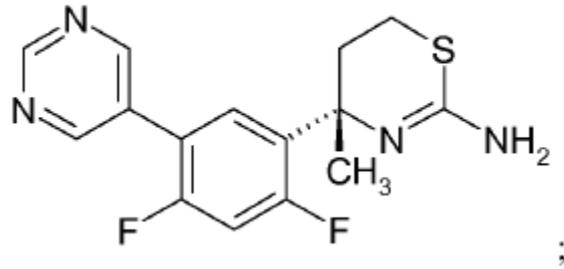
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la configuración del centro quiral adyacente al nitrógeno de la aminotiazina es (S), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina:



- 25 ;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto es (S)-4-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amina:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 8. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia.

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.