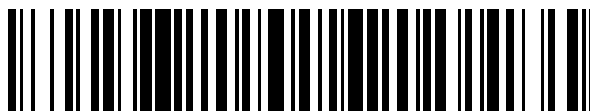


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 262**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2013** **E 13725822 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016** **EP 2852597**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos de hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina sustituidos como inhibidores de PPA, BACE1 y BACE2**

30 Prioridad:

04.05.2012 US 201261642480 P

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

04.10.2016

73 Titular/es:

**PFIZER INC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BECK, ELIZABETH MARY;
BRODNEY, MICHAEL AARON;
BUTLER, CHRISTOPHER RYAN;
DAVOREN, JENNIFER ELIZABETH y
O'NEILL, BRIAN THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 585 262 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

Compuestos heterocíclicos de hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina sustituidos como inhibidores de PPA, BACE1 y BACE 2

Campo de la invención

5 Las presentes invenciones se refieren a inhibidores de molécula pequeña de la enzima de escisión de la proteína precursora amiloide (PPA) del sitio β 1 (BACE1) y a inhibidores de la BACE2. En particular, esta invención se refiere a la inhibición de la producción de péptidos A-beta que pueden contribuir a la formación de depósitos neurológicos de proteína amiloide, que puede ser aplicable en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) y de otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos en mamíferos. Además, esta invención se refiere al tratamiento de la diabetes y de la obesidad en mamíferos, incluyendo en seres humanos.

Antecedentes de la invención

15 La demencia es el resultado de una gran diversidad de procesos patológicos característicos. Los procesos patológicos más habituales que provocan una demencia son la EA, la angiopatía amiloide cerebral (CM) y las enfermedades mediadas por priones (véase, por ejemplo, Haan et al., Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92 (4): 305 - 310; Glenner et al., J. Neurol. Sci. 1989, 94: 1 - 28). La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por un deterioro de la memoria y una disfunción cognitiva. La EA afecta a prácticamente la mitad de todas las personas mayores de 85 años, la porción en crecimiento más rápido de la población de los Estados Unidos. Como tal, se espera que el número de pacientes con EA en los Estados Unidos aumente desde aproximadamente 4 millones hasta aproximadamente 14 millones en 2050.

20 Además, se ha determinado que los ratones con la BACE1 inactivada tenían un aclaramiento notablemente mejorado de los desechos axonales y de mielina procedentes de las fibras degeneradas, una aceleración en la regeneración axonal y una reinervación más temprana de las uniones neuromusculares en comparación con los controles de la misma camada. Estos datos sugieren la inhibición de la BACE1 como una nueva metodología terapéutica para acelerar la regeneración y la recuperación después de una lesión nerviosa periférica (véase Farah, et al., J of Neurosci., 2011, 31 (15): 5744 - 5754).

25 La resistencia a la insulina y una alteración en la homeostasis de la glucosa son unos importantes indicadores de la diabetes de tipo 2, y son unos factores de riesgo tempranos de la EA. En particular, existe un mayor riesgo de EA esporádica en los pacientes con diabetes de tipo 2, y los pacientes con EA presentan una mayor tendencia a la diabetes de tipo 2. Se cree que los niveles de la BACE1 pueden jugar un papel crítico en la homeostasis de la glucosa y de los lípidos en unas condiciones de exceso crónico de nutrientes. Consecuentemente, la inhibición de la actividad de la BACE1 también puede ser importante para el tratamiento de la diabetes y de la obesidad. Específicamente, los inhibidores de la BACE1 puede ser potencialmente útiles para aumentar la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético y en el hígado (véase Meakin et al., Biochem J. 2012, 441 (1): 285 - 96.)

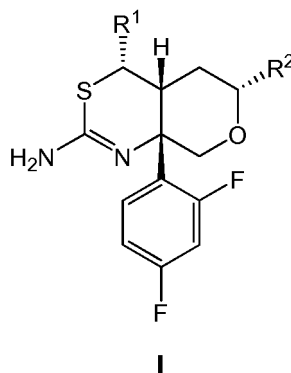
35 Asimismo, se propone la inhibición de la BACE2 como un tratamiento de la diabetes de tipo 2 con el potencial de preservar y restaurar la masa de células β y de estimular la secreción de insulina en pacientes pre-diabéticos y diabéticos (documento WO2011/020806). La BACE2 es una proteasa abundante en las células β que regula la función y la masa de las células β pancreáticas, y es un homólogo cercano de la BACE1. La inhibición farmacológica de la BACE2 aumenta la masa y la función de las células β , conduciendo a una estabilización de la Tmem27 (véase Esterhazy et al., Cell Metabolism 2011, 14 (3): 365 - 377). Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de la BACE2 que sean útiles en el tratamiento y/o en la prevención de las enfermedades relacionadas con la inhibición de la BACE2 (documento WO2011/020806).

45 Los compuestos de aminodihidrotiazina o de tioamidina se describen en el documento WO 2010/038686 como inhibidores útiles de la enzima β -secretasa. La invención se refiere a nuevos compuestos de tioamidina y a su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EA, así como en el tratamiento de la diabetes y de la obesidad.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a:

(1) Un compuesto representado por la Fórmula I:



en el que

R^1 es hidrógeno o metilo, en el que dicho metilo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres flúor;
 R^2 es un heteroarilo de entre 5 y 6 miembros, que tiene entre uno y tres heteroátomos elegidos de entre N, O o S, en el que al menos uno de los heteroátomos es S o N y en el que dicho N está opcionalmente sustituido con R^4 ; y en el que dicha fracción de heteroarilo está independientemente sustituida en cada posición de carbono disponible con R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d} ;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} , -O alquilo C_{1-6} ; -
 $(CR^{5a}R^{5b})_m$ -cicloalquilo C_{3-6} o $-(CR^{5a}R^{5b})_m$ -heterocicloalquilo C_{3-6} ; en los que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres flúor y en los que dichas fracciones de cicloalquilo y de heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidas con desde uno hasta tres flúor, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o $-(CR^{5a}R^{5b})_m$ -cicloalquilo C_{3-6} ; en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor, -OCH₃ o -OCF₃;

R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ o -OCH₃; y

m es 0, 1 o 2;

o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero:

(1) Una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención y los compuestos de Fórmula I, o un tautómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o un solvato de los mismos, y un vehículo, un diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable;

(2) La composición farmacéutica descrita en el presente documento para la inhibición de la producción de la proteína β amiloide y para la inhibición de la enzima de escisión de la proteína precursora amiloide del sitio beta 1 (BACE1);

(3) La composición farmacéutica descrita en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, y en particular, de la enfermedad de Alzheimer;

(4) La composición farmacéutica descrita en el presente documento para la inhibición de la actividad de la BACE1 y/o de la BACE2 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por unos elevados niveles de β amiloide, incluyendo la diabetes o la diabetes de tipo 2;

(5) La composición farmacéutica descrita en el presente documento para aumentar la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético y en el hígado de un mamífero, incluyendo los seres humanos;

(6) La composición farmacéutica descrita en el presente documento para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad;

(7) El compuesto o un tautómero del mismo una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o el solvato del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre los compuestos descritos en la Tabla 7;

(8) Los compuestos descritos en el presente documento para su uso en la inhibición de la actividad de la enzima BACE2;

(9) Los compuestos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de afecciones o de enfermedades del sistema nervioso central y de trastornos neurológicos en los que está implicada la enzima β -secretasa (tales como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; lesión cerebral; apoplejía; enfermedades cerebrovasculares (incluyendo arteriosclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada al VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, disquinesia tardía, mioclonía, distonía, delirios, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad por el VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos relacionados con una espasticidad o debilidad muscular incluyendo temblores, y deterioro cognitivo leve ("MCI"); retraso mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil); trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastornos del sueño de los ritmos circadianos, insomnio, parasomnia y privación de sueño) y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (incluyendo trastorno de

estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés posttraumático, agorafobia y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos del control de los impulsos (incluyendo ludopatía y trastorno explosivo intermitente); y trastornos del estado de ánimo (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión estacional, síndrome premenstrual (SPM) trastorno disfórico premenstrual (TDP) y depresión posparto); trastorno psicomotor; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante); dependencia de sustancias (incluyendo dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de nicotina y síndrome de abstinencia); trastornos alimentarios (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno de sobreingesta compulsiva, hiperfagia, obesidad, trastornos de ingestión compulsiva y pagofagia); trastornos de disfunción sexual; incontinencia urinaria; trastornos por daños neuronales (incluyendo daños oculares, retinopatía o degeneración macular del ojo, acufenos, deterioro y pérdida de audición, y edema cerebral), tratamiento de lesiones nerviosas (incluyendo aceleración de la regeneración y la recuperación después de una lesión de nervios periféricos) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos de conducta y autismo) en un mamífero, preferentemente en un ser humano. Los compuestos de Fórmula I también puede ser útiles para mejorar la memoria (tanto a corto plazo como a largo plazo) y la capacidad de aprendizaje. La revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington D.C.) proporciona una herramienta diagnóstica para la identificación de muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El artesano experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, incluyendo los que se describen en el DMS-IV-TR, y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico médico;

(10) Los compuestos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico (tal como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; Niemann-Pick de tipo C; lesión cerebral; apoplejía; enfermedad cerebrovascular; trastorno cognitivo; trastornos del sueño) o de un trastorno psiquiátrico (tal como ansiedad; trastorno facticio; trastorno de control de los impulsos; trastorno del estado de ánimo; trastorno psicomotor; trastorno psicótico; dependencia de sustancias; trastorno alimentario; y trastorno psiquiátrico pediátrico) en un mamífero, preferentemente en un ser humano;

(11) Los compuestos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento (por ejemplo, el retraso en la progresión o en la aparición) de la diabetes o de trastornos relacionados con la diabetes que incluyen diabetes de tipo 1 y de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia y complicaciones diabéticas tales como aterosclerosis, enfermedad coronaria cardíaca, apoplejía, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y retinopatía;

(12) Los compuestos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico influye enfermedades, afecciones o trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca. Para una información más detallada sobre el síndrome metabólico, véase, por ejemplo, Zimmet, P. Z. et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?," *Diabetes & Endocrinology*, 7 (2), (2005); y Alberti, K. G. et al., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition," *Lancet*, 366, 1059 - 62 (2005);

(13) Los compuestos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la resistencia hepática a la insulina;

(14) Las terapias de combinación en las que los compuestos de esta invención también pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos para su uso en el tratamiento de las enfermedades, las afecciones y/o los trastornos descritos en el presente documento.

Otras características y ventajas de esta invención serán evidentes a partir de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones anexas que describen la invención.

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la eliminación de un hidrógeno); en una realización, entre uno y seis átomos de carbono; y en otra realización, desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno a partir de una molécula carbocíclica saturada, y que tiene entre tres y seis átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En algunos casos, el número de átomos de carbono de un sustituyente hidrocarbilo (es decir, alquilo, cicloalquilo, etc.) está indicado por el prefijo "C_x-C_y-" o "C_{x-y}", en los que x es el número mínimo, e y es el número máximo de

átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Como ilustración adicional, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere un cicloalquilo saturado que contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono en el anillo.

5 En algunos casos, el número de átomos de un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) está indicado por el prefijo "x hasta y miembros", en el que x es el número mínimo, e y es el número máximo de átomos que forman la fracción cíclica del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "heterocicloalquilo de entre 5 y 6 miembros" se refiere a un heterocicloalquilo que contiene desde 5 hasta 6 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en la fracción cíclica del heterocicloalquilo. Los heteroátomos para esta invención se seleccionan entre N, O y S.

10 El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa junto con otro(s) término(s), el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que está unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos portadores de un carbono al que uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

15 El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como -F), cloro (que puede representarse como -Cl), bromo (que puede representarse como -Br) o yodo (que puede representarse como -I).

20 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno a partir de una estructura anular saturada o parcialmente saturada que contiene un total de entre 4 y 6 átomos en el anillo, en la que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose el resto de los átomos del anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo. De forma análoga, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o un sustituyente, el grupo o el sustituyente pueden estar unidos a un heteroátomo, o pueden estar unidos a un átomo de carbono del anillo.

25 El término "heteroarilo" se refiere a una estructura anular aromática que contiene desde 5 hasta 6 átomos en el anillo, en la que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose el resto de los átomos del anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Algunos ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes anulares de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; y sustituyentes anulares de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser uno de los heteroátomos, o puede ser un átomo de carbono del anillo. De forma análoga, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o un sustituyente, el grupo o el sustituyente pueden estar unidos a uno de los heteroátomos, o pueden estar unidos a un átomo de carbono del anillo. El término "heteroarilo" también incluye *N*-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de *N*-óxido de piridina.

30 Algunos ejemplos de heteroarilos y heterocicloalquilos de anillo único incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tioxadiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo), piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo, piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, triazinilo (incluyendo *s*-triazinilo, *as*-triazinilo y *v*-triazinilo), oxazinilo (incluyendo *2H*-1,2-oxazinilo, *6H*-1,3-oxazinilo o *2H*-1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo *o*-isoxazinilo o *p*-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo *2H*-1,2,4-oxadiazinilo o *2H*-1,2,5-oxadiazinilo), morfolinilo.

35 Algunos ejemplos adicionales de heteroarilos y heterocicloalquilos incluyen: 3-*1H*-bencimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, oxazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, *2H*-piranilo, *4H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo. Los grupos anteriores, dado que derivan de los grupos indicados anteriormente, pueden estar unidos por C o unidos por N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o imidazol-2-ilo (unido por C).

Si los sustituyentes se describen como "independientemente seleccionados" entre un grupo, en cada caso el sustituyente se selecciona independientemente del otro. Cada sustituyente puede ser, por lo tanto, idéntico o diferente a los demás sustituyente.

5 Según se usa en el presente documento, el término "Fórmula I" puede referirse en lo sucesivo al (los) "compuesto(s) de la invención". Dichos términos también se definen para que incluyan todas las formas del compuesto de Fórmula I, incluyendo los hidratos, los solvatos, los isómeros, las formas cristalinas y no cristalinas, los isomorfos, los polimorfos y los metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en las formas no solvatadas y solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En dichos casos, la norma no será estequiométrica.

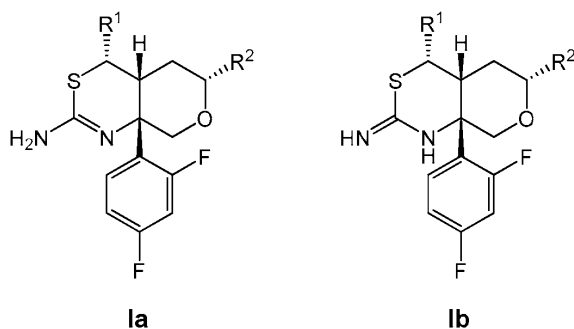
15 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de clatratos o de otros complejos. En el ámbito de la invención están incluidos los complejos tales como los clatratos, los complejos de inclusión de fármaco-hospedador en los que, al contrario que en los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en unas cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos los complejos de los compuestos de la invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en unas cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269 - 1288 de Halebian (agosto de 1975).

25 Los compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden estar representados en el presente documento mediante el uso de una línea continua (-), de una cuña oscura (▬) o de una cuña discontinua (⋯⋯⋯). El uso de una línea continua para representar los enlaces con los átomos de carbono asimétricos pretende indicar que están incluidos todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros, mezclas racémicas, etc. específicos) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña oscura o discontinua para representar los enlaces con los átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se entiende que sólo se incluye el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar los enlaces con los átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se entiende que están incluidos todos los posibles estereoisómeros. Por ejemplo, salvo que se establezca de otro modo, se pretende que los compuestos de Fórmula I puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar los enlaces con uno o más átomos de carbono asimétricos de un compuesto de Fórmula I, y el uso de una cuña oscura o discontinua para representar los enlaces con otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto, pretenden indicar que hay presente una mezcla de diastereómeros.

35 Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen los isómeros cis y trans, los isómeros ópticos tales como *R* y *S*, los enantiómeros, los diastereómeros, los isómeros geométricos, los isómeros rotacionales, los isómeros conformacionales y los tautómeros de los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tales como los racematos y los pares diastereoméricos). También están incluidas las sales de adición ácida o básica en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémicas, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

45 Cuando cristaliza cualquier racemato son posibles dos tipos diferentes de cristales. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) indicado anteriormente, en el que se produce una forma homogénea del cristal que contiene ambos enantiómeros en unas cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o el conglomerado en el que las dos formas de cristales se producen en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un único enantiómero.

50 Los compuestos de Fórmula I pueden mostrar el fenómeno de tautomería, y se contemplan como compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma de 2-aminodihidrotiazina, Ia, y la forma de 2-imino-tetrahidrotiazina, Ib. Todas estas formas tautoméricas, y las mezclas de las mismas, están incluidas en el ámbito de los compuestos de Fórmula I. Los tautómeros existen en forma de mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En su forma sólida habitualmente predomina uno de los tautómeros. A pesar de que puede describirse únicamente un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos. Algunos ejemplos de tautómeros están descritos por los compuestos de Fórmula Ia y Ib y, se denominan en conjunto y de forma genérica compuestos de Fórmula I.



Los compuestos de esta invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto en particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como una mejor estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades, o una deseable solubilidad en agua o en aceite. En algunos casos, también puede usarse una sal de un compuesto como ayuda en el aislamiento, la purificación y/o la resolución del compuesto.

Cuando se pretende la administración de una sal a un paciente (por oposición a, por ejemplo, usarse en un contexto *in vitro*), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada mediante la combinación de un compuesto de Fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuada para el consumo humano. Algunas sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto parental. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales englobadas por el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente mediante la reacción de la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Algunas sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable adecuadas de los compuestos de la presente invención, cuando son posibles, incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencensulfónico, benzoico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metansulfónico, trifluorometansulfónico, succínico, toluensulfónico, tartárico y trifluoroacético. Algunos ácidos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos.

Algunos ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glucolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, pantotenato, toluensulfonato, 2-hidroxietansulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención portan una fracción ácida, algunas sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o de potasio; y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y las sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, de arginina, de benzatina, de colina, de dietilamina, de diolamina, de glicina, de lisina, de meglumina, de olamina, de trometamina y de cinc.

Las sales orgánicas pueden formarse a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como *N,N'*-dibenciletilendiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contengan nitrógenos básicos pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y de fenetilo) y otros.

En una realización, también pueden formarse hemisales de ácidos y de bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y de hemicalcio.

Ciertos derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden ser convertidos, cuando se administran en un cuerpo, en el compuesto de la invención que tiene la

actividad deseada, por ejemplo, mediante una escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos." Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. Stella) y en "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, mediante la sustitución de las apropiadas funcionalidades presentes en los compuestos de cualquier Fórmula I con ciertas fracciones conocidas por los expertos en la materia como "profracciones" según se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la Fórmula I, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de azufre, de flúor y de cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están en el ámbito de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o de los sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, de ^3H , y los de carbono-14, es decir, de ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, e incluso pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos de Fórmula I marcados con isótopos de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los siguientes Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones, mediante la sustitución de un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado con isótopos.

Según se usa en el presente documento, "trastornos de la alimentación" se refiere a enfermedades en las que el paciente padece alteraciones en sus comportamientos de alimentación y en los pensamientos y las emociones relacionados. Algunos ejemplos representativos de trastornos de alimentación relacionados con la obesidad incluyen comer en exceso, bulimia, trastorno de sobreingesta compulsiva, dietas compulsivas, trastornos de la alimentación relacionados con el sueño nocturno, pica, síndrome de Prader-Willi y síndrome de alimentación nocturna.

Descripción detallada de la invención

Normalmente, un compuesto de la invención es administrado en una cantidad eficaz para el tratamiento de una afección según se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran mediante cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos necesarias para el tratamiento del progreso de la afección médica son fácilmente determinadas por el experto habitual en la materia mediante el uso de las metodologías preclínicas y clínicas familiares en el arte médico.

El término "tratar", según se usa en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir, el trastorno o la afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", según se usa en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, se refiere al acto de un tratamiento como "tratar" se definió inmediatamente anteriormente. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar una ingestión, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse una administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Algunos medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Algunos dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con agujas (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía tópica sobre la piel o una mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden ser administrados por vía intranasal o mediante inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden ser administrados directamente en el ojo o en el oído.

El régimen de dosificación de los compuestos y/o de las composiciones que contienen los compuestos se basa en diversos factores que incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto en particular empleado. Por lo tanto, el régimen de

dosificación puede variar ampliamente. Unos niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en una dosis única o en dosis divididas) es normalmente de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/kg, y en otra realización, de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosis es desde 0,01 hasta 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosis es de desde 0,1 hasta 1,0 mg/kg/día. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para formar la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces al día (normalmente no más de 4 veces). Normalmente pueden usarse dosis diarias múltiples al día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Para su administración por vía oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg del principio activo, o en otra realización, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una velocidad de infusión constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Algunos mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y engloba a los mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier fase de desarrollo.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones recogidas en el presente documento.

Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, el compuesto de la invención puede ser administrado en forma del compuesto *per se*. Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para las aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto parental.

En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser un sólido, un líquido o ambos, y puede estar formulado con el compuesto en forma de una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener desde un 0,05 % hasta un 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención puede ser acoplado con polímeros adecuados como portadores dirigibles del fármaco. También puede haber presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados mediante cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos activos y las composiciones, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

La administración por vía oral de una forma de dosificación sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades individuales, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, tabletas o comprimidos, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de un polvo o de gránulos. En otra realización, la forma de dosificación oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una tableta. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmula I se combinan habitualmente con uno o más coadyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede ser en una forma de dosificación líquida. Algunas formas de dosificación líquidas para su administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la materia (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o aromatizantes.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de los adecuados agentes dispersantes, humectantes y/o suspensores.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. Una "administración tópica" incluye, por ejemplo, una administración transdérmica, tal como a través de parches transdérmicos o de dispositivos de iontoforesis, una administración intraocular o intranasal, o una administración por inhalación. Las composiciones

para su administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, aerosoles, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencie la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo mediante el uso de un parche, del tipo de depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Algunos portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955 - 958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

Algunas formulaciones adecuadas para su administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas oculares en las que el compuesto de esta invención se disuelve o se suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para su administración ocular o aural puede ser en forma de gotas de una suspensión o una solución micronizada en una solución salina isotónica estéril con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para su administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, de silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden ser administradas mediante iontoforesis.

Para una administración intranasal o una administración mediante inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de una solución o de una suspensión a partir de un recipiente pulverizador con bomba que es presionado o bombeado por el paciente, o en forma de una presentación de un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para su administración intranasal se administran normalmente en forma de un polvo seco (tanto solo como en una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o de un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador (preferentemente un atomizador que hace uso de la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para su uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosan o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede estar en forma, por ejemplo, de un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

También pueden usarse otros materiales portadores y modos de administración conocidos en el arte farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de la farmacia, tales como procedimientos de formulación y administración eficaces. Las consideraciones anteriores relativas a los procedimientos de formulación y administración eficaces son bien conocidas en la materia y se describen en los libros de texto habituales. La formulación de fármacos se analiza, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; en Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y en Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o junto con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o estados patológicos. El (los) compuesto(s) de la presente invención y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser administrado(s) simultáneamente (tanto la misma forma de dosificación como en formas de dosificación o individuales) o secuencialmente.

Dos o más compuestos pueden ser administrados simultáneamente, conjuntamente o secuencialmente. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de su administración, o mediante la administración de los compuestos en el mismo punto temporal pero en diferentes sitios anatómicos o mediante el uso de diferentes vías de administración.

Las frases "administración conjunta", "coadministración," "administración simultánea" y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos son administrados en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de la BACE según se proporciona en la Fórmula I y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden ser administrados secuencialmente o simultáneamente, en formas de dosificación individuales o combinados en una única forma de dosificación. Consecuentemente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer

agente que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de esta invención también pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos para su uso en el tratamiento de las enfermedades, las afecciones y/o los trastornos descritos en el presente documento. Algunos agentes farmacéuticos adecuados que pueden usarse junto con los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación:

10 (i) agentes antiobesidad (incluyendo anorexígenos), incluyen inhibidores selectivos de la MTP intestinal (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (CAS N° 403987) y CAS N° 913541-47-6), agonistas de la CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1*H*-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descritos en la publicación PCT n° WO 2005/116034 o en la publicación de EE.UU. n° 2005-0267100 A1), agonistas de la 5HT_{2c} (por ejemplo, lorcaserina), agonistas del MCR₄ (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidores de la lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (según se usa en el presente documento "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tales como PYY₃₋₃₆ pegilados, por ejemplo, los descritos en la publicación de EE.UU. 2006/0178501 antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (CAS N° 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 (CAS N° 221231-10-3) y sibutramina.

20 (ii) agentes anti diabéticos, tales como un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) según se describe en el documento WO2009144554, en el documento WO2003072197, en el documento WO2009144555 y en el documento WO2008065508, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), tales como los descritos en el documento WO09016462 o en el documento WO2010086820, AZD7687 o LCQ908, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), un inhibidor de la monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de la AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de la α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de la hidrolasa de α -glucósido (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de la α -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camigliposa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista del PPAR γ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona y rosuglitazona), un agonista del PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GN-1536, GN-1929, GN-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un modulador del péptido glucagonoide 1 (GLP-1) tal como un agonista (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la proteína fosfatasa de tirosina 1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal, y los compuestos divulgados por Zhang, S. et al., Drug Discovery Today, 12 (9/10), 373 - 381 (2007)), un inhibidor de la SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de la peptidasa de dipeptidilo IV (DPP-IV) (por ejemplo, los del documento WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de los ácidos grasos, un antagonista A₂, un inhibidor de la cinasa c-jun amino-terminal (JNK), un activador de la glucocinasa (GKa) tal como los descritos en el documento WO2010103437, en el documento WO2010103438, en el documento WO2010013161, en el documento WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un insulino mimético, un inhibidor de la fosforilasa de glucógeno (por ejemplo, GSK1362885), un antagonista del receptor VPAC₂, un inhibidor del SGLT₂, tal como los descritos en E. C. Chao et al., Nature Reviews Drug Discovery 9, 551 - 559 (julio de 2010) incluyendo dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, así como los del documento WO2010023594, un modulador del receptor de glucagón tal como los descritos en Demong, D.E. et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119 - 137, un modulador del GPR119, particularmente un agonista, tales como los descritos en el documento WO2010140092, en el documento WO2010128425, en el documento WO2010128414, en el documento WO2010106457, en Jones, R. M. et al., en Medicinal Chemistry 2009, 44, 149 - 170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), un derivado o un análogo del FGF21 tales como los descritos en Kharitononkov, A. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10 (4), 359 - 364, moduladores del receptor TGR5 (denominado también GPAR1), particularmente agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10 (4), 386 - 396 y INT777, un agonista del GPR40, tales como los descritos en Medina, J. C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75 - 85, que incluyen, pero no se limitan a, TAK-875, un modulador del GPR120, particularmente un agonista, un activador del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A) y un inhibidor del SGLT₁, tal como GSK1614235. Puede encontrarse una lista representativa adicional de agentes anti diabéticos que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en la página 28, línea 35 hasta la página 30, línea 19 del documento WO2011005611. Algunos agentes anti diabéticos preferidos son la metformina y los inhibidores de la DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina). Otros agentes anti diabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas transferasas de palmitoilcarnitina, inhibidores de la 1,6-difosfatasa de fructosa, inhibidores de la reductasa de aldosa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores del TORC2, inhibidores del CCR2 y/o del CCR5, inhibidores de las isoformas de la PKC (por ejemplo, PKCa, PKCb, PKCg), inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de la transferasa de palmitoilserina, moduladores del GPR81, del GPR39,

del GPR43, del GPR41, del GPR105, Kv1.3, proteína de unión a retinol 4, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de la PDHK2 o de la PDHK4, inhibidores de la MAP4K4, moduladores de la familia de la IL1, incluyendo la IL1beta, y moduladores de la RXRalfa. Además, algunos agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos recogidos por Carpino, P. A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20 (12), 1627 - 51;

5 (iii) agentes anti-hiperglucémicos, por ejemplo, los descritos en la página 31, línea 31 hasta la página 2, línea 18 del documento WO 2011005611;

(iv) agentes hipolipemiantes (por ejemplo, los descritos en la página 30, línea 20 hasta la página 31, línea 30 del documento WO 2011005611) y agentes antihipertensivos (por ejemplo, los descritos en la página 31, línea 31 hasta la página 32, línea 18 del documento WO 2011005611);

10 (v) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT®, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM®), sulfato de fisostigmina (ESERINE), ganstigmina, rivastigmina (EXELON®), ladostigilo, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZEAYNE®, REMINYL®, NIVALIN®), tacrina (COGNEX®), tolserina, memoquina, huperzina A (HUP-A; Neuro-Hitech), fenserina, bisnorcimserina (también conocida como BNC) y INM-176;

15 (vi) β amiloide (o fragmentos del mismo), tal como $A\beta_{1-15}$ conjugado con el epítipo de unión pan HLA DR (PEARE®), ACC-001 (Elan/Wyeth) y Affitope;

(vii) anticuerpos contra el β amiloide (o fragmentos del mismo), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), Gantenerumab, Ig intravenosa (GAMMAGARD®), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), y los descritos en las Publicaciones de Patente Internacionales n° WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las Publicaciones de Patente de EE.UU. n° US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las Publicaciones de Patente Europeas n° EP0994728 y 1257584, y en la Patente de EE.UU. n° 5.750.349;

20 (viii) agentes reductores o inhibidores del amiloide (incluyendo aquellos que reducen la producción, la acumulación y la fibrilización del amiloide) tales como eprodisato, celecoxib, lovastatina, anapsos, colostrina, pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID®, FROBEN®) y su enantiómero R tarenflurbilo (FLURIZAN®), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON®), ibuprofeno (EAVIL®, MOTRIN®, NUROFEN®), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato de sodio (MECLOMEN®), indometacina (INDOCIN®), diclofenaco de sodio (VOLTAREN®), diclofenaco de potasio, sulindaco (CLINORIL®), sulfuro de sulindaco, diflunisal (DOLOBID®), naproxeno (NAPROSYN®), naproxeno de sodio (ANAPROX®, ALEVE®), enzima degradante de la insulina (también conocida como insuliasina), el extracto de *gingko biloba* EGb-761 (ROKAN®, TEBONIN®), tramiprosato (CEREBRIL®, ALZHEMED®), KIACTA®, nepriliasina (también conocida como endopeptidasa neutra (NEP)), escilo-inositol (también conocido como escilitol), atorvastatina (LIPITOR®), simvastatina (ZOCOR®), mesilato de ibutamoren, inhibidores de la BACE tales como LY450139 (Lilly), BMS-782450, GSK-188909; moduladores e inhibidores de la Secretasa Gamma tales como ELND-007, BMS-708163 (Avagacestat) y DSP8658 (Dainippon); e inhibidores del RAGE (receptor de los productos de glicación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los divulgados en la Patente de EE.UU. n° 7.285.293, incluyendo PTI-777;

30 (ix) agonistas del receptor alfa-adrenérgico y agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (betabloqueantes); anticolinérgicos; anticonvulsivos; antipsicóticos; bloqueantes de los canales de calcio; inhibidores de la O-metiltransferasa de catecol (COMT); estimulantes del sistema nervioso central; corticosteroides; agonistas y antagonistas del receptor de la dopamina; inhibidores de la recaptación de dopamina; agonistas del receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA); inmunosupresores; interferones; agonistas del receptor muscarínico; fármacos neuroprotectores; agonistas del receptor nicotínico; inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina); quinolinas; y factores tróficos;

40 (x) antagonistas de la histamina 3 (H3), tales como PF-3654746 y aquellos divulgados en las Publicaciones de Patente de EE.UU. n° US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 y US2008-0176925; en las Publicaciones de Patente Internacionales n° WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431 y WO2007/088462; y en la Patente de EE.UU. n° 7.115.600);

50 (xi) antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodilo, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxano, dextrometorfano, dextrorfano, traxoprodilo, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocida como MK-801), ibogaína, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESTAT), gavestinal y remacimida;

55 (xii) inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (l-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegilina, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PAARNTÉ), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID) y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);

60 (xiii) inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), incluyendo (a) inhibidores de la PDE1 (b) inhibidores de la PDE2 (c) inhibidores de la PDE3 (d) inhibidores de la PDE4 (e) inhibidores de la PDE5 (f) inhibidores de la PDE9 (por ejemplo, PF-04447943, BAY 73-6691 (Bayer AG) y aquellos divulgados en las Publicaciones de Patente de

65

EE.UU. n° US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035 y USSN 12/118.062 (presentada el 9 de mayo de 2008)), y (g) inhibidores de la PDE10 tales como 2-({4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenoxi}metil) quinolina (PF-2545920);

(xiv) antagonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, fevopindolol, lecozotano;

(xv) agonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2c}), tales como vabicaserina y ziconapina; agonistas/antagonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), tales como PRX-03140 (Epix) y PF-04995274;

(xvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 3C (5-HT_{3c}), tales como ondansetrón (Zofran);

(xvii) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como mianserina (TOLVON, BOLVIDON, NORVAL), metiopina (también conocida como metitepina), ritanserina, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), SAM-760 y PRX-07034 (Epix);

(xviii) inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina y tesofensina;

(xix) inhibidores del transportador de glicina 1 tales como paliflutina, ORG-25935 y ORG-26041; y moduladores del mGluR tales como AFQ-059 y amantidina;

(xx) moduladores del receptor de glutamato de tipo AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327 y N-{{(3S,4S)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida};

(xxi) inhibidores del P450, tales como ritonavir;

(xxii) objetivos de terapia tau, tales como davunetida; y similares.

La presente invención comprende adicionalmente kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosis, en unas cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la materia de la química orgánica, o modificaciones y transformaciones que son familiares para los expertos habituales en la materia. Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden ser preparados mediante procedimientos rutinarios conocidos en la materia [tales como los procedimientos divulgados en libros de referencia habituales tales como el *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vols. I - XII (publicado por Wiley-Interscience)]. Algunos procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse mediante grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; y en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan al presente documento como referencia.

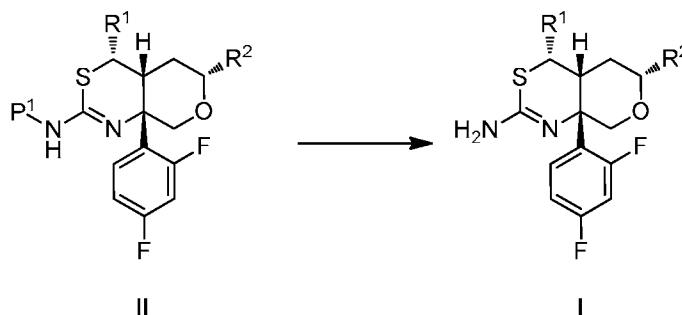
Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción analizados a continuación en el presente documento. Salvo que se indique de otro modo, los sustituyentes de los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se llevan a cabo mediante procedimientos habituales que son conocidos por el químico experto habitual.

El experto en la materia reconocerá que en muchos casos, los compuestos de los Esquemas 1 hasta 11 se generarán en forma de una mezcla de diastereómeros y/o de enantiómeros; éstos pueden separarse en diversas etapas de los esquemas sintéticos mediante el uso de técnicas convencionales o de una combinación de dichas técnicas, tales como, pero no se limitan a, cristalización, cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa y cromatografía quiral, para proporcionar los enantiómeros individuales de la invención.

El experto en la materia entenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, los procedimientos y los ejemplos, se usan por conveniencia de representación y/o para reflejar el orden en el que son introducidos en los esquemas, y no pretenden corresponderse necesariamente con los símbolos, los superíndices o los subíndices de las reivindicaciones anexas. Los esquemas son representativos de procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No pretenden limitar el ámbito de la invención en modo alguno.

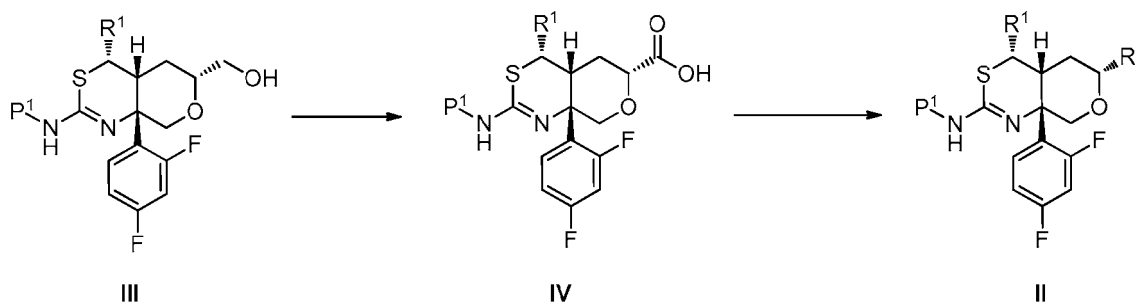
El Esquema 1 se refiere a la preparación de los compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 1, el compuesto de Fórmula I puede ser preparado a partir del compuesto de Fórmula II a través de la eliminación del grupo protector P¹. En este caso, P¹ se refiere a grupos bien conocidos por los expertos en la materia para la protección de una amina. Por ejemplo, P¹ puede ser un grupo benzóilo (Bz), que puede ser escindido a través de unas condiciones ácidas, o a través de tratamiento con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en metanol. Alternativamente, P¹ puede ser uno de los muchos grupos protectores adecuados para las aminas, incluyendo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) o *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y puede ser escindido en unas condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia.

Esquema 1

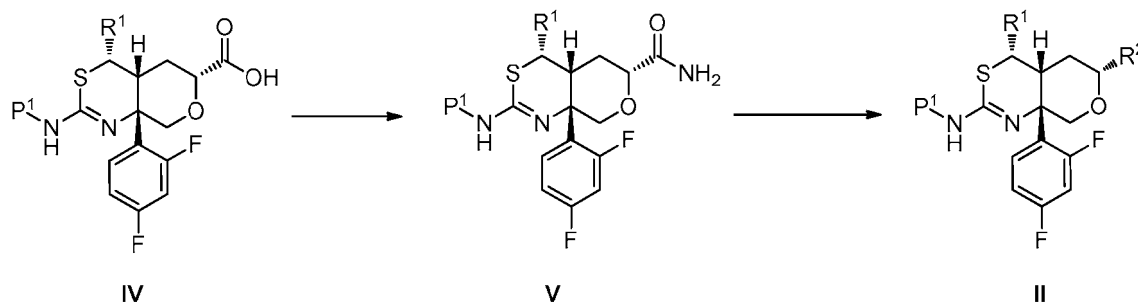


El Esquema 2 se refiere a la preparación de los compuestos II en los que P¹ es Bz o Fmoc. La oxidación de los compuestos de Fórmula III puede llevarse a cabo mediante diversos protocolos de oxidación habituales, por ejemplo, mediante el uso de perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y de *N*-metilmorfolin-*N*-óxido (NMO) en acetonitrilo. El ácido carboxílico IV puede ser convertido en los compuestos de Fórmula II a través de varios de los procedimientos descritos en la siguiente referencia: Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques. 2011, capítulo 13, Wiley & Sons, Inc., Caron, S., ed., así como procedimientos adicionales conocidos por los expertos habituales en la materia. El compuesto II puede ser convertido en un compuesto de Fórmula I según los procedimientos del Esquema 1.

Esquema 2

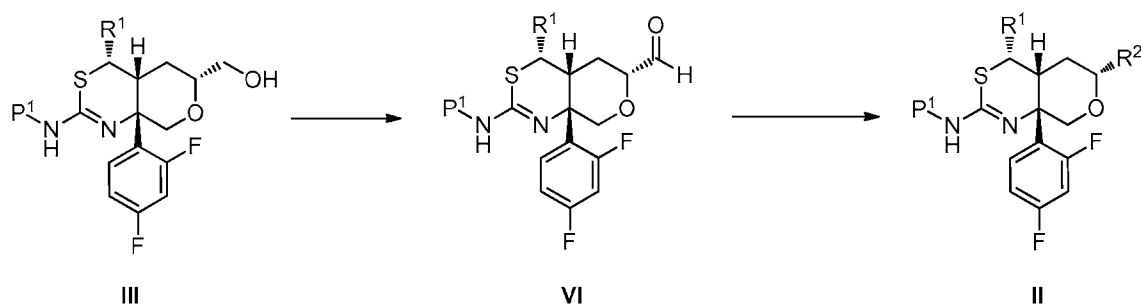


El Esquema 3 se refiere a la preparación de los compuestos II en los que P¹ es Bz o Fmoc. La preparación de los compuestos de Fórmula V puede efectuarse mediante la activación del ácido IV mediante el uso de un reactivo de acoplamiento peptídico convencional, por ejemplo, mediante el uso de tetrafluoroborato de 2-[2-oxo-1(2*H*)-piridil]-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), seguido del tratamiento con una fuente de amonio apropiada, por ejemplo, una solución de amonio en dioxano. Las amidas de Fórmula V pueden ser convertidas en los compuestos de Fórmula II a través de varios de los procedimientos descritos en la siguiente referencia: Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques. 2011, capítulo 13, Wiley & Sons, Inc., Caron, S., ed. El compuesto II puede ser convertido en un compuesto de Fórmula I según los procedimientos del Esquema 1.

Esquema 3

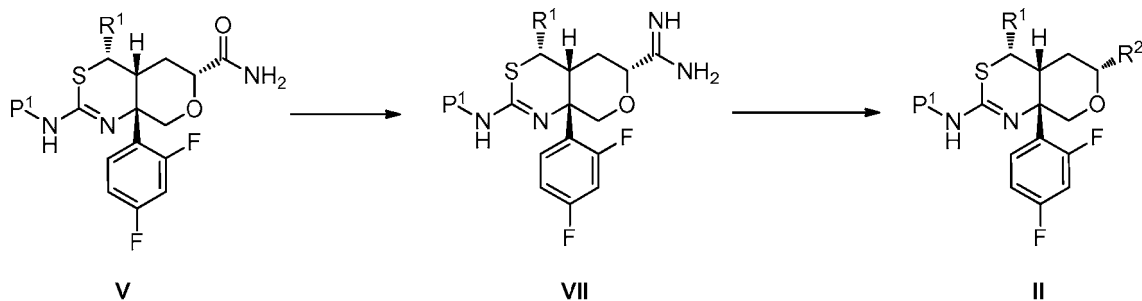
El Esquema 4 se refiere a la preparación de los compuestos II en los que P¹ es Bz o Fmoc. La oxidación de los compuestos de Fórmula III puede efectuarse mediante diversos protocolos de oxidación habituales, por ejemplo, mediante el uso de peryodinano de Dess-Martin o de trióxido de azufre-piridina con DMSO (condiciones de Parikh-Doering). El aldehído VI puede ser convertido en los compuestos de Fórmula II a través de varios de los procedimientos descritos en la siguiente referencia: Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques. 2011, capítulo 13, Wiley & Sons, Inc., Caron, S., ed. El compuesto II puede ser convertido en un compuesto de Fórmula I según los procedimientos del Esquema 1.

5

Esquema 4

El Esquema 5 se refiere a la preparación de los compuestos II en los que P¹ es Bz o Fmoc. Los compuestos de Fórmula VII pueden ser preparados mediante el tratamiento de la amida V con un agente metilante adecuado, por ejemplo, tetrafluoroborato de trimetiloxonio, seguido del tratamiento con una fuente de amonio, por ejemplo, una solución de amonio en metanol. La amidina VII puede ser convertida en los compuestos de Fórmula II a través de varios de los procedimientos descritos en la siguiente referencia: Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques. 2011, capítulo 13, Wiley & Sons, Inc., Caron, S., ed. El compuesto II puede ser convertido en un compuesto de Fórmula I según los procedimientos del Esquema 1.

10

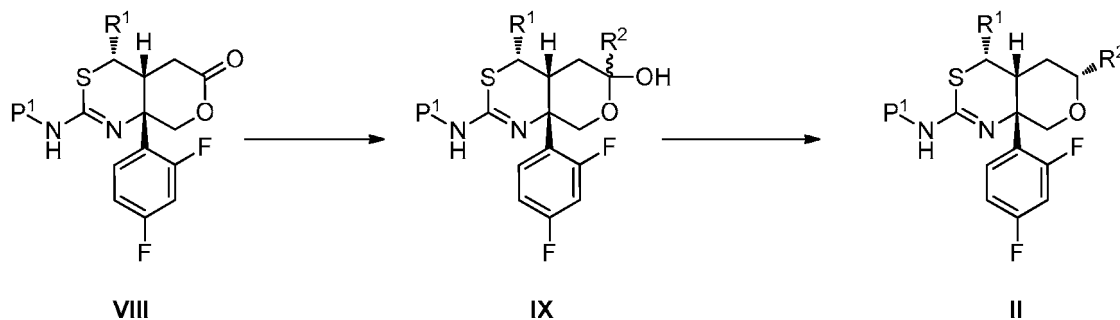
Esquema 5

15

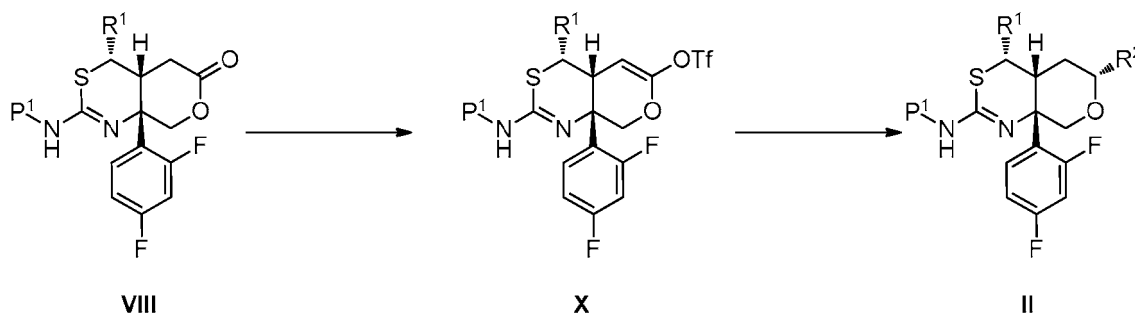
El Esquema 6 se refiere a la preparación de los compuestos II en los que P¹ es Bz o Boc. La adición de un derivado organometálico (magnesiato o litiato) de R² a los compuestos de Fórmula VIII en unas condiciones aniónicas convencionales, por ejemplo, en tetrahidrofurano (THF) a -78 °C, proporciona los compuestos de Fórmula IX. La posterior reducción del lactol resultante mediante el uso de unas condiciones de reducción convencionales, por ejemplo, con trifluorometansulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) y trietilsilano, proporciona los compuestos de Fórmula II. El compuesto II puede ser convertido en un compuesto de Fórmula I según los procedimientos del Esquema 1.

20

25

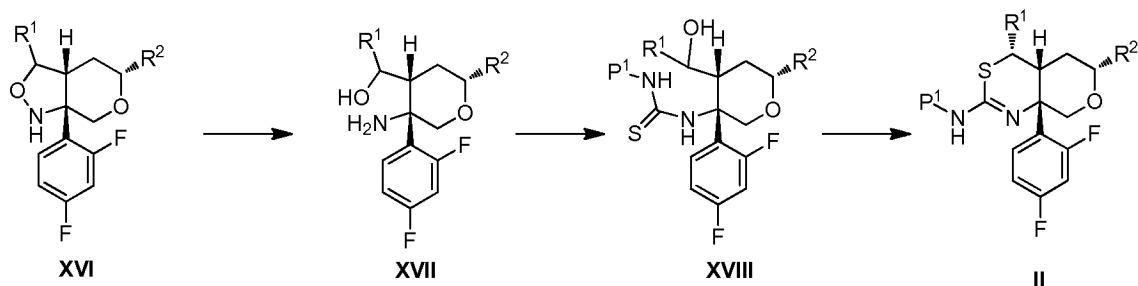
Esquema 6

El Esquema 7 se refiere a la preparación de los compuestos **II** en los que P¹ es Bz o Fmoc. El tratamiento de las lactonas de Fórmula VIII con una base, por ejemplo, hexametildisilazida de potasio (KHMDS) y *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometansulfonimida) (reactivo de Comins) proporciona los compuestos de Fórmula X. La reacción del triflato enólico X con el correspondiente ácido borónico que contiene R² mediante el uso de unas condiciones de reacción de Suzuki convencionales sustituye el triflato por R²; la posterior reducción del enol resultante mediante el uso de unas condiciones de reducción convencionales, por ejemplo, con trifluorometansulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) y trietilsilano, proporciona los compuestos de Fórmula II. El compuesto II puede ser convertido en un compuesto de Fórmula I según los procedimientos del Esquema 1.

Esquema 7

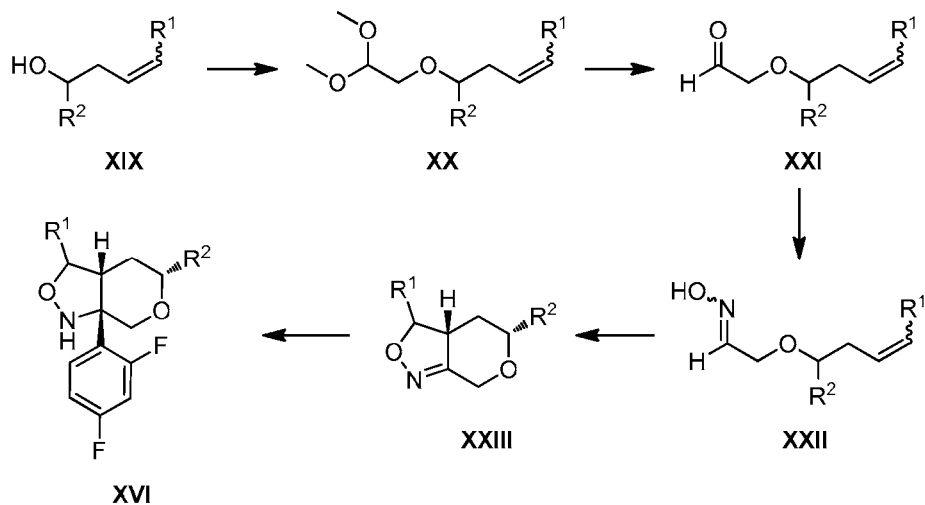
El Esquema 8 se refiere a la preparación de los compuestos **III** en los que P¹ es Bz o Fmoc. Las isoxazolidinas de Fórmula XI (que pueden obtenerse a través de la química descrita en el Esquema 11, mediante la utilización de un grupo benciloximetilo en lugar de R²) se someten a unas condiciones reductoras, por ejemplo, cinc en ácido acético, proporcionando los compuestos de Fórmula XII. Los aminoalcoholes XII se tratan con un isotiocianato, por ejemplo, isotiocianato de benzoilo, para proporcionar las tiureas de Fórmula XIII. La ciclación se induce mediante el uso de un ácido fuerte, incluyendo, por ejemplo, ácido sulfúrico, o como alternativa, unas condiciones de Mitsunobu convencionales, para dar los compuestos de Fórmula XIV. La escisión del bencil éter en unas condiciones convencionales, por ejemplo, mediante el uso de tricloruro de boro, proporciona los alcoholes de Fórmula III. El compuesto III puede ser convertido en un compuesto de Fórmula II según los procedimientos de los Esquemas 2 o 4.

Esquema 10



El Esquema 11 se refiere a la preparación del compuesto XVI. El alcohol homoalílico XIX es alquilado con 2-bromo-1,1-dimetoxietano en unas condiciones básicas, tales como el tratamiento con hidruro de potasio, para proporcionar el correspondiente éter XX. El acetal es escindido en unas condiciones ácidas, HCl acuoso como un ejemplo, para dar el aldehído XXI. La condensación con una sal de hidroxilamina, tal como sulfato de hidroxilamina, proporciona una mezcla geométrica de la correspondiente oxima XXII. La cicloadición para formar la isoxazolina XXIII puede llevarse a cabo mediante el tratamiento de la oxima XXII con un agente oxidante, tal como hipoclorito de sodio o *N*-clorosuccinimida. La reacción de la isoxazolina XXIII con un reactivo arilmetalico apropiado (por ejemplo, un aril-litio tal como 2,4-difluorfenil-litio, o el correspondiente reactivo de arilo de Grignard) a una baja temperatura, por ejemplo, de -78 °C, produce los compuestos de Fórmula XVI. El experto habitual en la materia reconocerá que la estereoquímica de la adición del reactivo arilmetalico está determinada por la estereoquímica del centro de metino adyacente, produciendo una mezcla racémica de los diastereómeros condensados en *cis*, que puede ser convertida en los compuestos de Fórmula I según los procedimientos de los Esquemas 10 y 1.

Esquema 11



Procedimientos experimentales y ejemplos de trabajo

Lo siguiente ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Los compuestos adicionales en el ámbito de esta invención pueden ser preparados mediante el uso de los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, tanto solos como junto con técnicas conocidas de forma general en la materia.

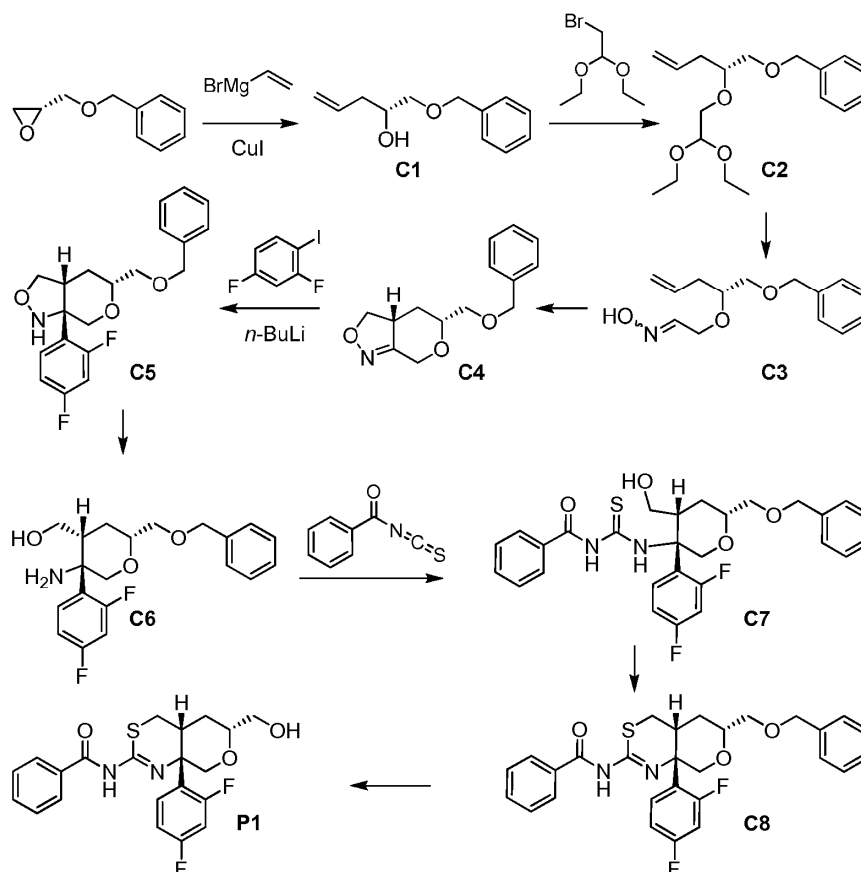
Los experimentos se llevaron a cabo generalmente en una atmósfera inerte (de nitrógeno o de argón), particularmente en los casos en los que se empleaban reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Generalmente se usaron disolventes y reactivos comerciales sin ninguna purificación adicional, incluyendo los disolventes anhídros cuando fuera apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Los productos generalmente se secaron a vacío antes de ser utilizados en reacciones adicionales o sometidos a ensayos biológicos. Los datos de las espectrometrías de masas se indican a partir de cualquier instrumento de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CLEM), ionización química a la presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS). Los desplazamientos químicos de los datos de la resonancia magnética nuclear (RMN) están expresados en partes por millón (ppm, δ) referenciados a los picos residuales de los disolventes deuterados.

Para las síntesis, los procedimientos de referencia de los otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración y temperatura de la reacción) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por una

cromatografía en capa fina o una espectrometría de masas, y se sometieron a una preparación cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, los disolventes y las proporciones entre disolventes usados para los eluyentes/gradientes se eligieron de forma que proporcionaran los apropiados R_f o tiempos de retención.

5 Preparación P1

N-[[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorfenil)-6-(hidroximetil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (P1)



Etapla 1. Síntesis del (2*R*)-1-(benciloxi)pent-4-en-2-ol (C1).

- 10 A una solución de (2*R*)-2-[(benciloxi)metil] oxirano (167 g, 1,02 mol) en tetrahidrofurano (2 l) se añadió yoduro de cobre (I) (11,62 g, 61,02 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano, 1,12 l, 1,12 mol) durante 1 hora mientras la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de -70 °C. Después de que se completara la adición, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó mediante la lenta adición de una solución acuosa de cloruro de amonio (200 ml). Después de diluir con una solución acuosa de cloruro de amonio (1,5 l) y acetato de etilo (1,5 l), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de amonio (1.5 l), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se realizaron tres lotes de esta reacción y se combinaron para dar el producto en forma de un aceite de color naranja.
- 15 Rendimiento: 600 g, 3.1 mol, cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,40 (m, 5H), 5,78 - 5,90 (m, 1H), 5,08 - 5,17 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,86 - 3,94 (m, 1H), 3,53 (dd, *J* = 9,6, 3,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 9,6, 7,4 Hz, 1H), 2,26 - 2,34 (m, 3H).

Etapla 2. Síntesis del ([(2*R*)-2-(2,2-dietoxietoxi)pent-4-en-1-il]oxi)metil] benceno (C2).

- 25 A una suspensión de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 98,8 g, 2,47 mol) en tetrahidrofurano (1 l) a la temperatura ambiente se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de (2*R*)-1-(benciloxi)pent-4-en-2-ol (C1) (190 g, 0,988 mol) en tetrahidrofurano (500 ml), mientras la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 30 °C. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1,1-dietoxietano (390 g, 1,98 mol) en tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, después la temperatura se aumentó gradualmente hasta 70 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 18

horas. Después se enfrió hasta la temperatura ambiente, posteriormente se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la lenta adición de hielo/agua (200 ml), mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción aproximadamente a 18 °C. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 l) y acetato de etilo (1 l), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 l), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante una filtración a través de una capa de sílice (gradiente: del 0 % al 20 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color naranja. Rendimiento: 257 g con un 60 % de pureza, aproximadamente 500 mmol, 51 % de rendimiento y un 57,76 g de 90 % de pureza, aproximadamente 170 mmol, 17 % de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), únicamente picos del producto: δ 7,26 - 7,38 (m, 5H), 5,78 - 5,90 (m, 1 H), 5,02 - 5,13 (m, 2H), 4,61 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,48 - 3,74 (m, 9H), 2,31 - 2,37 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de la 2-[[*(2R)*-1-(benciloxi)pent-4-en-2-il]oxi]-*N*-hidroxietanimina (**C3**).

Se agitó una solución de ([[*(2R)*-2-(2,2-dietoxietoxi)pent-4-en-1-il]oxi]metil) benceno (**C2**) (234 g, 0,759 mol) en ácido fórmico (400 ml) y agua (100 ml) a la temperatura ambiente durante 2 horas. Un análisis mediante CLEM reveló una pequeña cantidad de material de partida remanente, se añadió ácido fórmico (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (1 l) y agua (400 ml). Se añadieron sulfato de hidroxilamina (435 g, 2,65 mol) y acetato de sodio (217 g, 2,64 mol) y la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Después la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo (500 ml) y agua (1 l), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color naranja. Mediante una RMN ¹H, este material consistía en una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros de oxima. Rendimiento: 234 g, que se llevaron directamente a la siguiente etapa. CLEM *m/z* 250,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ [7,52 (t, *J* = 5,5 Hz) y 6,96 (t, *J* = 3,6 Hz), total 1H], 7,28 - 7,39 (m, 5H), 5,74 - 5,87 (m, 1H), 5,04 - 5,14 (m, 2H), 4,55 y 4,56 (2 s, total 2H), {4,45 - 4,55 (m) y [4,27 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,2, 5,4 Hz) y 4,21 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,2, 5,6 Hz)], total 2H}, 2,30 - 2,37 (m, 2H).

Etapa 4. Síntesis del (3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-piran[3,4-*c*][1,2] oxazol (**C4**).

Se añadió gota a gota una solución acuosa de hipoclorito de sodio (solución al 14,5 %, 600 ml) a una solución a 0 °C de 2-[[*(2R)*-1-(benciloxi)pent-4-en-2-il]oxi]-*N*-hidroxietanimina (**C3**) (224 g de la etapa anterior, ≤ 0,759 mol) en diclorometano (1 l), mientras la temperatura interna se mantuvo por debajo de 15 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1,5 horas, después se diluyó con agua (1 l) y diclorometano (500 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml), agua (500 ml) y de nuevo con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml). Posteriormente se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 25 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. La estereoquímica relativa indicada del compuesto **C4** se asignó basándose en los estudios de mejora de Overhauser nuclear, que revelaron una interacción entre los protones de metina de los carbonos 3*a* y 5. Rendimiento: 85,3 g, 345 mmol, 45 % a lo largo de 2 etapas. CLEM *m/z* 248,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 - 7,40 (m, 5H), 4,77 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,54 - 4,65 (m, 3H), 4,22 (dd, *J* = 13,5, 1 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 11,7, 8,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1 H), 3,57 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,1, 5,9 Hz, 1H), 3,49 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,1, 4,3 Hz, 1H), 3,39 - 3,5 (m, 1H), 2,20 (ddd, *J* = 12,9, 6,5, 1,6 Hz, 1H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H).

Etapa 5. Síntesis del (3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(benciloxi)metil]-7*a*-(2,4-difluorofenil)hexahidro-1*H*-piran[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C5**).

Se añadió trifluoruro de boro eterato de dietilo (60,1 ml, 474 mmol) a una solución de (3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-piran[3,4-*c*][1,2] oxazol (**C4**) (50,0 g, 202 mmol) en una mezcla 1:1 de tolueno y diisopropil éter (2 l) a una temperatura interna de -76 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después se trató con 2,4-difluoro-1-yodobenceno (27,1 ml, 226 mmol). Mientras la temperatura de la reacción se mantenía a entre -76 y -71 °C, se añadió lentamente *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 85,7 ml, 214 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -76 °C durante 1,5 horas, después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 l) y se particionó entre agua (1 l) y acetato de etilo (750 ml). Después de calentar la mezcla heterogénea hasta la temperatura ambiente, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (550 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 70 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 48,14 g, 133,2 mmol, 66 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (ddd, *J* = 9, 9, 7 Hz, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 5H), 6,87 - 6,93 (m, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 12,0, 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (cuartete AB, *J*_{AB} = 12,1 Hz, Δ*v*_{AB} = 21,4 Hz, 2H), 4,14 (dd a, *J* = 12,8, 1,3 Hz, 1H), 3,82 - 3,90 (m, 2H), 3,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 2H), 3,50 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,3, 4,1 Hz, 1H), 3,04 - 3,13 (m, 1H), 1,86 (ddd, *J* = 14,0, 7,0, 2,0 Hz, 1H), 1,49 - 1,61 (m, 1H).

Etapa 6. Síntesis del [(2*R*,4*R*,5*S*)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il] metanol (**C6**).

Se disolvió el (3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(benciloxi)metil]-7*a*-(2,4-difluorofenil)hexahidro-1*H*-piran[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C5**) (48,1 g, 133 mmol) en ácido acético (444 ml) y se trató con polvo de cinc (113 g, 1,73 mol). La mezcla de reacción, que se había calentado hasta 40 °C, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El material insoluble se eliminó mediante una filtración a través de una capa de Celite, y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los filtrados combinados se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2,5 l), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 l), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un espeso aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 48,7 g, se asumió cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,62 - 7,80 (m a, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 6,94 - 7,06 (m, 1 H), 6,83 (ddd, *J* = 12,7, 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,61 (cuartete AB, el doblete campo arriba está ensanchado, *J*_{AB} = 12,2 Hz, Δ*v*_{AB} = 30,5 Hz, 2H), 4,22 (dd, *J* = 11,6, 2,2 Hz, 1 H), 3,83 - 3,92 (m a, 1 H), 3,62 - 3,73 (m a, 1 H), 3,56 (dd, *J* = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 2,26 - 2,43 (m a, 1H), 2,00 - 2,17 (m a, 1 H), 1,65 (ddd, *J* = 14,1, 4,5, 2,5 Hz, 1 H).

Etapa 7. Síntesis de la *N*-{[(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il]carbamotioil} benzamida (**C7**).

Se añadió isotiocianato de benzoilo (17,8 ml, 132 mmol) a una solución de [(2*R*,4*R*,5*S*)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il] metanol (**C6**) (48,7 g, 134 mmol) en diclorometano (1,34 l), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 18 horas. La retirada del disolvente a vacío proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 72,2 g, se asumió cuantitativo. CLEM *m/z* 527,2 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD), picos característicos: δ 7,89 - 7,93 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,42 - 7,54 (m a, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,17 - 7,28 (m, 3H), 6,86 - 6,98 (m, 2H), 4,57 (cuartete AB, *J*_{AB} = 11,9 Hz, Δ*v*_{ab} = 11,8 Hz, 2H), 3,84 - 3,91 (m, 1H), 3,64 (dd a, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,6, 6,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 3,44 - 3,54 (m a, 1H), 2,32 - 2,59 (m a, 1H), 1,82 - 2,06 (m, 2H).

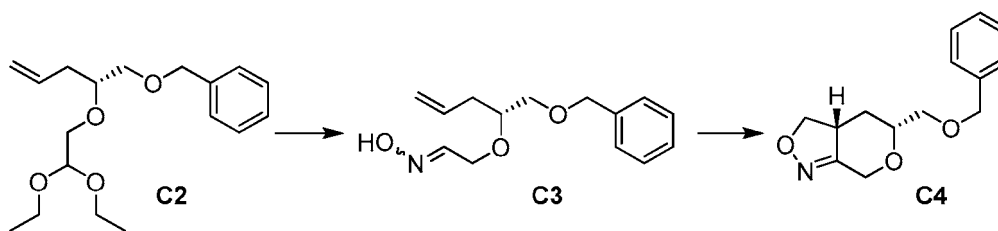
Etapa 8. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-[(benciloxi)metil]-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C8**).

Se añadió piridina (11,0 ml, 137 mmol) a una solución de *N*-{[(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-3-il]carbamotioil} benzamida (**C7**) (19,00 g, 36,08 mmol) en diclorometano (150 ml), y la solución resultante se enfrió hasta entre -50 y -60 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (12,1 ml, 71,9 mmol) en diclorometano (50 ml), y la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta -5 °C durante 3 horas. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 20 % al 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 15,51 g, 30,50 mmol, 85 %. CLEM *m/z* 509,2 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d a, *J* = 7 Hz, 2H), 7,37 - 7,57 (m a, 4H), 7,24 - 7,36 (m, 5H), 6,85 - 6,97 (m, 2H), 4,58 (cuartete AB, las señales campo arriba están ligeramente ensanchadas, *J*_{AB} = 11,9 Hz, Δ*v*_{AB} = 23,5 Hz, 2H), 4,17 (d a, *J* = 12 Hz, 1H), 3,90 - 3,97 (m, 1H), 3,83 (d a, *J* = 12 Hz, 1 H), 3,64 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,1, 6,4 Hz, 1 H), 3,50 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,2, 4,4 Hz, 1H), 3,11 - 3,21 (m a, 1H), 3,02 (dd, *J* = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 2,64 (d a, *J* = 13 Hz, 1H), 1,92 - 2,05 (m a, 1H), 1,71 (d a, *J* = 13 Hz, 1 H).

Etapa 9. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**P1**).

Se añadió tricloruro de boro (solución 1 M en heptano, 89,7 ml, 89,7 mmol) a una solución a 0 °C de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-[(benciloxi)metil]-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C8**) (15,20 g, 29,89 mmol) en diclorometano (150 ml). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después se añadió metanol (50 ml), al principio gota a gota a gota {precaución: reacción violenta} y después a una velocidad constante, mientras el interior del matraz se lavaba abundantemente con nitrógeno gaseoso. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió de nuevo en metanol, se agitó y se concentró a vacío. El material resultante se recogió en diclorometano y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación cromatográfica en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 3 % metanol en acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 11,97 g, 28,60 mmol, 96 %. CLEM *m/z* 419,2 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,02 - 7,11 (m, 2H), 4,13 (dd, *J* = 11,9, 1,8 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,14 - 3,24 (m a, 1H), 2,96 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,1, 2,7 Hz, 1H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,70 (ddd, *J* = 13,4, 4,2, 2,4 Hz, 1H).

Conversión alternativa del (2*R*)-2-(2,2-dietoxietoxi)pent-4-en-1-il]oximetil] benceno (**C2**) en el (3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-piran[3,4-*c*][1,2] oxazol (**C4**)



Etapa 1. Síntesis de la 2-[[*(2R)*-1-(benciloxi)pent-4-en-2-il]oxi]-*N*-hidroxietanimina (**C3**).

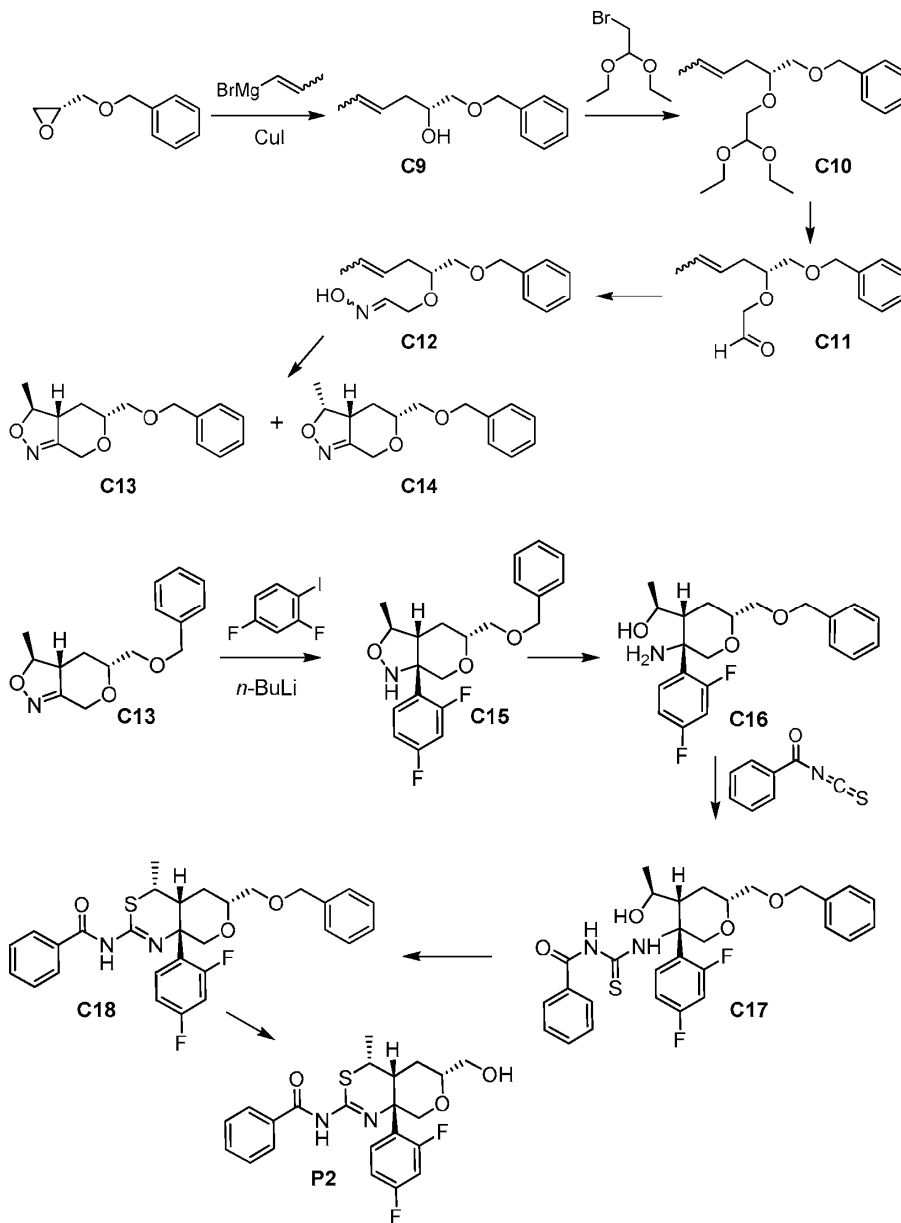
- 5 Se disolvió (2*R*)-2-(2,2-dietoxietoxi)pent-4-en-1-il]oximetil] benceno (**C2**) (12,4 g, 40,2 mmol) en ácido acético (28 ml) y agua (12 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,84 g, 40,9 mmol) en forma de un sólido. Después de 1 hora, se añadió clorhidrato de hidroxilamina adicional (2,84 g, 40,9 mmol). Después de 1 hora más, la mezcla de reacción se diluyó con *tert*-butil metil éter (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml), después se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio (0,5 M, 100 ml). La capa orgánica se concentró para proporcionar el
- 10 producto en forma de un aceite de color amarillo pálido, que consistía en una mezcla aproximadamente equimolar de isómeros de oxima, según se analizó mediante una RMN ¹H. Rendimiento: 9,60 g, 38,5 mmol, 96 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 y 7,67 (2 s a, total 1H), [7,50 (t, *J* = 5,6 Hz) y 6,95 (t, *J* = 3,6 Hz), total 1H], 7,28 - 7,39 (m, 5H), 5,74 - 5,87 (m, 1H), 5,04 - 5,14 (m, 2H), 4,55 y 4,56 (2 s, total 2H), 4,47 - 4,49 (m, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 3,47 - 3,65 (m, 3H), 2,30 - 2,37 (m, 2H).

- 15 Etapa 2. Síntesis del (3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-piran[3,4-*c*][1,2] oxazol (**C4**).

- Se añadió piridina (23,1 ml, 286 mmol) a una solución de 2-[[*(2R)*-1-(benciloxi)pent-4-en-2-il]oxi]-*N*-hidroxietanimina (**C3**) (35,6 g, 143 mmol) en diclorometano (350 ml). Se añadió en porciones *N*-clorosuccinimida (19,4 g, 145 mmol) durante aproximadamente 2 horas. La reacción se agitó durante 3 horas, después se diluyó con una solución acuosa de sulfito de sodio (5 g en 100 ml de agua). La mezcla se agitó durante 20 minutos, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano; las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (eluyente: 1:2 de acetato de etilo / hexanos) proporcionó el producto. Rendimiento: 21,2 g, 85,7 mmol, 60 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,40 (m, 5H), 4,77 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 4,55 - 4,65 (m, 3H), 4,22 (dd, *J* = 13,5, 1,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 11,7, 8,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 3,57 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,2, 5,9 Hz, 1H), 3,49 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 10,2, 4,3 Hz, 1H), 3,40 - 3,5 (m, 1H), 2,21 (ddd, *J* = 12,9, 6,5, 1,8 Hz, 1H), 1,57 (ddd, *J* = 13, 12, 11 Hz, 1 H).
- 25

Preparación P2

N-[[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**P2**)



5 Etapa 1. Síntesis del (2*R*)-1-(benziloxi)hex-4-en-2-ol (**C9**).

El producto se obtuvo según el procedimiento usado para la síntesis del (2*R*)-1-(benziloxi)pent-4-en-2-ol (**C1**) en la Preparación P1, excepto porque se usó bromuro de 1-propenilmagnesio en lugar de bromuro de vinilmagnesio. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin ninguna purificación adicional; mediante una RMN ^1H , este material consistía en una mezcla 1:1 de isómeros geométricos. Rendimiento: 140 g, 0,679 mol, 100 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 - 7,42 (m, 5H), 5,39 - 5,67 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,80 - 3,92 (m, 1H), 3,48 - 3,57 (m, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 2,36 - 2,50 (m a, 1H), 2,24 - 2,33 (m, 1H), 2,17 - 2,24 (m, 1H), [1,68 (d a, $J = 6$ Hz) y 1,64 (d a, $J = 7$ Hz), total 3H].

Etapa 2. Síntesis del ([(2*R*)-2-(2,2-dietoxietoxi)hex-4-en-1-il]oxi)metil) benceno (**C10**).

Se convirtió el (2*R*)-1-(benziloxi)hex-4-en-2-ol (**C9**) (150 g, 0,73 mol) en el producto según el procedimiento usado para la síntesis del ([(2*R*)-2-(2,2-dietoxietoxi)pent-4-en-1-il]oxi)metil) benceno (**C2**) en la Preparación P1, excepto porque la combinación inicial de los reactivos se llevó a cabo a 0 °C. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (400 g, $\leq 0,73$ mol), que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Mediante un

análisis de RMN ^1H , este material contenía una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros geométricos. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos característicos para el producto: δ 7,25 - 7,38 (m, 5H), 5,38 - 5,60 (m, 2H), 4,55 y 4,55 (2 s, total 2H), 2,22 - 2,37 (m, 2H), 1,60 - 1,68 (m, 3H).

Etapa 3. Síntesis del $\{(2R)\text{-}1\text{-}(\text{benciloxi})\text{hex-}4\text{-en-}2\text{-il}\}\text{oxi}$ acetaldehído (**C11**).

5 A una solución del $\{(2R)\text{-}2\text{-}(2,2\text{-di}(\text{etoxi})\text{etoxi})\text{hex-}4\text{-en-}1\text{-il}\}\text{oxilmetil}$ benceno (**C10**) (350 g de la etapa anterior, $\leq 0,64$ mol) en tetrahidrofurano (1,4 l) se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 M, 700 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo pálido (210 g, $\leq 0,64$ mol), que se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 4. Síntesis de la $2\text{-}\{(2R)\text{-}1\text{-}(\text{benciloxi})\text{hex-}4\text{-en-}2\text{-il}\}\text{oxi}\text{-}N\text{-hidroxietanimina}$ (**C12**).

15 A una mezcla de $\{(2R)\text{-}1\text{-}(\text{benciloxi})\text{hex-}4\text{-en-}2\text{-il}\}\text{oxi}$ acetaldehído (**C11**) (207 g, $\leq 0,63$ mol) y acetato de sodio (342 g, 4,17 mol) en etanol acuoso (2:1 etanol / agua, 2,1 l) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (207 g, 2,98 mol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, después se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo (2,0 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante una cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color pardo. Mediante una RMN ^1H , esto fue asignado como una mezcla de isómeros geométricos tanto en el grupo funcional oxima como en la olefina. Rendimiento: 117 g, 0,444 mol, 70 % a lo largo de tres etapas. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos característicos: δ [7,42 - 7,48 (m) y 6,88 - 6,92 (m), total 1H], 7,20 - 7,36 (m, 5H), 5,29 - 5,61 (m, 2H), [4,48 - 4,54 (m) y 4,41 - 4,45 (m), total 3H], 2,13 - 2,32 (m, 2H), 1,54 - 1,65 (m, 3H).

Etapa 5. Síntesis del $(3S,3aR,5R)\text{-}5\text{-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-}3\text{-metil-}3,3a,4,5\text{-tetrahidro-}7H\text{-piran}[3,4\text{-c}][1,2]\text{oxazol}$ (**C13**) y del $(3R,3aR,5R)\text{-}5\text{-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-}3\text{-metil-}3,3a,4,5\text{-tetrahidro-}7H\text{-piran}[3,4\text{-c}][1,2]\text{oxazol}$ (**C14**).

25 Se añadió lentamente una solución acuosa de hipoclorito de sodio (solución al 6,15 %, 6,6 l) a una solución de $2\text{-}\{(2R)\text{-}1\text{-}(\text{benciloxi})\text{hex-}4\text{-en-}2\text{-il}\}\text{oxi}\text{-}N\text{-hidroxietanimina}$ (**C12**) (660 g, 2,51 mol) y trietilamina (19 g, 0,19 mol) en diclorometano (6,6 l) a 25 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 l), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el $(3S,3aR,5R)\text{-}5\text{-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-}3\text{-metil-}3,3a,4,5\text{-tetrahidro-}7H\text{-piran}[3,4\text{-c}][1,2]\text{oxazol}$ (**C13**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 90 g, 0,34 mol, 14 %. La esteoquímica relativa indicada del compuesto **C13** se asignó basándose en los estudios de mejora de Overhauser nuclear, que revelaron interacciones del protón de metina del carbono 3a tanto con los protones del grupo metilo del carbono 3 como con el protón de metina del carbono 5. CLEM m/z 261,9 $[\text{M} + \text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 - 7,39 (m, 5H), 4,69 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,57 (cuartete AB, $J_{\text{AB}} = 12,2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 13,8$ Hz, 2H), 4,13 - 4,25 (m, 2H), 3,62 - 3,70 (m, 1 H), 3,55 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 10, 6$ Hz, 1 H), 3,47 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 10, 4$ Hz, 1H), 2,93 (ddd a, $J = 11, 11, 7$ Hz, 1H), 2,11 (dd a, $J = 12,6, 6,8$ Hz, 1 H), 1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

35 A partir de la separación cromatográfica también se obtuvo el $(3R,3aR,5R)\text{-}5\text{-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-}3\text{-metil-}3,3a,4,5\text{-tetrahidro-}7H\text{-piran}[3,4\text{-c}][1,2]\text{oxazol}$ (**C14**), en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 126 g, 0,482 mol, 19 %. La esteoquímica relativa indicada del compuesto **C14** se asignó basándose en los estudios de mejora de Overhauser nuclear, que revelaron interacciones del protón de metina del carbono 3a tanto con el protón de metina del carbono 3 como con el protón de metina del carbono 5. CLEM m/z 261,9 $[\text{M} + \text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 - 7,39 (m, 5H), 4,76 - 4,86 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,58 (cuartete AB, $J_{\text{AB}} = 12,2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 12,4$ Hz, 2H), 4,19 (dd, $J = 13,5, 1,2$ Hz, 1H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,57 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 10,2, 6,0$ Hz, 1 H), 3,49 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 10,1, 4,2$ Hz, 1 H), 3,36 (ddd a, $J = 11,4, 11,4, 6,3$ Hz, 1H), 1,86 (ddd, $J = 12,8, 6,4, 1,2$ Hz, 1H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Etapa 6. Síntesis del $(3S,3aR,5R,7aS)\text{-}5\text{-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-}7a\text{-}(2,4\text{-difluorofenil})\text{-}3\text{-metilhexahidro-}1H\text{-piran}[3,4\text{-c}][1,2]\text{oxazol}$ (**C15**).

50 El producto, obtenido en forma de un aceite de color amarillo, se preparó a partir del $(3S,3aR,5R)\text{-}5\text{-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-}3\text{-metil-}3,3a,4,5\text{-tetrahidro-}7H\text{-piran}[3,4\text{-c}][1,2]\text{oxazol}$ (**C13**) según el procedimiento general para la síntesis del $(3aR,5R,7aS)\text{-}5\text{-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-}7a\text{-}(2,4\text{-difluorofenil})\text{hexahidro-}1H\text{-piran}[3,4\text{-c}][1,2]\text{oxazol}$ (**C5**) en la Preparación P1. Rendimiento: 21,5 g, 57,2 mmol, 48 %. CLEM m/z 376,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (ddd, $J = 9,1, 9,1, 6,8$ Hz, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 5H), 6,87 - 6,93 (m, 1 H), 6,80 (ddd, $J = 11,9, 8,6, 2,6$ Hz, 1 H), 4,60 (cuartete AB, $J_{\text{AB}} = 12,1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 19,9$ Hz, 2H), 3,99 - 4,06 (m, 1 H), 3,97 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 12,9, 2,0$ Hz, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 3,56 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 10,2, 6,3$ Hz, 1H), 3,49 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 10,2, 4,1$ Hz, 1H), 2,81 - 2,87 (m, 1H), 2,04 (ddd, $J = 14,2, 7,6, 2,8$ Hz, 1H), 1,48 - 1,59 (m, 1H), 0,79 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Etapa 7. Síntesis del (1S)-1-[(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il] etanol (**C16**).

5 El producto, obtenido en forma de un aceite de color amarillo, se preparó a partir del (3S,3aR,5R,7aS)-5-[(benciloxi)metil]-7a-(2,4-difluorofenil)-3-metilhexahidro-1H-piran[3,4-c][1,2]oxazol (**C15**) según el procedimiento general para la síntesis del [(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il] metanol (**C6**) en la Preparación P1. Rendimiento: 13,96 g, 37,00 mmol, 98 %. CLEM m/z 378,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 7,65 - 7,78 (m a, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 5H), 6,93 - 7,02 (m a, 1H), 6,80 (ddd, $J = 12,6, 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 11,7, 2,2$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 10,2, 3,7$ Hz, 1H), 2,50 - 2,61 (m a, 1H), 1,62 (ddd, $J = 14, 4, 2,5$ Hz, 1H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

10 Etapa 8. Síntesis de la N-[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-[(1S)-1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamotioil] benzamida (**C17**).

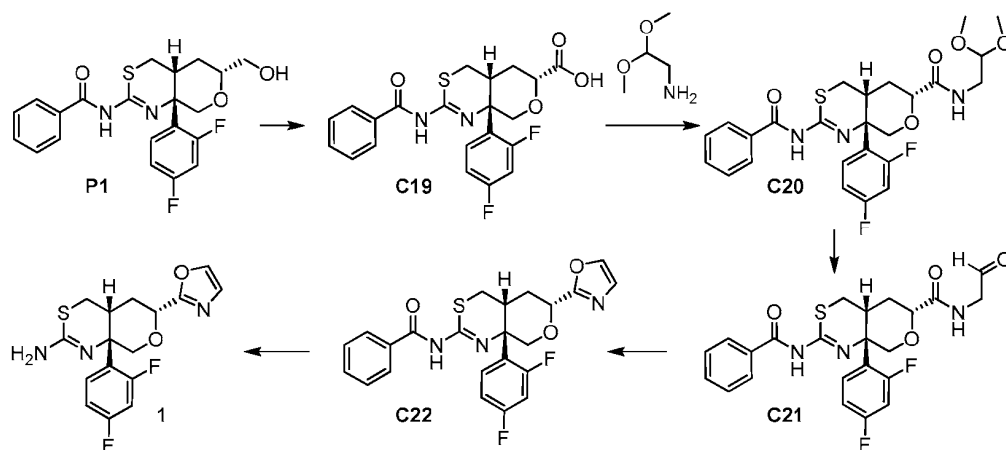
15 El producto se preparó a partir del (1S)-1-[(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il] etanol (**C16**) según el procedimiento general para la síntesis de la N-[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamotioil] benzamida (**C7**) en la Preparación P1. En este caso, después de concentrar la mezcla de reacción a vacío, el residuo se cromatografió en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 50 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 13,36 g, 24,71 mmol, 67 %. CLEM m/z 539,2 [M - H⁺].

Etapa 9. Síntesis de la N-[(4R,4aR,6R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C18**).

20 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (21,3 ml, 136 mmol) a una solución de trifetilfosfina (35,7 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (850 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de enfriarla en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de N-[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-[(1S)-1-hidroxietil]tetrahidro-2H-piran-3-il]carbamotioil] benzamida (**C17**) (24,5 g, 45,3 mmol) en tetrahidrofurano (115 ml) a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 1 hora bajo un enfriamiento con hielo. Después de concentrar a vacío, el residuo se cargó en una columna de gel de sílice que había sido equilibrada con diclorometano, y la columna se eluyó con 1:1 de acetato de etilo / heptano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida; del material resultante se trituró con acetato de etilo en heptano al 15 %, y el sólido se eliminó mediante una filtración. El filtrado se concentró a vacío y se cromatografió en gel de sílice (gradiente: del 20 % al 40 % de acetato de etilo en heptano), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 17,23 g, 32,97 mmol, 73 %. CLEM m/z 523,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d a, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 3H), 7,24 - 7,36 (m, 5H), 6,84 - 6,96 (m, 2H), 4,58 (cuartete AB, $J_{AB} = 12,0$ Hz, $\Delta_{V_{ab}} = 25,0$ Hz, 2H), 4,18 (dd, $J = 12,2, 1,7$ Hz, 1H), 3,87 - 3,94 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,63 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 10,2, 6,4$ Hz, 1H), 3,50 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 10,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 2,88 - 2,96 (m, 1H), 1,61 - 1,79 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

35 Etapa 10. Síntesis de la N-[(4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**P2**).

40 El producto se preparó a partir de la N-[(4R,4aR,6R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C18**) según el procedimiento general para la síntesis de la N-[(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**P1**) en la Preparación P1. En este caso, el producto en bruto procedente de dos reacciones similares se trituró con diclorometano en lugar de ser purificado mediante una cromatografía. El filtrado procedente de la trituración se concentró a vacío, y se obtuvo una segunda cosecha de material a través de una trituración con diclorometano, proporcionando el producto en ambos casos en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento total: 23,12 g, 53,46 mmol, 79 %. CLEM m/z 433,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d a, $J = 7$ Hz, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,02 - 7,11 (m, 2H), 4,15 (d a, $J = 12$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 1 H), 3,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,19 - 3,28 (m a, 1 H), 2,97 - 3,06 (m a, 1 H), 1,74 - 1,82 (m, 1H), 1,49 - 1,62 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 1(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**1**)

Etapa 1. Síntesis del ácido (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxílico (**C19**).

Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (209 mg, 0,595 mmol) a una mezcla de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**P1**) (2,49 g, 5,95 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina monohidratado (4,83 g, 35,7 mmol) en acetonitrilo (125 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a la temperatura ambiente. Después de la adición de 2-propanol (50 ml), se agitó durante 2 horas adicionales y después se concentró a vacío. El residuo se particionó entre de acetato de etilo / éter dietílico 1:1 (150 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,25 M, 150 ml). La capa orgánica se extrajo con una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,25 M, 2 x 150 ml), y las capas acuosas combinadas se acidificaron hasta un pH de aproximadamente 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 M, después se extrajeron con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice [gradiente: del 0 % al 100 % (89:10:1 de diclorometano / metanol / ácido acético) en diclorometano] proporcionó el producto en forma de un sólido de color púrpura-blanco. Rendimiento: 2,40 g, 5,55 mmol, 93 %. CLEM *m/z* 433,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 - 8,13 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,02 - 7,11 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 11,2, 3,4 Hz, 1H), 4,19 (d a, *J* = 12 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 2,96 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,78 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 2H).

Etapa 2. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C20**).

Una mezcla del ácido (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxílico (**C19**) [1,26 g, 2,91 mmol; este material había sido azeotropado con tolueno (2 x 5 ml)], *N,N*-diisopropiletilamina (1,02 ml, 5,86 mmol) y tetrafluoroborato de 2-[2-oxo-1(2*H*)-piridil]-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU, 866 mg, 2,91 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 25 minutos. Se añadió 2,2-dimetoxietanamina (0,95 ml, 8,7 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas, momento en el cual la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y agua (15 ml), y se extrajo con éter dietílico (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite resultante se combinó con el material procedente de una reacción similar llevada a cabo con **C19** (131 mg, 0,303 mmol) y se purificó a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 618 mg, 1,19 mmol, 37 %. CLEM *m/z* 520,3 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 - 8,28 (m a, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,36 - 7,49 (m, 3H), 6,86 - 6,99 (m, 2H), 6,74 (t a, *J* = 6 Hz, 1H), 4,38 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,24 (m, 2H), 3,90 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,48 - 3,57 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,28 - 3,36 (m, 1H), 3,13 - 3,23 (m a, 1H), 3,03 (dd, *J* = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 2,70 (d a, *J* = 13 Hz, 1H), 2,20 - 2,29 (m, 1H), 2,00 - 2,13 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2-oxoetil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C21**).

Se disolvió la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C20**) (620 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y ácido clorhídrico acuoso (2 M, 3 ml, 6 mmol), y se agitó durante 18 horas a 38 °C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (7 ml) y se extrajo

con acetato de etilo (6 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 50 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 352 mg, 0,743 mmol, 62 %. CLEM m/z 474,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1H), 8,34 - 8,44 (m a, 2H), 7,64 - 7,71 (m a, 1H), 7,54 - 7,62 (m a, 2H), 7,40 - 7,51 (m a, 1H), 7,28 - 7,37 (m a, 1H), 7,00 - 7,10 (m a, 1H), 6,91 - 7,00 (m a, 1H), 4,36 - 4,50 (m a, 1H), 4,23 - 4,35 (m a, 2H), 4,19 (d a, J = 11 Hz, 1H), 4,00 - 4,11 (m a, 1H), 3,29 - 3,46 (m a, 1H), 3,01 - 3,13 (m a, 1H), 2,76 - 2,89 (m a, 1H), 2,28 - 2,44 (m a, 1 H), 1,85 - 2,02 (m a, 1 H).

10 Etapa 4. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C22**).

15 Se calentó a reflujo una mezcla de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2-oxoetil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C21**) [38 mg, 80 μmol; este material había sido azeotropado con tolueno (2 x 2 ml)] y reactivo de Burgess (metanimidato de 1-metoxi-*N*-trietilamoniosulfonilo, 38,1 mg, 0,160 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) durante 1,5 horas, momento en el cual se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con reactivo de Burgess adicional (19 mg, 80 μmol). Después de 3 horas adicionales de calentamiento a reflujo, la mezcla de reacción se dejó enfriar de nuevo hasta la temperatura ambiente, después se concentró a vacío. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 12 mg, 26 μmol, 32 %. CLEM m/z 456,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d a, J = 7,4 Hz, 2H), 7,92 - 7,93 (m, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 4H), 7,17 - 7,18 (m, 1H), 7,04 - 7,14 (m, 2H), 4,97 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 4,32 (d a, J = 12 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,3 - 3,37 (m, 1H, asumido; oscurecido por el pico de disolvente), 3,00 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 13, 2,6 Hz, 1 H), 2,40 - 2,52 (m, 1 H), 2,04 - 2,11 (m, 1 H).

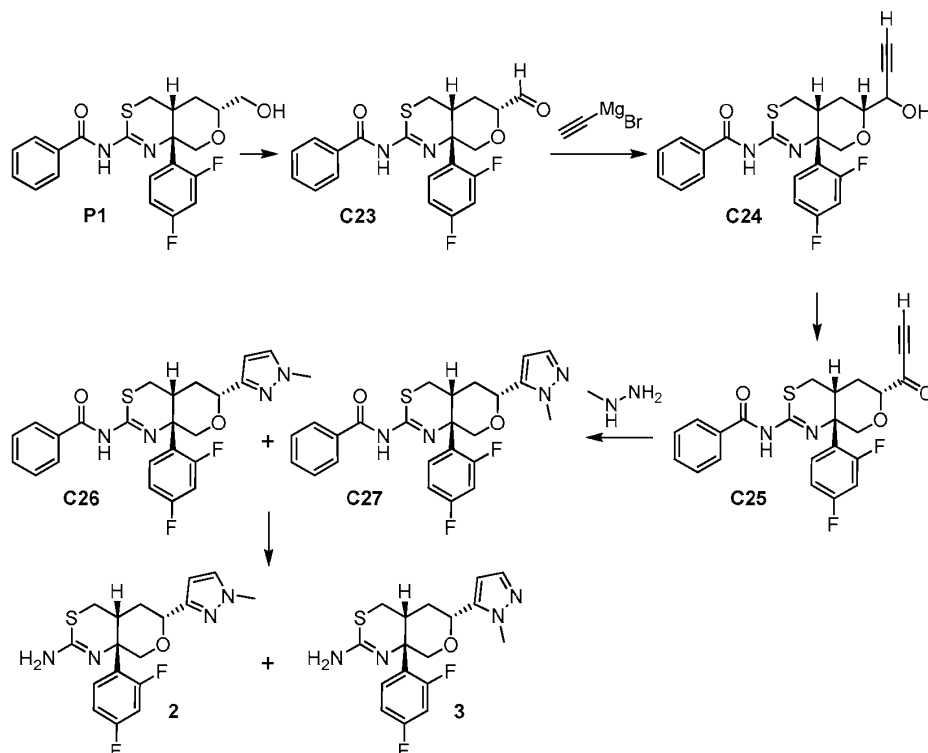
20 Etapa 5. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**1**).

25 Se combinó la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C22**) (25,0 mg, 54,9 μmol) con metanol (2,0 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2 gotas) y se calentó a 75 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío; una purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 11,2 mg, 31,9 μmol, 58 %. CLEM m/z 352,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 9,6, 8,8, 6,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 4,87 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,03 - 3,10 (m, 1 H), 2,93 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 2,76 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 12,6, 2,8 Hz, 1H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 1,90 (ddd, J = 13,3, 4,1, 2,5 Hz, 1H).

30

Ejemplo 2 y Ejemplo 3

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**2**) y (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**3**)



5

Etapla 1. Síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-formil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C23**).

Se añadió trietilamina (16,7 ml, 120 mmol) en una porción rápida a una solución de *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**P1**) (4,18 g, 10,0 mmol) en diclorometano (200 ml) que se sumergió en un baño de agua a la temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió rápidamente dimetilsulfóxido anhidro (9,94 ml, 140 mmol), seguido inmediatamente por un complejo de piridina y trióxido de azufre sólido (98 %, 13,0 g, 80,0 mmol) en una única porción. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 6,5 horas, después se diluyó con una mezcla 1:1 de agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml) y se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) dio el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,81 g, 6,75 mmol, 67 %. CLEM *m/z* 414,9 [M - H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,71 (s, 1H), 8,20 (d a, *J* = 7 Hz, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,36 - 7,49 (m, 3H), 6,86 - 6,99 (m, 2H), 4,23 (d a, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,1, 2,9 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,13 - 3,22 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 13,1, 2,9 Hz, 1H), 2,02 - 2,14 (m, 1H), 1,92 - 1,99 (m, 1H).

Etapla 2. Síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C24**).

Se enfrió una solución de bromuro de etinilmagnesio en tetrahydrofurano (0,5 M, 8,0 ml, 4,0 mmol) hasta 15 °C. Después se añadió gota a gota una solución de *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-formil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C23**) (416 mg, 1,00 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) durante 15 minutos, tiempo durante el cual la temperatura interna de la reacción alcanzó los 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales, después se trató con reactivo de Grignard adicional (1 ml, 0,5 mmol). Como no se detectó ningún cambio mediante una cromatografía en capa fina, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una espuma de color ámbar (466 mg, se asumió cuantitativo), que se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM *m/z* 443,2 [M + H⁺].

30

Etapa 3. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(prop-2-inoil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C25**).

Se añadió peryodinano de Dess-Martin [1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona] (458 mg, 1,08 mmol) a una solución a 0 °C de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-hidroxioprop-2-in-1-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C24**) (material de la etapa anterior, 466 mg, \leq 1,0 mmol) en diclorometano (12 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante 1,5 horas. Después de la adición de diclorometano (40 ml), se añadieron una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 65 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 291 mg, 0,66 mmol, 66 % en dos etapas. CLEM *m/z* 441,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d a, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,36 - 7,49 (m, 3H), 6,86 - 6,99 (m, 2H), 4,28 (dd, *J* = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 12,2, 1,5 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,15 - 3,25 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 13,1, 2,7 Hz, 1H), 2,07 - 2,25 (m, 2H).

Etapa 4. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C26**) y de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C27**).

Se agitó una suspensión de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(prop-2-inoil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C25**) (55 mg, 0,12 mmol) y metilhidrazina (6,60 μ l, 0,125 mmol) en 2-propanol (2 ml) a la temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró en una corriente de nitrógeno para proporcionar una espuma de color blanquecino (52 mg). Esto se combinó con el material (20 mg) procedente de una reacción idéntica llevada a cabo con **C25** (19,8 mg, 45 μ mol) y se purificó a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 25 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de una espuma de color blanquecino, que se determinó que era una mezcla aproximadamente 4:1 de **C26** y **C27** mediante un análisis por RMN ¹H. Rendimiento: 50,5 mg, 0,108 mmol, 64 %. CLEM *m/z* 469,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), únicamente picos para **C26**: δ 8,22 (d a, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,55 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,86 - 6,97 (m, 2H), 6,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,83 (dd, *J* = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 12,2, 1,5 Hz, 1H), 3,9 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,24 - 3,33 (m, 1H), 3,06 (dd, *J* = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 12,9, 2,7 Hz, 1H), 2,34 - 2,47 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H). Picos característicos del isómero menor **C27** que se observaron en este espectro: 8,16 - 8,20 (m, 1H), 6,24 (d a, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

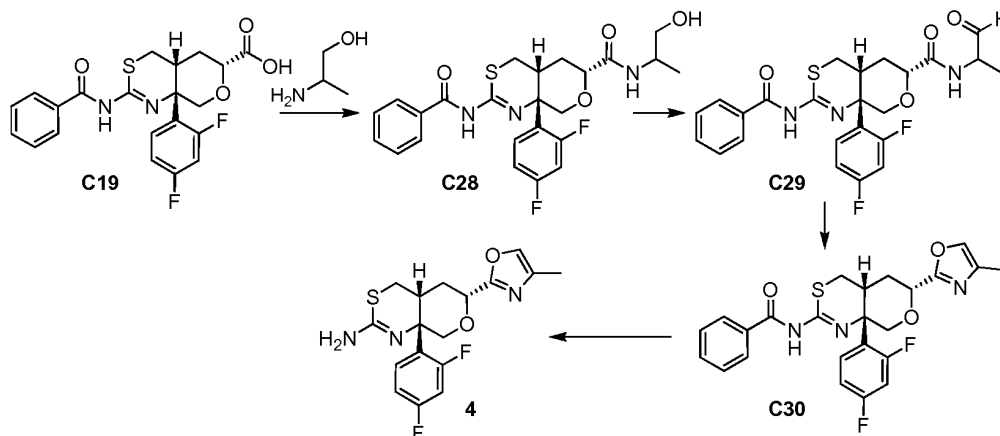
Etapa 5. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**2**) y de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**3**).

Se disolvió una mezcla de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C26**) y de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C27**) (la mezcla ~ 4:1 de la etapa anterior, 50,5 mg, 0,108 mmol) en metanol (0,5 ml) y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (13 μ l, 87 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas, después se concentró en una corriente de nitrógeno y se particionó entre agua (2 ml) y acetato de etilo (6 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Después de la purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 15 % de metanol en diclorometano), se obtuvo la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**2**) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 23 mg, 63 μ mol, 58 %. CLEM *m/z* 365,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (ddd, *J* = 9,1, 9,0, 6,7 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,84 - 6,90 (m, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 12,4, 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 11,7, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 11,2, 2,3 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 2,65 (dd, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 2,21 - 2,32 (m, 1H), 1,81 (ddd, *J* = 13,4, 3,8, 2,4 Hz, 1H).

Las fracciones que contenían la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**3**) se sometieron a una purificación a través de una HPLC en fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, de 5 μ m; fase móvil A: 0,03 % de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: del 20 % al 60 % de B) para proporcionar **3** en forma de un sólido. Rendimiento: 6 mg, 16 μ mol, 15 %. CLEM *m/z* 365,0 [M + H⁺]. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆), picos observados: δ 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (dd, *J* = 13,2, 2,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J* = 12,9, 4,2 Hz, 1H), 2,05 - 2,10 (m, 1H), 1,94 - 2,02 (m, 1H). Para ambos productos, la regioquímica del pirazol se asignó a través de estudios de mejora de Overhauser nuclear.

Ejemplo 4

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (4)



- 5 Etapa 1. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoylamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(1-hidroxiopropan-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C28**).

El producto se sintetizó según el procedimiento general para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoylamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C20**) en el Ejemplo 1, mediante la utilización de 2-aminopropan-1-ol en lugar de 2,2-dimetoxietanamina. En este caso, la
 10 completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con *tert*-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano, seguido de una elución en isocrático con un 20 % de metanol en diclorometano), proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo. El análisis mediante RMN ¹H reveló que este material consistía en una
 15 mezcla 1:1 de diastereómeros, en una proporción de 1,3:1 con *N,N*-dimetilformamida. Rendimiento corregido: 2,56 g, 5,24 mmol, 87 %. CLEM *m/z* 488,1 [M - H⁻]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d a, *J* = 7 Hz, 2H), 7,43 - 7,58 (m, 4H), 7,03 - 7,13 (m, 2H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,48 - 3,53 (m, 2H), 3,18 - 3,28 (m a, 1H), 2,97 (dd, *J* = 13,2, 4,1 Hz, 1H), 2,77 - 2,83 (m, 1H), 2,09 - 2,17 (m a, 1H), 1,86 - 2,02 (m, 1H), [1,16 (d, *J* = 6,8 Hz) y 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz), total 3H].

- 20 Etapa 2. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoylamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(1-oxopropan-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C29**).

El producto se preparó a partir de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoylamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(1-hidroxiopropan-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C28**) según el procedimiento para la preparación de la
 25 *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(prop-2-inoil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C25**) en el Ejemplo 2 / Ejemplo 3, y se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo pálido. La RMN ¹H indicó que esta consistía en una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereómeros. Rendimiento: 2,11 g, 4,33 mmol, 83 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [9,56 (d, *J* = 0,2 Hz) y 9,53 (d, *J* = 0,4 Hz), total 1H], 8,18 - 8,25 (m, 2H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,36 - 7,49 (m, 3H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 6,87 - 6,99 (m, 2H), 4,37 - 4,54 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,15 - 3,24 (m a, 1H), 3,00 - 3,07 (m, 1H), 2,68 - 2,74 (m, 1H), 2,22 - 2,29 (m, 1H), 2,04 - 2,17 (m, 1H), [1,39 (d, *J* = 7,3 Hz) y 1,39 (d, *J* = 7,5 Hz), total 3H].

- 30 Etapa 3. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C30**).

Se calentó una mezcla de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoylamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(1-oxopropan-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C29**) (2,11 g, 4,33 mmol) y reactivo de Burgess (metanimidato de 1-
 35 metoxi-*N*-trietilamoniosulfonilo, 2,58 g, 10,8 mmol) en tolueno (100 ml) a 65 °C durante 18 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio; la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,0 g, 2,1 mmol, 48 %. CLEM *m/z* 470,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD), picos observados: δ 8,12 (d a, *J* = 7 Hz, 2H), 7,61 (c, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,57 (m, 4H), 7,03 - 7,13 (m, 2H), 4,90 (dd, *J* = 11,8, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,9, 1,6 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,2, 4,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, la

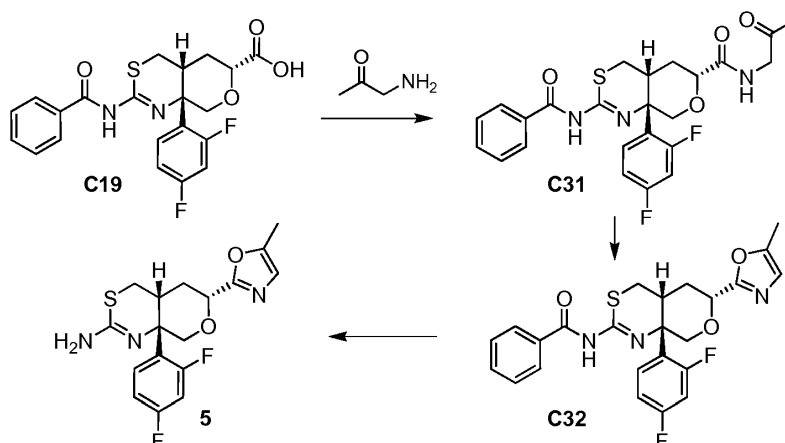
mitad del patrón ABX, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,37 - 2,50 (m, 1H), 2,14 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,01 - 2,08 (m, 1H).

Etapa 4. Síntesis de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**4**).

Se calentó una mezcla de *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C30**) (1,0 g, 2,1 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (95 %, 0,335 ml, 2,13 mmol) en metanol (34 ml) a 70 °C durante 18 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió a una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación se llevó a cabo dos veces mediante el uso de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 10 % de metanol en diclorometano, seguido de una columna eluyendo con acetato de etilo), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 491 mg, 1,34 mmol, 64 %. CLEM m/z 366,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (c, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 9,6, 8,8, 6,6$ Hz, 1H), 6,94 - 7,03 (m, 2H), 4,80 (dd, $J = 11,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 11,1, 2,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,00 - 3,07 (m, 1H), 2,92 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 12,5, 4,1$ Hz, 1 H), 2,74 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,87 (ddd, $J = 13,3, 4,0, 2,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 5

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**5**)



Etapa 1. Síntesis de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2-oxopropil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C31**).

El producto se sintetizó según el procedimiento general para la preparación de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C20**) en el Ejemplo 1, mediante la utilización de una suspensión de la sal de clorhidrato de 1-aminopropan-2-ona (340 mg, 3,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (560 μ l, 3,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en lugar de 2,2-dimetoxietilamina. En este caso, las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 30 ml) antes de secarlas sobre sulfato de sodio. El producto se obtuvo en forma de un aceite muy espeso. Rendimiento: 154 mg, 0,316 mmol, 41 %. CLEM m/z 488,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,16 - 8,28 (m a, 2H), 7,36 - 7,58 (m, 4H), 4,27 - 4,37 (m, 1 H), 4,22 (aparente d a, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,88 - 4,04 (m, 2H), 3,12 - 3,25 (m a, 1H), 3,03 (dd, $J = 12,9, 3,9$ Hz, 1 H), 2,19 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C32**).

Se convirtió la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2-oxopropil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C31**) en el producto según el procedimiento general para la síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C30**) en el Ejemplo 4. En este caso, el calentamiento se llevó a cabo durante 2,5 horas, y la preparación consistió simplemente en concentrar la mezcla de reacción a vacío y someterla a una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 89,9 mg, 0,191 mmol, 64 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d a, $J = 7$ Hz, 2H), 7,42 - 7,57 (m, 4H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 6,76 - 6,78 (m, 1H), 4,89 (dd, $J = 12,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,30 (d a, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,25 - 3,35 (m, 1H, asumido; oscurecido por el pico de disolvente), 2,99 (dd, $J = 13,1, 4,1$

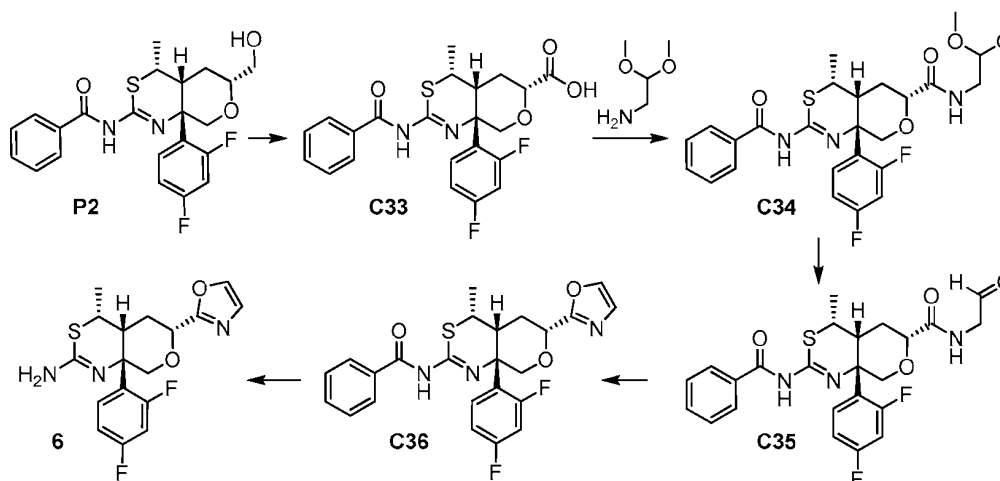
Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 13,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,38 - 2,50 (m, 1H), 2,31 - 2,33 (m, 3H), 2,00 - 2,08 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**5**).

Se convirtió la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C32**) en el producto según el procedimiento general para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**1**) en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 52,9 mg, 0,145 mmol, 80 %. CLEM m/z 366,2 [$M + H^+$]. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (ddd, $J = 9,6, 8,8, 6,6$ Hz, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 2H), 6,76 - 6,78 (m, 1H), 4,79 (dd, $J = 11,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 11,3, 2,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 12,5, 4,1$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 2,33 - 2,43 (m, 1H), 2,33 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,86 (ddd, $J = 13,3, 3,9, 2,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 6

(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**6**)



Etapa 1. Síntesis del ácido (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxílico (**C33**).

El producto, obtenido en forma de un sólido de color rosa/blanco, se preparó a partir de la *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**P2**) según el procedimiento para la síntesis del ácido (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxílico (**C19**) en el Ejemplo 1. Rendimiento: 2,92 g, 6,54 mmol, 95 %. CLEM m/z 447,2 [$M + H^+$]. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 - 8,12 (m, 2H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,02 - 7,11 (m, 2H), 4,34 (dd, $J = 12,1, 2,7$ Hz, 1H), 4,20 (d a, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,18 - 3,26 (m, 1H), 3,06 (ddd, $J = 12,1, 3,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,15 (ddd, $J = 13,6, 4,0, 2,9$ Hz, 1H), 1,71 - 1,83 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de la (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C34**).

El producto, obtenido en forma de un sólido de color blanco, se preparó a partir del ácido (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxílico (**C33**) según el procedimiento para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C20**) en el Ejemplo 1. Rendimiento: 418 mg, 0,783 mmol, 81 %. CLEM m/z 534,3 [$M + H^+$]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 8,16 - 8,28 (m, 2H), 7,34 - 7,57 (m, 4H), 6,85 - 6,99 (m, 2H), 6,70 - 6,78 (m, 1H), 4,37 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 2,27 - 2,36 (m, 1H), 1,69 - 1,83 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de la (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-*N*-(2-oxoetil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C35**).

El producto, obtenido en forma de un sólido de color blanco, se preparó a partir de la (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C34**) según el procedimiento para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-

difluorofenil)-*N*-(2-oxoetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C21**) en el Ejemplo 1. Rendimiento: 265 mg, 0,544 mmol, 70 %. CLEM *m/z* 488,2 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 9,65 (s, 1H), 8,16 - 8,26 (m, 2H), 6,85 - 7,00 (m, 2H), 4,28 - 4,38 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,99 - 4,07 (m, 1H), 3,23 - 3,33 (m, 1H), 2,91 - 3,02 (m, 1H), 2,27 - 2,36 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

- 5 **Etapa 4.** Síntesis de la *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C36**).

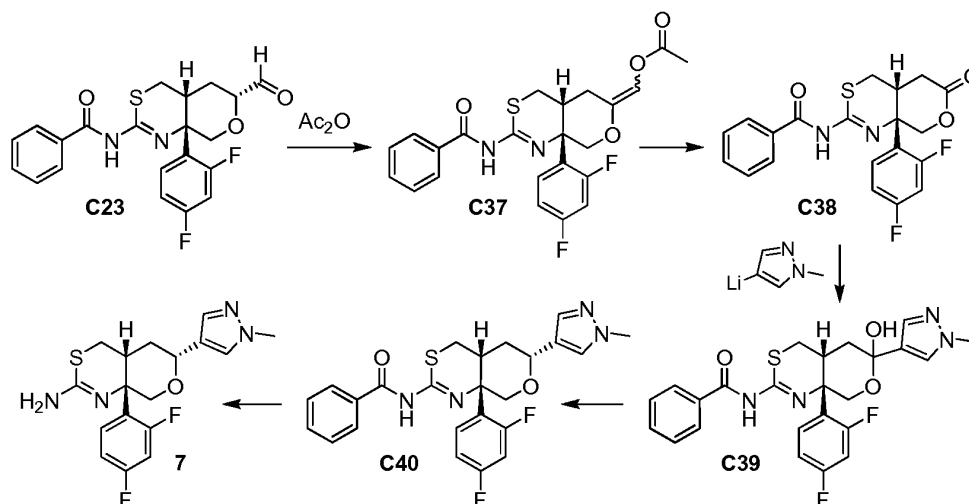
El producto, obtenido en forma de un sólido de color amarillo, se preparó a partir de la (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-*N*-(2-oxoetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C35**) según el procedimiento para la síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C30**) en el Ejemplo 4. Rendimiento: 48 mg, 0,10 mmol, 37 %. CLEM *m/z* 470,1 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 - 8,14 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,02 - 7,14 (m, 2H), 4,93 - 4,98 (m, 1H), 4,34 (d a, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,21 - 3,29 (m a, 1H), 3,11 - 3,19 (m a, 1H), 2,10 - 2,21 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

- 15 **Etapa 5.** Síntesis de la (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**6**).

El producto, obtenido en forma de un sólido de color blanquecino, se preparó a partir de la *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C36**) según el procedimiento para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**1**) en el Ejemplo 1. Rendimiento: 15,6 mg, 42,7 μmol, 84 %. CLEM *m/z* 366,2 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,91 - 7,92 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,16 - 7,18 (m, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 4,83 - 4,89 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 4,29 (d a, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,12 - 3,20 (m, 1H), 2,91 (ddd, *J* = 11,9, 3,7, 3,5 Hz, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,93 - 2,00 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

25 Ejemplo 7A

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**7**)



- 30 **Etapa 1.** Síntesis del acetato de [(4*aR*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4a,5,8,8a-tetrahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-iliden] metilo (**C37**).

Se añadió anhídrido acético (1,5 ml, 16 mmol) a una suspensión de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-formil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C23**) (661 mg, 1,59 mmol) y carbonato de potasio (1,34 g, 9,70 mmol) en acetonitrilo (16 ml). Después de haber enjuagado el matraz con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se filtró; los sólidos se lavaron con acetato de etilo, y los filtrados combinados se concentraron a vacío. La purificación mediante el uso de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco, que fue designado como una mezcla de aproximadamente 4:1 de isómeros geométricos a partir de la RMN ¹H. Rendimiento: 437 mg, 0,953 mmol, 60 %. CLEM *m/z* 459,1 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), únicamente el isómero principal: δ 8,09 - 8,32 (s a, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 3H), 6,85 - 6,99 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,7, 1,2 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,13 - 3,26 (s a, 1H), 2,97 - 3,07

(m, 1H), 2,70 - 2,87 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 2,25 (m, 1H).

Etapa 2. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C38**).

5 Se agitó una solución de acetato de [(4*aR*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4H)-iliden] metilo (**C37**) (430 mg, 0,938 mmol), cloruro de rutenio (III) (5,8 mg, 28 μ mol) y peryodato de sodio (98,5 %, 407 mg, 1,87 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y una mezcla 1:1 de 1,2-dicloroetano y agua (5 ml) durante 3 horas a la temperatura ambiente, después se dejó reposar durante 18 horas sin agitación. Después de diluir con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (25 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío.

10 Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 80 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 237 mg, 0,589 mmol, 63 %. CLEM *m/z* 403,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d a, *J* = 8 Hz, 2H), 7,49 - 7,54 (m, 1H), 7,43 (dd a, *J* = 8, 7 Hz, 2H), 7,32 (ddd, *J* = 9,0, 9,0, 6,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,93 (m, 2H), 4,85 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 4,24 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 2,87 - 2,97 (m, 2H), 2,80 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 18,7, 7,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 13,1, 3,1 Hz, 1H).

15 **Etapa 3.** Síntesis de la *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C39**).

Se añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio (solución 2,5 M en hexanos, 0,518 ml, 1,30 mmol) a una solución a -78 °C de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol (98 %, 0,155 ml, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). La suspensión resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después se añadió gota a gota una solución de *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C38**) (237 mg, 0,589 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2,5 horas a -78 °C. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente, punto en el cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una espuma (317 mg), que se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM *m/z* 485,2 [M + H⁺].

20

25

Etapa 4. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C40**).

Se añadió trietilsilano (99 %, 1,42 ml, 8,81 mmol) a una solución de *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C39**) (317 mg de la etapa anterior, \leq 0,589 mmol) en diclorometano (4 ml), y la mezcla resultante se enfrió hasta -15 °C. Se añadió gota a gota trifluorometansulfonato de trimetilsililo (0,429 ml, 2,35 mmol) a la mezcla de reacción durante entre 5 y 10 minutos, momento en el cual la solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El matraz se enfrió en un baño de hielo, y se añadieron trietilsilano (99 %, 1,0 ml, 6,2 mmol) y ácido trifluoroácido (1 ml); después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se concentró a vacío, después se trató cuidadosamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para neutralizar el ácido remanente. Después de la extracción con acetato de etilo (3 x 25 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en heptano y se filtró; el sólido aislado, una mezcla de diastereómeros, se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (del 10 % al 100 % de acetato de etilo en heptano), proporcionando el producto (el material con el menor *R_f*, el isómero principal, 77 mg) y fracciones mixtas (33 mg). El material mixto se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: 3:2 de acetato de etilo / heptano) para proporcionar producto adicional. Rendimiento total: 107 mg, 0,228 mmol, 39 %. CLEM *m/z* 469,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 - 8,24 (m, 2H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 2H), 4,71 (dd, *J* = 11,5, 2,2 Hz, 1 H), 4,28 (dd, *J* = 12,2, 1,8 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,83 - 3,89 (m, 1H), 3,20 - 3,29 (m, 1H), 3,03 (dd, *J* = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 2,22 - 2,33 (m, 1H), 1,92 (ddd, *J* = 13,7, 4,0, 2,4 Hz, 1H). La estereoquímica relativa y absoluta de este material fue confirmada a través de una cristalografía de rayos X:

30

35

40

45

Análisis por rayos X de cristal individual

La recolección de datos se llevó a cabo con un difractorómetro Bruker APEX a la temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en 3 barridos omega a un ángulo bajo y tres a un ángulo alto, cada uno con una etapa de 0,5. Además, se recogieron 2 barridos phi a un ángulo alto para mejorar la calidad de la corrección de la absorción.

50

La estructura se resolvió mediante procedimientos directos mediante el uso del conjunto de programas informáticos SHELX en el grupo espacial P2(1). La estructura fue refinada posteriormente mediante el método de los mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos que no eran hidrógeno y se refinó mediante el uso de parámetros de desplazamiento anisotrópico.

55

Los átomos de hidrógeno ubicados en el nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencia de Fourier y se refinaron con una restricción de distancia. El resto de los átomos de hidrógeno estaban ubicados en unas posiciones calculadas y se dejaron sobre sus átomos portadores. El refinado final incluyó parámetros de desplazamiento

isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

El análisis de la estructura absoluta mediante el uso de métodos de probabilidad (Hoof, 2008) se llevó a cabo mediante el uso de PLATON (Spek, 2010). El método calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es del 100,0 %. El parámetro de Hoof se indica como 0,05 con una esd de 0,018.

- 5 El índice R final era del 5,9 %. Una Fourier de diferencia final no reveló ninguna densidad electrónica ausente o desubicada.

El cristal pertinente, la recolección de datos y el refinado se resumen en la Tabla 1. Las coordenadas atómicas, las longitudes de enlace, los ángulos de enlace, los ángulos de torsión y los parámetros de desplazamiento se recogen en las Tablas 2 - 5.

10 *Programa informático y referencias*

SHELXTL, Versión 5.1, BrukerAXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7 - 13.

MERCURY, C. F. Macrae et al., J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453 - 457.

R. W. W. Hoof et al., J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96 - 103.

- 15 H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867 - 881.

Tabla 1. Datos del cristal y refinado de la estructura para la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C40**).

Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ S	
Peso de la fórmula	468,52	
Temperatura	296 (2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)	
Tamaño de la celda unitaria	a = 9,8090 (2) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 12,3169 (2) Å	$\beta = 117,9320 (10)^\circ$
	c = 10,1983 (2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1088,59 (4) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,429 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1,734 mm ⁻¹	
F(000)	488	
Tamaño del cristal	0,21 x 0,16 x 0,14 mm ³	
Intervalo de theta para la recolección de datos	desde 4,91 hasta 69,41°	
Intervalos de índice	-11 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 14, -12 ≤ l ≤ 12	
Reflexiones recogidas	5220	
Reflexiones independientes	3272 [R(int) = 0,0468]	
Totalidad hasta theta = 69,41°	93,7 %	
Corrección de la absorción	Empírica	
Procedimiento de refinado	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre F ²	
Datos / restricciones / parámetros	3272/2/302	
Bondad del ajuste sobre F ²	1,051	
Índices R finales [I > 2 sigma (I)]	R1 = 0,0592, wR2 = 0,1458	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0610, wR2 = 0,1482	
Parámetro de estructura absoluta	0,02 (2)	
Mayor diferencia, pico y hueco	0,399 y -0,584 e.Å ⁻³	

Tabla 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **C40**.
 U (eq) se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U (eq)
C (1)	2513 (5)	8761 (4)	7563 (5)	58 (1)
C (2)	2222 (7)	9560 (5)	8326 (6)	76 (1)
C (3)	1209 (6)	10397 (5)	7575 (8)	82 (2)
C (4)	493 (6)	10422 (5)	6037 (7)	82 (2)
C (5)	776 (5)	9612 (4)	5289 (6)	65 (1)
C (6)	1793 (4)	8771 (3)	6026 (4)	48 (1)
C (7)	2218 (4)	7939 (3)	5231 (4)	45 (1)
C (8)	2022 (4)	7562 (3)	2909 (3)	39 (1)
C (9)	4177 (3)	6703 (3)	2603 (3)	36 (1)
C (10)	2997 (4)	6202 (3)	1117 (3)	41 (1)
C (11)	1821 (4)	7048 (3)	153 (3)	52 (1)
C (12)	5094 (3)	7650 (3)	2432 (3)	40 (1)
C (13)	5821 (4)	7601 (3)	1545 (3)	46 (1)
C (14)	6699 (5)	8439 (4)	1423 (4)	58 (1)
C (15)	6840 (5)	9370 (4)	2226 (4)	56 (1)
C (16)	6167 (5)	9470 (4)	3123 (4)	58 (1)
C (17)	5315 (4)	8606 (3)	3233 (3)	47 (1)
C (18)	2295 (4)	5171 (3)	1385 (3)	42 (1)
C (19)	3565 (4)	4376 (3)	2361 (3)	42 (1)
C (20)	5321 (3)	5806 (3)	3542 (3)	39 (1)
C (21)	2926 (4)	3343 (3)	2621 (3)	42 (1)
C (22)	3185 (5)	2315 (3)	2246 (4)	49 (1)
C (23)	2113 (6)	468 (4)	2236 (7)	82 (2)
C (24)	1865 (4)	3191 (3)	3131 (4)	51 (1)
F (1)	5691 (3)	6699 (2)	728 (3)	70 (1)
F (2)	7668 (3)	10193 (2)	2093 (3)	81 (1)
N (1)	1442 (3)	8014 (2)	3712 (3)	46 (1)
N (2)	3367 (3)	7038 (2)	3435 (3)	38 (1)
N (3)	2318 (4)	1625 (3)	2545 (3)	52 (1)
N (4)	1492 (4)	2132 (3)	3105 (4)	57 (1)
O (1)	3201 (3)	7245 (2)	5942 (3)	58 (1)
O (2)	4569 (3)	4887 (2)	3759 (2)	42 (1)
S (1)	800 (1)	7697 (1)	1003 (1)	54 (1)

Tabla 3. Longitudes [Å] y ángulos [°] de enlace para **C40**.

C(1)-C(2)	1,365 (6)	C(2)-C(1)-C(6)	120,5 (4)
C(1)-C(6)	1,385 (6)	C(1)-C(2)-C(3)	120,5 (5)
C(2)-C(3)	1,387 (8)	C(4)-C(3)-C(2)	119,6 (5)
C(3)-C(4)	1,386 (9)	C(5)-C(4)-C(3)	119,3 (5)
C(4)-C(5)	1,362 (7)	C(4)-C(5)-C(6)	121,7 (5)
C(5)-C(6)	1,389 (6)	C(1)-C(6)-C(5)	118,4 (4)
C(6)-C(7)	1,483 (5)	C(1)-C(6)-C(7)	119,2 (3)
C(7)-O(1)	1,237 (4)	C(5)-C(6)-C(7)	122,2 (4)
C(7)-N(1)	1,372 (4)	O(1)-C(7)-N(1)	125,2 (3)
C(8)-N(1)	1,319 (4)	O(1)-C(7)-C(6)	119,9 (3)
C(8)-N(2)	1,335 (4)	N(1)-C(7)-C(6)	114,9 (3)
C(8)-S(1)	1,749 (3)	N(1)-C(8)-N(2)	126,0 (3)
C(9)-N(2)	1,467 (4)	N(1)-C(8)-S(1)	112,3 (2)
C(9)-C(12)	1,532 (5)	N(2)-C(8)-S(1)	121,7 (2)
C(9)-C(10)	1,541 (4)	N(2)-C(9)-C(12)	110,9 (3)
C(9)-C(20)	1,546 (4)	N(2)-C(9)-C(10)	108,7 (3)
C(10)-C(11)	1,523 (5)	C(12)-C(9)-C(10)	113,8 (2)
C(10)-C(18)	1,529 (5)	N(2)-C(9)-C(20)	106,0 (2)
C(11)-S(1)	1,791 (4)	C(12)-C(9)-C(20)	108,7 (2)
C(12)-C(17)	1,390 (5)	C(10)-C(9)-C(20)	108,4 (3)
C(12)-C(13)	1,390 (5)	C(11)-C(10)-C(18)	114,5 (3)
C(13)-F(1)	1,358 (5)	C(11)-C(10)-C(9)	110,7 (3)
C(13)-C(14)	1,386 (5)	C(18)-C(10)-C(9)	110,5 (2)
C(14)-C(15)	1,378 (6)	C(10)-C(11)-S(1)	114,8 (2)
C(15)-F(2)	1,345 (5)	C(17)-C(12)-C(13)	115,6 (3)
C(15)-C(16)	1,361 (6)	C(17)-C(12)-C(9)	121,1 (3)
C(16)-C(17)	1,390 (5)	C(13)-C(12)-C(9)	123,3 (3)
C(18)-C(19)	1,530 (4)	F(1)-C(13)-C(14)	115,9 (3)
C(19)-O(2)	1,444 (4)	F(1)-C(13)-C(12)	120,3 (3)
C(19)-C(21)	1,495 (5)	C(14)-C(13)-C(12)	123,7 (4)
C(20)-O(2)	1,424 (4)	C(15)-C(14)-C(13)	117,4 (3)
C(21)-C(24)	1,378 (5)	F(2)-C(15)-C(16)	120,4 (4)
C(21)-C(22)	1,381 (5)	F(2)-C(15)-C(14)	117,7 (4)
C(22)-N(3)	1,335 (5)	C(16)-C(15)-C(14)	121,9 (4)
C(23)-N(3)	1,452 (6)	C(15)-C(16)-C(17)	119,0 (4)

(Continuación)

C(24)-N(4)	1,350 (5)	C(16)-C(17)-C(12)	122,4 (3)
N(3)-N(4)	1,344 (5)	C(10)-C(18)-C(19)	110,5 (3)
O(2)-C(19)-C(18)	109,5 (3)	C(8)-N(1)-C(7)	120,0 (3)
C(21)-C(19)-C(18)	112,3 (3)	C(8)-N(2)-C(9)	127,2 (3)
O(2)-C(20)-C(9)	112,7 (2)	C(22)-N(3)-N(4)	112,1 (3)
C(24)-C(21)-C(22)	104,4 (3)	C(22)-N(3)-C(23)	127,8 (4)
24)-C(21)-C(19)	129,5 (3)	N(4)-N(3)-C(23)	119,9 (4)
C(22)-C(21)-C(19)	125,8 (3)	N(3)-N(4)-C(24)	104,2 (3)
N(3)-C(22)-C(21)	107,5 (3)	C(20)-O(2)-C(19)	110,9 (2)
N(4)-C(24)-C(21)	111,7 (4)	C(8)-S(1)-C(11)	104,37 (15)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **C40**. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma de: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

5

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C (1)	75 (3)	46 (2)	74 (2)	3 (2)	52 (2)	-3 (2)
C (2)	104 (4)	61 (3)	92 (3)	-14 (3)	71 (3)	-16 (3)
C (3)	88 (3)	54 (3)	138 (5)	-35 (3)	81 (3)	-17 (2)
C (4)	63 (3)	57 (3)	126 (4)	-13 (3)	45 (3)	15 (2)
C (5)	52 (2)	54 (3)	89 (3)	-9 (2)	32 (2)	8 (2)
C (6)	48 (2)	37 (2)	73 (2)	-3 (2)	39 (2)	-4 (1)
C (7)	42 (2)	36 (2)	61 (2)	2 (1)	27 (1)	-1 (1)
C (8)	35 (2)	27 (2)	50 (1)	2 (1)	17 (1)	-2 (1)
C (9)	38 (2)	33 (2)	35 (1)	0 (1)	17 (1)	0 (1)
C (10)	45 (2)	38 (2)	35 (1)	0 (1)	15 (1)	-3 (1)
C (11)	59 (2)	43 (2)	38 (1)	8 (1)	9 (1)	-5 (2)
C (12)	39 (2)	40 (2)	37 (1)	3 (1)	14 (1)	-1 (1)
C (13)	56 (2)	41 (2)	47 (1)	-1 (2)	28 (1)	-2 (2)
C (14)	61 (2)	66 (3)	52 (2)	9 (2)	30 (2)	-10 (2)
C (15)	56 (2)	53 (2)	51 (2)	9 (2)	17 (2)	-15 (2)
C (16)	67 (2)	41 (2)	60 (2)	-8 (2)	24 (2)	-14 (2)
C (17)	51 (2)	43 (2)	44 (2)	-5 (1)	21 (1)	-8 (2)
C (18)	46 (2)	33 (2)	39 (1)	-4 (1)	13 (1)	-5 (1)
C (19)	47 (2)	34 (2)	45 (1)	-4 (1)	20 (1)	-3 (1)
C (20)	40 (2)	34 (2)	40 (1)	-2 (1)	14 (1)	1 (1)

(Continuación)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C (21)	47 (2)	30 (2)	45 (1)	0 (1)	18 (1)	-2 (1)
C (22)	53 (2)	37 (2)	53 (2)	0 (1)	21 (2)	5 (1)
C (23)	84 (3)	36 (2)	107 (4)	-5 (2)	28 (3)	-3 (2)
C (24)	50 (2)	41 (2)	59 (2)	-3 (2)	24 (2)	-2 (2)
F (1)	92 (2)	56 (2)	88 (2)	-18 (1)	64 (1)	-14 (1)
F (2)	90 (2)	71 (2)	75 (1)	13 (1)	32 (1)	-37 (1)
N (1)	42 (2)	37 (2)	59 (2)	3 (1)	23 (1)	5 (1)
N (2)	40 (1)	36 (2)	38 (1)	1 (1)	17 (1)	4 (1)
N (3)	58 (2)	31 (2)	54 (2)	3 (1)	14 (1)	0 (1)
N (4)	54 (2)	45 (2)	67 (2)	4 (2)	24 (2)	-2 (1)
O (1)	73 (2)	49 (2)	56 (1)	9 (1)	33 (1)	21 (1)
O (2)	47 (1)	35 (1)	39 (1)	1 (1)	16 (1)	-3 (1)
S (1)	48 (1)	45 (1)	50 (1)	9 (1)	7 (1)	8 (1)

Tabla 5. Coordenadas del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros del desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **C40**.

	x	y	z	U (eq)
H (1)	3199	8206	8078	70
H (2)	2706	9542	9358	91
H (3)	1012	10938	8099	99
H (4)	-174	10986	5522	98
H (5)	276	9622	4257	78
H (10)	3570	5982	590	49
H (11A)	1078	6700	-756	63
H (11B)	2351	7600	-116	63
H (14)	7174	8375	823	70
H (16)	6274	10107	3653	70
H (17)	4878	8668	3865	56
H (18A)	1625	4830	442	51
H (18B)	1676	5358	1867	51
H (19)	4176	4198	1857	51
H (20A)	5913	5575	3051	47
H (20B)	6036	6104	4501	47
H (22)	3844	2135	1856	59
H (23A)	1552	355	1183	123

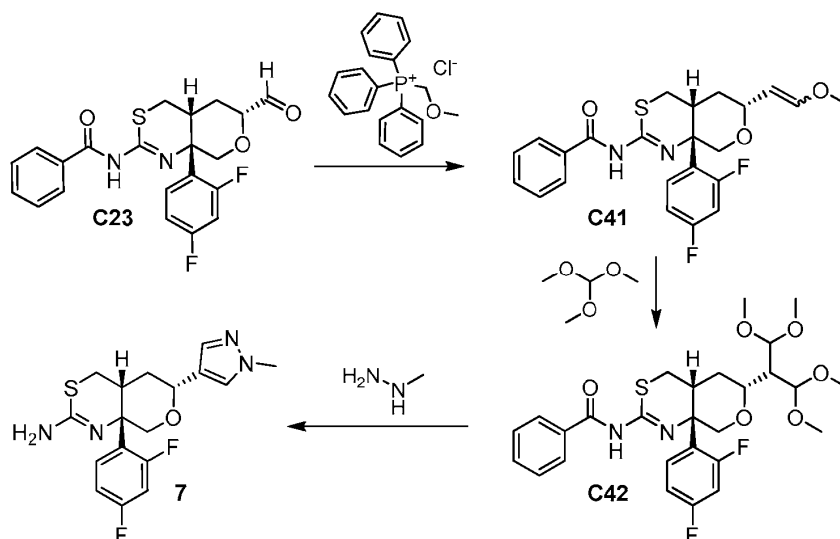
	x	(Continuación) y	z	U (eq)
H (23B)	1547	161	2701	123
H (23C)	3104	124	2621	123
H (24)	1455	3748	3454	61
H (99A)	3780 (40)	6790 (30)	4420 (20)	46 (10)

Etapa 5. Síntesis de la (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (7).

- 5 Se convirtió la *N*-[(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C40**) en el producto según el procedimiento general para la síntesis de la (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (**1**) en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de una espuma incolora. Rendimiento: 14,5 mg, 39,8 μ mol, 92 %. CLEM m/z 365,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 9, 9, 6,8 Hz, 1H), 6,78 - 6,92 (m, 2H), 4,68 (dd, *J* = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 11,2, 1,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 - 3,91 (m, 1H), 2,97 - 3,07 (m, 2H), 2,61 - 2,68 (m, 1H), 2,07 - 2,19 (m, 1H), 1,74 - 1,82 (m, 1H).
- 10

Ejemplo 7B

Síntesis alternativa de la (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (7)



- 15 **Etapa 1.** Síntesis de la *N*-[(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metoxietenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C41**).

- 20 Se puso cloruro de metoximetil(trifenil) fosfonio comercial (9,49 g) en un horno de vacío a 80 °C y a bajo vacío durante 18 horas. El material resultante (9,38 g, 27,4 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (130 ml) y se enfrió hasta una temperatura interna de 2 °C. Se añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio (1,0 M en tetrahidrofurano, 23,5 ml, 23,5 mmol) durante entre 2 y 3 minutos, a una velocidad que mantenía la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó durante 5 minutos a entre 2 y 5 °C, después se calentó hasta la temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura interna de 3 °C y se trató con una solución de *N*-[(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-formil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C23**) (3,20 g, 7,68 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante entre 2 y 3 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 6 °C. Después de 15 minutos a entre 3 y 6 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 25 minutos, después se enfrió hasta 14 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (125 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 35 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco, que fue caracterizado mediante una RMN ¹H como una mezcla de aproximadamente 1,4:1 de isómeros
- 30

geométricos alrededor del doble enlace. Rendimiento: 2,66 g, 5,98 mmol, 78 %. CLEM m/z 445,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 3H), 6,85 - 6,96 (m, 2H), [6,68 (d, J = 12,7 Hz) y 5,99 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz), total 1H], [4,86 (dd, J = 12,7, 8,0 Hz) y 4,55 (dd, la mitad del patrón ABX, J = 8,1, 6,3 Hz), total 1H], 4,60 - 4,68 y 4,06 - 4,13 (2 m, total 1H), [4,20 (dd, J = 12,2, 1,9 Hz) y 4,19 (dd, J = 12,2, 2,0 Hz), total 1H], [3,81 (d, J = 12,2 Hz) y 3,79 (d, J = 12,2 Hz), total 1H], 3,66 y 3,55 (2 s, total 3H), 3,13 - 3,24 (m, 1H), 2,97 - 3,05 (m, 1H), 2,60 - 2,68 (m, 1H), 1,97 - 2,19 (m, 1H), 1,66 - 1,75 (m, 1H).

Etapa 2. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C42**).

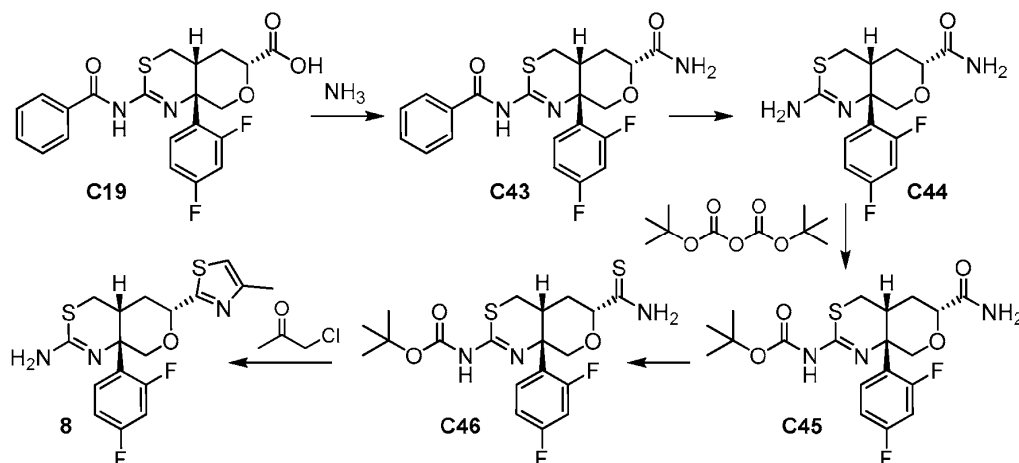
A una mezcla en agitación de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metoxietenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C41**) (70,0 mg, 0,157 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 μl) se añadió ortoformiato de trimetilo (36,1 μl, 0,330 mmol), seguido de trifluoruro de boro eterato de dietilo (7,0 μl, 56 μmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. En este punto se introdujeron ortoformiato de trimetilo (17 μl, 0,15 mmol) y trifluoruro de boro eterato de dietilo (7,0 μl, 56 μmol) adicionales, y se continuó agitando durante 30 minutos. De nuevo se añadió trifluoruro de boro eterato de dietilo (7,0 μl, 56 μmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se diluyó con diclorometano (1 ml) y se transfirió mediante una pipeta a una mezcla en agitación de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) y diclorometano (5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto en forma de una espuma de color entre blanquecino y amarillo pálido. Rendimiento: 75 mg, 0,14 mmol, 89 %. CLEM m/z 549,1 [M - H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,22 - 8,26 (m, 2H), 7,37 - 7,53 (m, 4H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 4,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 12,2, 1,8 Hz, 1H), 4,03 - 4,09 (m, 1H), 3,78 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 12,8, 4,2 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 12,8, 2,7 Hz, 1H), 2,22 - 2,33 (m, 1H), 2,13 - 2,17 (m, 1H), 1,77 (ddd, J = 14, 4, 2 Hz, 1H).

Etapa 3. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**7**).

Se añadió agua (100 μl) a una mezcla de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,1,3,3-tetrametoxipropan-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C42**) (70 mg, 0,13 mmol) en metanol (150 μl). Al gel resultante se añadió metilhidrazina (10 μl, 0,19 mmol) seguido de ácido sulfúrico concentrado (13 μl, 0,24 mmol). La mezcla se agitó vorticialmente durante entre 2 y 3 minutos para romper el gel, después se calentó a 45 °C durante 2,5 horas y a 60 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua (5 ml) y diclorometano (2 ml). La capa acuosa se ajustó a un pH de 8 - 9 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, después se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 18 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 19 mg, 52 μmol, 40 %. CLEM m/z 365,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (ddd, J = 9,0, 9,0, 6,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 1H), 6,82 (ddd, J = 12,5, 8,6, 2,5 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 - 3,89 (m, 1H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 2,60 - 2,67 (m, 1H), 2,07 - 2,19 (m, 1H), 1,73 - 1,80 (m, 1H).

Ejemplo 8

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**8**)



Etapa 1. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C43**).

El producto, obtenido en forma de un sólido de color blanco, se sintetizó según el procedimiento general para la preparación de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C20**) en el Ejemplo 1, excepto porque se usó una solución 0,5 M de amoníaco en 1,4-dioxano en lugar de 2,2-dimetoxietanamina. Rendimiento: 638 mg, 1,48 mmol, 83 %. CLEM *m/z* 432,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 - 8,33 (m a, 2H), 7,35 - 7,60 (m, 4H), 6,86 - 7,00 (m, 2H), 6,48 - 6,59 (s a, 1H), 5,37 - 5,46 (s a, 1H), 4,16 - 4,26 (m, 2H), 3,90 (d a, *J* = 12 Hz, 1H), 3,14 - 3,25 (m a, 1H), 3,04 (dd, *J* = 12,9, 3,9 Hz, 1 H), 2,71 (d a, *J* = 13 Hz, 1 H), 2,19 - 2,30 (m, 1 H), 2,06 - 2,19 (m a, 1 H).

10 Etapa 2. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-amino-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C44**).

Se calentó una mezcla de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C43**) (630 mg, 1,46 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (95 %, 0,230 ml, 1,46 mmol) en metanol (18 ml) a 68 °C durante 2 horas, se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno adicional (95 %, 0,20 ml, 1,3 mmol), después se calentó durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación mediante una cromatografía en gel de sílice [gradiente: del 0 % al 100 % (89:10:1 de diclorometano / metanol / hidróxido de amonio concentrado) en diclorometano] proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 391 mg, 1,19 mmol, 82 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,33 - 7,41 (m, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 2H), 4,14 (d a, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 11,9, 2,9 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,92 - 3,00 (m, 1H), 2,89 (dd, *J* = 12,5, 4,1 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 12,5, 2,5 Hz, 1H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis del [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-carbamoil-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] carbamato de *terc*-butilo (**C45**).

Se dejó en agitación una solución de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-amino-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C44**) (326 mg, 0,996 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (283 mg, 1,30 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a la temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se particionó entre agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 20 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 424 mg, 0,992 mmol, 99,6 %. CLEM *m/z* 426,2 [M - H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,36 - 7,43 (m, 1H), 6,99 - 7,09 (m a, 2H), 4,10 - 4,18 (m a, 2H), 3,91 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,05 - 3,18 (m a, 1H), 2,91 (dd, *J* = 13,0, 3,7 Hz, 1H), 2,74 (d a, *J* = 13 Hz, 1H), 2,04 (d a, *J* = 13 Hz, 1H), 1,78 - 1,90 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

35 Etapa 4. Síntesis del [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-carbamotioil-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] carbamato de *terc*-butilo (**C46**).

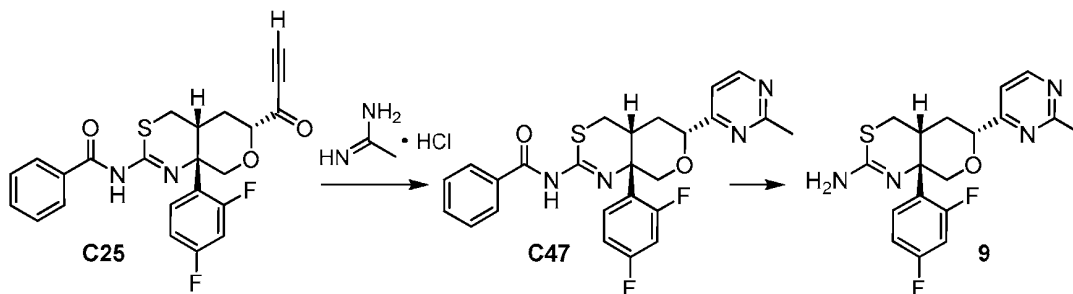
Se agitó una mezcla de [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-carbamoil-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] carbamato de *terc*-butilo (**C45**) (420 mg, 0,983 mmol) y 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-ditona (reactivo de Lawesson, 398 mg, 0,983 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 40 °C durante 45 minutos, después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después de la eliminación del disolvente a vacío, se llevó a cabo una purificación mediante una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 318 mg, 0,717 mmol, 73 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (ddd, *J* = 9,6, 8,7, 6,5 Hz, 1 H), 6,99 - 7,09 (m, 2H), 4,42 (d a, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 3,94 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,10 - 3,22 (m a, 1H), 2,91 (dd, *J* = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 13,1, 2,3 Hz, 1H), 2,41 (d a, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

45 Etapa 5. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**8**).

Se combinaron [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-carbamotioil-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] carbamato de *terc*-butilo (**C46**) (93 mg, 0,21 mmol) y cloroacetona (84 µl, 1,05 mmol) en tolueno (4 ml) y se calentaron a 65 °C durante 45 minutos, después a 85 °C durante 3 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente, se particionó entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 15,6 mg, 40,9 µmol, 19 %. CLEM *m/z* 382,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (ddd, *J* = 9,6, 8,8, 6,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,09 (m, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 4,95 (dd, *J* = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 12,5, 4,1 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 12,6, 2,8 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,97 - 2,13 (m, 2H).

Ejemplo 9

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**9**)



Etapa 1. Síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C47**).

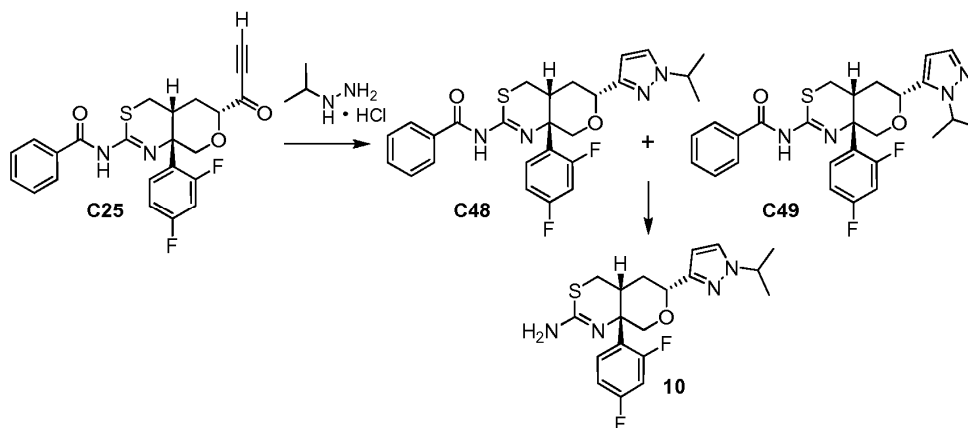
Se añadió agua (5 µl, 0,28 mmol) a una mezcla en agitación de *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(prop-2-inoil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C25**) (44 mg, 0,10 mmol), clorhidrato de acetamidina (12,0 mg, 0,127 mmol) y carbonato de sodio (29,0 mg, 0,274 mmol) en acetato de etilo (1 ml) en un vial. El vial se tapó firmemente y se calentó a 80 °C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 40 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de una espuma de color entre blanquecino y pálido. Rendimiento: 36 mg, 75 µmol, 75 %. CLEM *m/z* 481,2 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (d a, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,41 - 7,57 (m, 5H), 7,04 - 7,15 (m, 2H), 4,78 (dd a, *J* = 11,4, 2 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,42 (m a, 1H), 3,01 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, la mitad del patrón ABX, *J* = 13,2, 2,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,23 - 2,31 (m, 1H), 1,89 - 2,01 (m, 1H).

Etapa 2. Síntesis de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**9**).

Se convirtió la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C47**) en el producto según el procedimiento descrito para la síntesis de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**2**) en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; la estereoquímica relativa de la cadena lateral de pirimidina fue confirmada a través de un estudio de mejora de Overhauser nuclear. Rendimiento: 17,9 mg, 47,6 µmol, 71 %. CLEM *m/z* 377,1 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,48 (d a, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (ddd, *J* = 9,5, 8,8, 6,6 Hz, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 4,69 (dd, *J* = 11,6, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 12,6, 4,2 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 12,6, 2,8 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,09 (ddd, *J* = 13,2, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 1,78 - 1,89 (m, 1H).

Ejemplo 10

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**10**)



Etapa 1. Síntesis de la *N*-{(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il} benzamida (**C48**) y de la *N*-{(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il} benzamida (**C49**).

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,11 mmol) a una suspensión de *N*-{(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(prop-2-inoil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il} benzamida (**C25**) (34,5 mg, 78,0 μ mol) y clorhidrato de isopropilhidrazina (8,6 mg, 78 μ mol) en 2-propanol (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar a vacío se llevó a cabo una purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 60 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de una goma. Este material existía forma de una mezcla de aproximadamente 4:1 de isómeros a través de un análisis mediante RMN ^1H . Rendimiento: 36 mg, 72 μ mol, 92 %. CLEM m/z 497,2 [$\text{M} + \text{H}^+$]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), únicamente los picos del isómero principal (**C48**): δ 8,23 (d a, $J = 7$ Hz, 2H), 7,40 - 7,56 (m, 4H), 7,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,86 - 6,99 (m, 2H), 6,30 (d a, $J = 2$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J = 11,6, 2,0$ Hz, 1 H), 4,48 (septuplete, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,34 (d a, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,92 (d a, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,24 - 3,34 (m a, 1H), 3,06 (dd, $J = 12,9, 4,1$ Hz, 1H), 2,65 - 2,73 (m, 1H), 2,32 - 2,46 (m, 1H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,49 y 1,49 (2 d, cada $J = 6,6$ Hz, cada 3H).

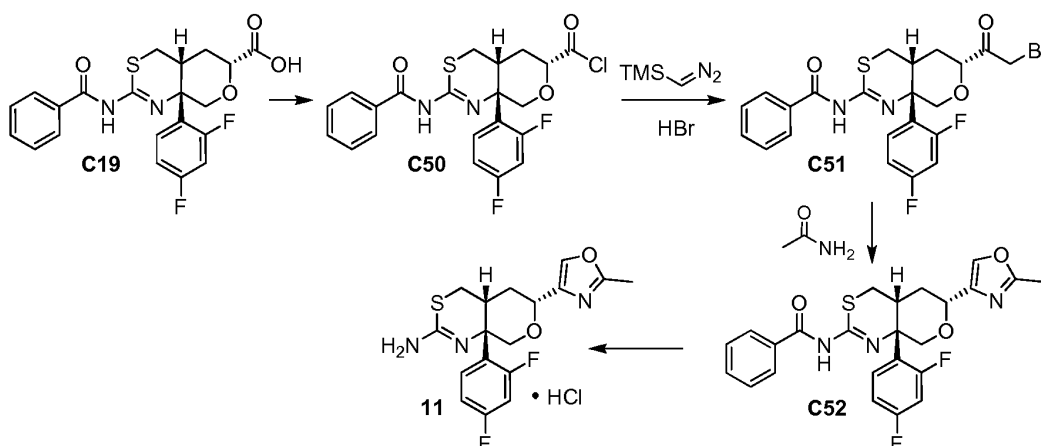
Picos característicos de la RMN ^1H atribuidos al isómero secundario **C49**: 6,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,68 (posible septuplete, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**10**).

La mezcla de isómeros de la etapa anterior (aproximadamente una proporción de 4:1, 35,8 mg, 72 μ mol) se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (8,6 μ l, 58 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 55 $^\circ\text{C}$ durante 4 horas, después se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 18 horas. Después de concentrar a vacío se llevó a cabo una purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 20 % de metanol en diclorometano) seguida de una cromatografía de fluidos supercríticos [columna: Chiralpak IB, de 5 μ m; eluyente: 80:20 de dióxido de carbono:metanol que contiene un 0,2 % de dimetiletilamina (v/v)] para proporcionar el producto. La regioquímica y la estereoquímica relativa indicadas de la cadena lateral de pirazol para **10** se asignaron a través de estudios de mejora de Overhauser nuclear. Rendimiento: 1,9 mg, 4,8 μ mol, 7 %. CLEM m/z 393,1 [$\text{M} + \text{H}^+$]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 6,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,87 - 6,94 (m, 1H), 6,82 (ddd, $J = 12,3, 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J = 11,6, 2,1$ Hz, 1H), 4,49 (septuplete, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 11,5, 2,0$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,09 - 3,17 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 12,4, 4,0$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 12,4, 2,6$ Hz, 1H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 1,88 (ddd, $J = 13,3, 3,7, 2,3$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 11

Sal de clorhidrato de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**11**)



Etapa 1. Síntesis del cloruro de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoylamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carbonilo (**C50**).

A una solución del ácido (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoylamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxílico (**C19**) (580 mg, 1,34 mmol) en diclorometano (6,7 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,253 ml, 2,95 mmol), seguido de *N,N*-dimetilformamida (16 μ l, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se concentró a vacío. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 600 mg, 1,33 mmol, 99 %. CLEM m/z 447,1 y 449,2 [$\text{M} + \text{H}^+$ para el correspondiente éster de metilo,

debido a la reacción del cloruro de ácido con el metanol en el eluyente de la CLEM]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 - 8,43 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 3H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 6,95 (ddd, *J* = 12,7, 8,0, 2,5 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 12,8, 1,3 Hz, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,09 (dd, *J* = 13,6, 3,7 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 13,7, 3,2 Hz, 1H), 2,36 (ddd, *J* = 13,7, 4,5, 2,5 Hz, 1H), 2,10 - 2,21 (m, 1H).

Etapa 2. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(bromoacetil)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C51**).

Se disolvió cloruro de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carbonilo (**C50**) (de la etapa anterior, 600 mg, 1,33 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y acetonitrilo (6,7 ml) y se añadió a una solución a 0 °C de (diazometil)trimetil silano (2 M en 1:1 tetrahidrofurano / acetonitrilo, 2,33 ml, 4,66 mmol). Después de 2,5 horas se añadió gota a gota ácido bromhídrico acuoso (48 %, 1,51 ml, 13,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 40 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 330 mg, 0,648 mmol, 49 %. CLEM *m/z* 509,0, 511,0 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 8,19 (d a, *J* = 7 Hz, 2H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 3H), 6,85 - 6,97 (m, 2H), 4,26 (cuartete AB, *J*_{AB} = 14,1 Hz, Δ*v*_{ab} = 44,1 Hz, 2H), 3,11 - 3,19 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 13,1, 3,9 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 13,0, 2,8 Hz, 1H), 2,04 - 2,17 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C52**).

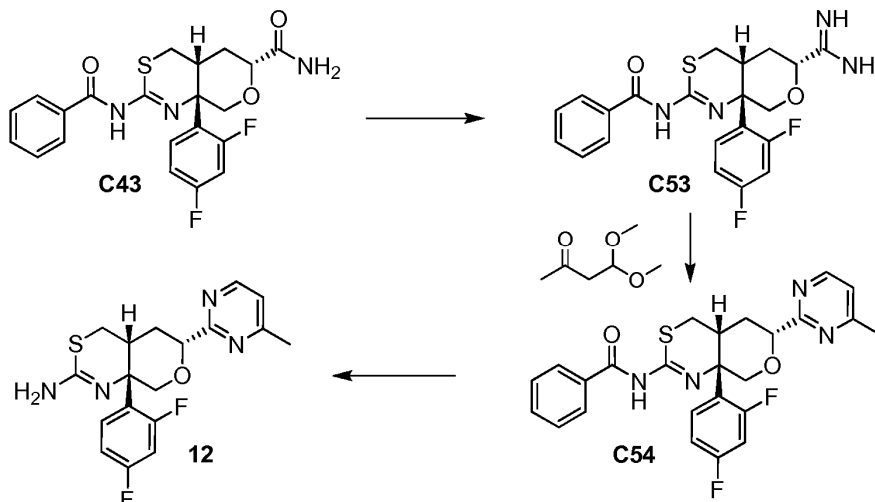
Se añadió acetamida (11,6 mg, 0,196 mmol) a una solución de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(bromoacetil)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C51**) (25 mg, 49 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml), y la reacción se calentó a 110 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 8,1 mg, 17 μmol, 35 %. CLEM *m/z* 470,2 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d a, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,38 - 7,55 (m, 5H), 6,86 - 6,98 (m, 2H), 4,71 (d a, *J* = 11 Hz, 1H), 4,31 (d a, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 3,05 (dd, *J* = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 12,9, 2,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,21 - 2,33 (m, 1H), 2,06 - 2,13 (m, 1H).

Etapa 4. Síntesis de la sal de clorhidrato de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**11**).

Se convirtió la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C52**) en la base libre del producto según el procedimiento general para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**1**) en el Ejemplo 1. La formación de la sal se llevó a cabo mediante la disolución de la base libre en diclorometano, tratándola con un exceso de cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico, y eliminando los disolventes a vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 4,0 mg, 10 μmol, 53 %. CLEM *m/z* 366,0 [*M* + *H*⁺]. RMN ¹H de la base libre de **11**: (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 9,1, 8,9, 6,7 Hz, 1H), 6,77 - 6,89 (m, 2H), 4,66 (dd a, *J* = 11,7, 2,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,96 - 3,03 (m, 2H), 2,61 - 2,68 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,13 - 2,25 (m, 1H), 1,82 (ddd, *J* = 13,5, 3,8, 2,5 Hz, 1H).

Ejemplo 12

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(4-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (12)



- 5 **Etapa 1.** Síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-carbamimidoil-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C53**).

Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (98 %, 48 mg, 0,32 mmol) a una suspensión de (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C43**) (114 mg, 0,264 mmol) en diclorometano (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. Durante este tiempo se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio adicional (27 mg, 0,18 mmol). Los disolventes se eliminaron a vacío, y el residuo se agitó con éter dietílico. El éter dietílico se eliminó mediante decantación y el resto del material se transfirió a un tubo precintable con metanol (1 ml), se trató con una solución de amoníaco en metanol (7,0 M, 2 ml) y se calentó a 65 °C durante 1 hora, después a 50 °C durante 2 horas. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a vacío, y se añadió acetato de etilo (100 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una cromatografía en gel de sílice (eluyentes: 95:4:1 de acetato de etilo / metanol / hidróxido de amonio concentrado, seguido de 80:18:2, después 75:25:2 de acetato de etilo / metanol / hidróxido de amonio concentrado) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco. Mediante una RMN ¹H, el producto contenía una impureza de la estructura relacionada. Rendimiento: 30 mg, 70 μmol, 26 %. CLEM *m/z* 429,1 [M - H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), únicamente los picos del producto: δ 8,14 - 8,19 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,31 - 7,48 (m, 3H), 6,85 - 6,97 (m, 2H), 4,49 (dd, *J* = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,25 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,16 - 3,25 (m, 1H), 2,96 - 3,02 (m, 1H), 2,66 - 2,73 (m, 1H), 2,08 - 2,29 (m, 2H).

- 25 **Etapa 2.** Síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C54**).

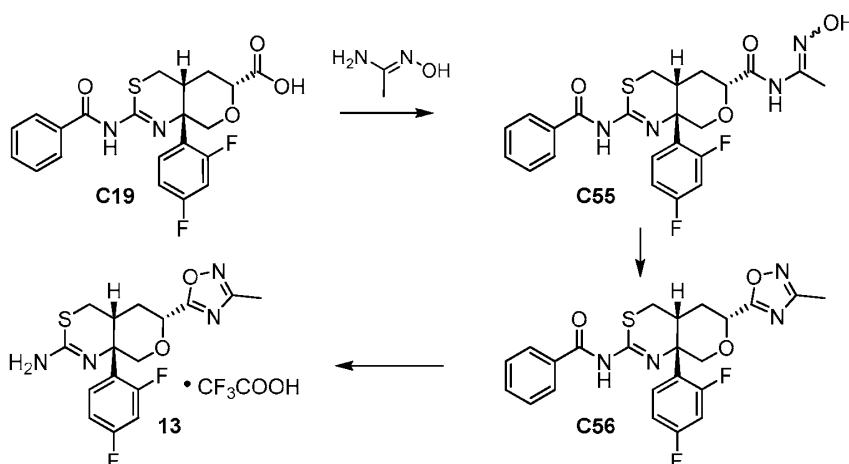
Se añadieron 4,4-dimetoxibutan-2-ona (95 %, 130 μl, 0,925 mmol) y una solución de metóxido de sodio en metanol (1,0 M, 1,16 ml, 1,16 mmol) a una solución de *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-carbamimidoil-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C53**) (99,9 mg, 0,232 mmol) en metanol (0,3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de que se hubiera enfriado hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 5 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Mediante una RMN ¹H, el producto contenía una impureza de la estructura relacionada. Rendimiento: 34 mg, 71 μmol, 31 %. CLEM *m/z* 481,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), únicamente los picos de producto: δ 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,17 - 8,22 (m, 2H), 7,41 - 7,53 (m, 4H), 7,09 (d a, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 4,93 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 12,2, 1,8 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,3 - 3,38 (m, 1H), 3,07 (dd, *J* = 13,0, 4,1 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 12,9, 2,9 Hz, 1H), 2,55 (s a, 3H), 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,25 (ddd, *J* = 13,8, 4,0, 2,5 Hz, 1H).

Etapa 3. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metilpirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**12**).

Se convirtió la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metilpirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C54**) en el producto según el procedimiento general para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**1**) en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 19 mg, 50 μ mol, 81 %. CLEM m/z 377,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 9,1, 9,0, 6,7 Hz, 1H), 7,08 (d a, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 1H), 6,81 (ddd, *J* = 12,3, 8,6, 2,6 Hz, 1H), 4,90 (dd, *J* = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 11,0, 2,3 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 3,01 (dd, *J* = 12,3, 4,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 12,2, 2,6 Hz, 1H), 2,58 (s a, 3H), 2,13 - 2,25 (m, 1H), 1,91 (ddd, *J* = 13,2, 3,7, 2,5 Hz, 1H).

Ejemplo 13

Sal de trifluoroacetato de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**13**)



Etapa 1. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(*N*-hidroxietanimidoil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C55**).

El producto se sintetizó mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C20**) en el Ejemplo 1, excepto porque se usó *N*-hidroxiacetamida en lugar de 2,2-dimetoxietanamina. El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 122 mg, 0,250 mmol, 53 %. CLEM m/z 489,2 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d a, *J* = 7 Hz, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 6,87 - 6,99 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* = 12, 2,6 Hz, 1H), 4,18 (d a, *J* = 12 Hz, 1H), 3,90 (d a, *J* = 12 Hz, 1H), 3,16 - 3,24 (m, 1H), 3,03 (dd, *J* = 13, 4 Hz, 1H), 2,67 - 2,75 (m, 1H), 2,26 - 2,38 (m, 1H), 2,10 - 2,2 (m, 1 H), 1,96 (s, 3H). **Etapa 2.** Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C56**).

Se calentó una mezcla de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-*N*-(*N*-hidroxietanimidoil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C55**) (82 mg, 0,17 mmol), *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y cinco microesferas esféricas de 3 - 5 mm de tamices moleculares de 3 Angstrom en un reactor de microondas a 140 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante el uso de un sistema Genevac, y el producto en bruto se combinó con el producto de una reacción idéntica llevada a cabo con **C55** (40 mg, 82 μ mol). La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 63 mg, 0,13 mmol, 52 %. CLEM m/z 471,1 [M + H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d a, *J* = 7 Hz, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 6,87 - 6,99 (m, 2H), 5,00 (dd, *J* = 11,9, 2,5 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 12,2, 1,4 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,22 - 3,32 (m, 1H), 3,06 (dd, *J* = 13,1, 3,9 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,48 - 2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,14 - 2,22 (m, 1H).

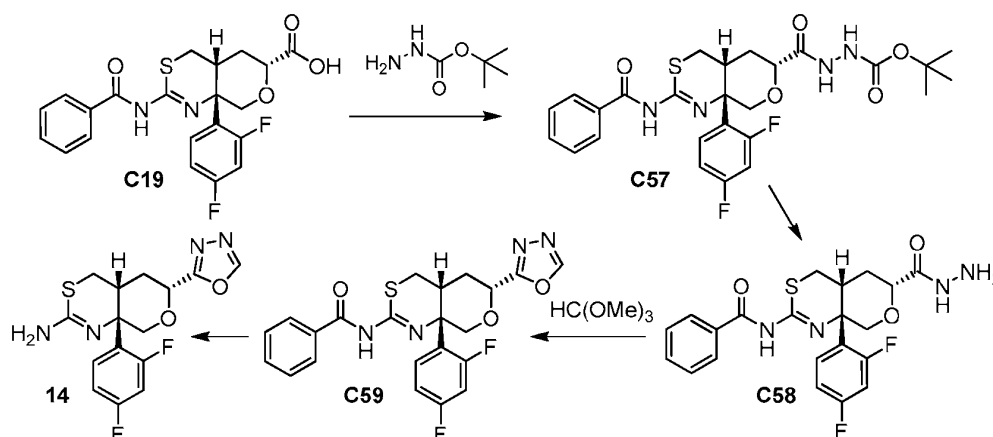
Etapa 3. Síntesis de la sal de trifluoroacetato de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**13**).

Se combinó la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C56**) (72,9 mg, 0,15 mmol) con metanol (2,0 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (26 μ l, 0,17 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío, después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de

- cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de una HPLC en fase inversa (columna: Waters Sunfire C18, de 5 μm ; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: del 10 % al 40 % de B) para proporcionar el producto. Rendimiento: 27,9 mg, 76 μmol , 51 %. CLEM m/z 367,1 $[\text{M} + \text{H}^+]$.
 5 RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,26 (ddd, $J = 8,3, 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 11,6, 2$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,3 - 3,4 (m, 1H, asumido; oscurecido por el pico del agua), 3,13 (dd, $J = 13,2, 2,6$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J = 13,4, 4,2$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 - 2,25 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H).

Ejemplo 14

- 10 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**14**)



Etapa 1. Síntesis del 2-[[[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]carbonil] hidrazincarboxilato de *tert*-butilo (**C57**).

- 15 El producto se sintetizó mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (**C20**) en el Ejemplo 1, excepto porque se usó hidrazincarboxilato de *tert*-butilo en lugar de 2,2-dimetoxietanamina. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 160 mg, 0,293 mmol, 83 %. CLEM m/z 547,2 $[\text{M} + \text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), picos característicos: δ 7,50 - 7,58 (m, 1H), 7,34 - 7,50 (m, 3H), 6,86 - 7,00 (m, 2H), 4,33 (d a, $J = 12$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,14 - 3,23 (m, 1H), 2,99 - 3,07 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de la *N*-[[[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidrazinilcarbonil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C58**).

- 25 Se añadió acético trifluoroácido (0,6 ml) a una solución de 2-[[[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]carbonil] hidrazincarboxilato de *tert*-butilo (**C57**) (160 mg, 0,293 mmol) en diclorometano (0,9 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después de concentrar a vacío, el residuo se particionó entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. A partir del análisis mediante una RMN ^1H , el producto fue caracterizado como una mezcla de aproximadamente 2:1 de rotámeros. Rendimiento: 131 mg, 0,293 mmol, 100 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,05 y 7,73 (2 s a, total 1H), 8,20 (d a, $J = 7$ Hz, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 3H), 6,85 - 6,98 (m, 2H), [4,33 (dd, $J = 11,9, 2,7$ Hz) y 4,25 (dd, $J = 11,8, 2,6$ Hz), total 1H], [4,22 (dd, $J = 12,3, 1,2$ Hz) y 4,17 (dd, $J = 12,3, 1,4$ Hz), total 1 H], 3,84 - 3,95 (m, 1H), 3,12 - 3,22 (m, 1H), 2,98 - 3,04 (m, 1H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), [2,33 (ddd, $J = 13,9, 4, 3$ Hz) y 2,22 (ddd, $J = 13,9, 4, 3$ Hz), total 1H], 2,02 - 2,17 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis de la *N*-[[[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C59**).

- 40 Se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (98 %, 1,2 mg, 6,2 μmol) a una solución de *N*-[[[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidrazinilcarbonil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C58**) (131 mg, 0,293 mmol) en ortoformiato de trimetilo (2 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 110 $^{\circ}\text{C}$ durante 17 horas. Después de la eliminación de los volátiles a vacío, una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 36 mg, 79 μmol , 27 %. CLEM m/z 457,1 $[\text{M} + \text{H}^+]$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,51 -

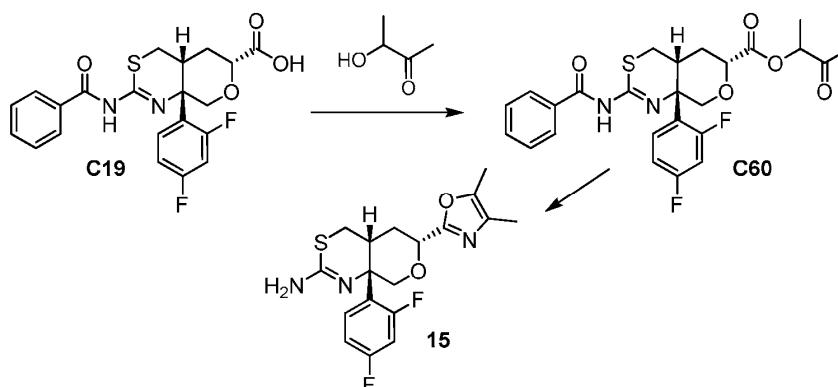
7,56 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 6,88 - 6,99 (m, 2H), 5,09 (dd, $J = 11,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 12,2, 1,5$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,24 - 3,32 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 13,1, 4,1$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 13,0, 2,8$ Hz, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 1H), 2,12 - 2,19 (m, 1H).

5 **Etapa 4.** Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**14**).

Se convirtió la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C59**) en el producto según el procedimiento descrito para la síntesis de la sal de trifluoroacetato de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina, (13) en el Ejemplo 13. El producto se purificó a través de una HPLC en fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, de 5 μ m; fase móvil A: 0,03 % de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: del 5 % al 20 % de B). Rendimiento: 15,9 mg, 45,1 μ mol, 53 %. CLEM m/z 353,0 [$M + H^+$]. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6), picos característicos: δ 9,24 (s, 1H), 7,37 (ddd, $J = 9,2, 8,8, 7,0$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 12,5, 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 8,8, 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 6,18 (s a, 2H), 5,03 (dd, $J = 11,8, 2,2$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 10,7, 1,5$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,86 - 2,92 (m, 1H), 2,19 - 2,28 (m, 1H), 1,91 - 1,96 (m, 1H).

Ejemplo 15

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**15**)



20 **Etapa 1.** Síntesis del (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxilato de 3-oxobutan-2-ilo (**C60**).

Se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (332 mg, 1,73 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (14,2 mg, 0,116 mmol) a una solución de ácido (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxílico (**C19**) (500 mg, 1,16 mmol) y 3-hidroxiбутан-2-ona (132 mg, 1,50 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de agitar durante 3 días, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de una espuma de color púrpura (815 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. Mediante una RMN 1H , este material consistía en una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereómeros en el grupo metilo adyacente a la cetona. CLEM m/z 503,2 [$M + H^+$]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ [5,21 (c, $J = 7,1$ Hz) y 5,21 (c, $J = 7,1$ Hz), total 1H], 2,19 y 2,19 (2 s, total 3H), [1,47 (d, $J = 7,0$ Hz) y 1,46 (d, $J = 7,1$ Hz), total 3H].

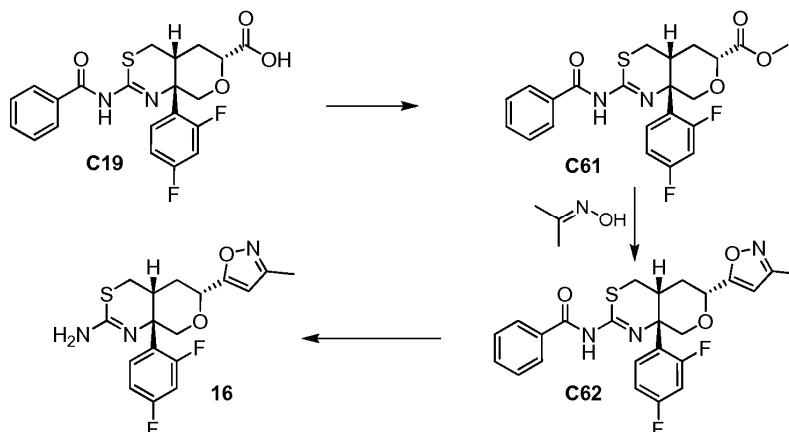
Etapa 2. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**15**).

35 Se combinaron el (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxilato de 3-oxobutan-2-ilo (**C60**) (material de la etapa anterior, $\leq 1,16$ mmol) y acetato de amonio (98 %, 454 mg, 5,77 mmol) en ácido acético (7 ml) y se calentaron a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío; el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 13 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color beis. Rendimiento: 168 mg, 0,443 mmol, 38 % a lo largo de 2 etapas. CLEM m/z 380,1 [$M + H^+$]. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 - 7,41 (m, 1H), 6,93 - 7,03 (m, 2H), 4,73 (dd, $J = 11,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 11,2, 2,0$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,98 - 3,05 (m, 1H), 2,91 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 12,5, 4,1$ Hz, 1H), 2,74 (dd, la mitad del patrón ABX, $J =$

12,6, 2,8 Hz, 1H), 2,31 - 2,42 (m, 1H), 2,24 - 2,26 (m, 3H), 2,06 - 2,08 (m, 3H), 1,83 (ddd, $J = 13,3, 3,9, 2,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 16

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**16**)



5

Etapa 1. Síntesis del (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxilato de metilo (**C61**).

A una suspensión en agitación del ácido (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxílico (**C19**) (245 mg, 0,567 mmol) en diclorometano (2,85 ml) se añadió cloruro de oxalilo (100 μ l, 1,16 mmol) gota a gota, seguido de *N,N*-dimetilformamida (7,0 μ l, 90 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, momento en el cual se añadió cloruro de oxalilo adicional (50 μ l, 0,58 mmol). Después de 20 minutos se añadió metanol (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La eliminación de los disolventes a vacío fue seguida por una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 60 % de acetato de etilo en heptano), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 208 mg, 0,466 mmol, 82 %. CLEM m/z 447,2 [$M + H^+$]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d a, $J = 7$ Hz, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,36 - 7,49 (m, 3H), 6,85 - 6,97 (m, 2H), 4,33 (dd, $J = 12,0, 2,6$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 12,2, 1,6$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,13 - 3,22 (m, 1H), 3,03 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 13,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,67 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 13,0, 2,8$ Hz, 1H), 2,21 - 2,34 (m, 1H), 2,05 - 2,12 (m, 1H).

Etapa 2. Síntesis de la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C62**).

A una solución de propan-2-ona oxima (23,0 mg, 0,315 mmol) en tetrahidrofurano (1,25 ml) a 0 °C se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexanos (2,5 M, 0,25 ml, 0,62 mmol). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de volver a enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxilato de metilo (**C61**) (70,0 mg, 0,157 mmol) en tetrahidrofurano (0,75 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después se enfrió una vez más en un baño de hielo. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (35 μ l, 0,66 mmol) y el matraz se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. Después de volver a enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M. Se añadió agua (2 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 50 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco; la estereoquímica relativa de la cadena lateral de isoxazol se confirmó a través de un estudio de mejora de Overhauser nuclear. Rendimiento: 18 mg, 38 μ mol, 24 %. CLEM m/z 470,2 [$M + H^+$]. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 - 8,22 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 6,88 - 6,99 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,88 (dd, $J = 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 12,1, 1,6$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 12,9, 4,1$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 13,0, 2,8$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,26 - 2,38 (m, 1H), 2,11 (ddd, $J = 13,6, 4,2, 2,7$ Hz, 1H).

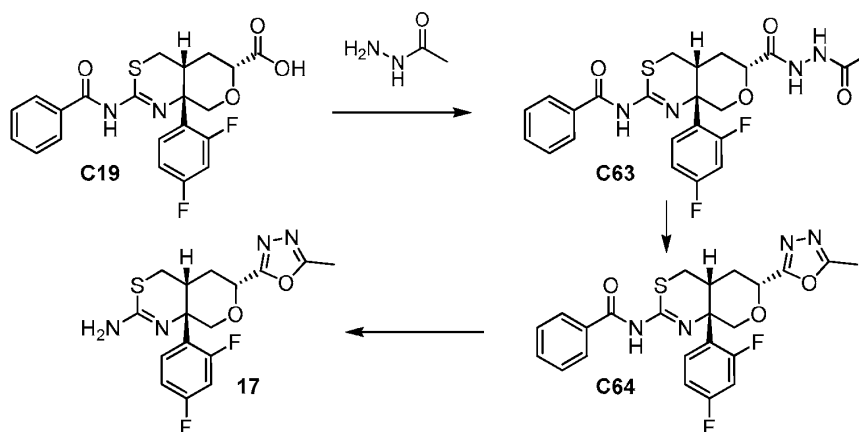
Etapa 3. Síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**16**).

Se convirtió la *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (**C62**) en el producto según el procedimiento descrito para la síntesis de la (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina

(2) en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8,9 mg, 24 μ mol, 80 %. CLEM m/z 366,1 $[M + H^+]$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 6,6$ Hz, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (ddd, $J = 12,5, 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 11,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 11,2, 2,2$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,98 - 3,08 (m, 2H), 2,65 - 2,71 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 - 2,22 (m, 1H), 1,91 - 1,98 (m, 1H).

5 Ejemplo 17

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (17)



10 Etapa 1. Síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-[(2-acetilhidrazinil)carbonil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (C63).

15 El producto se sintetizó mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-carboxamida (C20) en el Ejemplo 1, excepto porque se usó acetohidrazida en lugar de 2,2-dimetoxietanamina. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 128 mg, 0,262 mmol, 95 %. CLEM m/z 489,2 $[M + H^+]$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,7 - 8,9 (s muy a, 1H), 8,19 (d a, $J = 7$ Hz, 2H), 7,85 - 8,1 (s muy a, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,38 (ddd, $J = 9, 9, 6$ Hz, 1H), 6,86 - 6,98 (m, 2H), 4,34 (dd, $J = 11,8, 3,0$ Hz, 1H), 4,20 (d a, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,12 - 3,22 (m a, 1H), 3,02 (dd, $J = 13,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 13,0, 2,5$ Hz, 1H), 2,08 - 2,26 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

20 Etapa 2. Síntesis de la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (C64).

25 Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (99 %, 0,129 ml, 0,759 mmol) durante entre 1 y 2 minutos a una solución a 0 °C de óxido de trifenilfosfina (99 %, 106 mg, 0,378 mmol) en diclorometano (2 ml), y la solución se agitó durante 5 minutos. Después se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se añadió una solución de *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-[(2-acetilhidrazinil)carbonil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (C63) (123 mg, 0,252 mmol) en diclorometano (1,5 ml), y la agitación se continuó durante 30 minutos. Después la reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación a través de una cromatografía en gel de sílice (gradiente: del 0 % al 5 % de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 79 mg, 0,17 mmol, 67 %. CLEM m/z 471,2 $[M + H^+]$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d a, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 3H), 6,87 - 6,98 (m, 2H), 5,00 (dd, $J = 11,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 12,2, 1,5$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 3,05 (dd, $J = 13,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 13,1, 2,8$ Hz, 1H), 2,53 - 2,65 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,10 (ddd, $J = 13,8, 4,0, 2,5$ Hz, 1H).

35 Etapa 3. Síntesis de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (17).

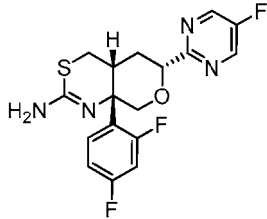
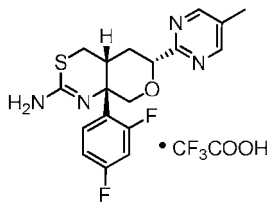
40 Se convirtió la *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il] benzamida (C64) en el producto según el procedimiento descrito para la síntesis de la sal de trifluoroacetato de la (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (13) en el Ejemplo 13. El producto se sometió a una HPLC en fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, de 5 μ m; fase móvil A: 0,03 % de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: del 20 % al 50 % de B). Rendimiento: 30,5 mg, 83,2 μ mol, 49 %. CLEM m/z 367,0 $[M + H^+]$. RMN 1H (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,36 (ddd, $J = 9,2, 8,8, 7,4$ Hz, 1H), 7,22

(ddd, $J = 12,7, 9, 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,8, 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 6,16 (s a, 2H), 4,93 (dd, $J = 11,8, 2,2$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 10,7, 1,5$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,85 - 2,90 (m, 1H), 2,76 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,17 - 2,25 (m, 1H), 1,86 - 1,91 (m, 1H).

Tabla 6

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación; material(es) de partida	Estructura	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm); espectro de masas, ión observado m/z ($M + 1$) (salvo que se indique de otro modo)
18	Ej. 9; C25 ¹		RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ 9,09 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 5,2, 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 2H), 4,72 (dd, $J = 11,7, 2,5$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 11,2, 2,0$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,07 - 3,14 (m, 1H), 2,91 (dd, $J = 12,7, 4,0$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 12,8, 3,0$ Hz, 1H), 2,10 (ddd, $J = 13,3, 4,0, 2,6$ Hz, 1H), 1,77 - 1,88 (m, 1H); 363,1
19	Ej. 10; C25 ²		7,41 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 6,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 1H), 6,82 (ddd, $J = 12,3, 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,76 (dd, $J = 11,5, 2,2$ Hz, 1H), 4,22 (dd, $J = 11,5, 2,2$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,53 - 3,59 (m, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 12,5, 4,1$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz, 1H), 2,16 - 2,27 (m, 1H), 1,88 (ddd, $J = 13,5, 3,9, 2,4$ Hz, 1H), 0,97 - 1,04 (m, 2H), 1,04 - 1,12 (m, 2H); 391,2
20	Ej. 4; C19		RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (c, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 4,93 (dd, $J = 11,9, 2,6$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 11,2, 1,8$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 11,2, 1\text{H}$), 3,06 - 3,12 (m, 1H), 2,94 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 12,6, 4,2$ Hz, 1H), 2,78 (dd, la mitad del patrón ABX, $J = 12,6, 2,9$ Hz, 1H), 2,34 - 2,43 (m, 1H), 1,96 (ddd, $J = 13,4, 3,9, 2,8$ Hz, 1H); 420,1
21	Ej. 12; C53 ³		8,80 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,56 (ddd, $J = 9,1, 9,0, 6,8$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 1H), 6,81 (ddd, $J = 12,4, 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 4,94 (dd, $J = 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 11,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 3,03 (dd, $J = 12,3, 4,3$ Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 12,3, 2,6$ Hz, 1H), 2,14 - 2,25 (m, 1H), 1,90 (ddd, $J = 13,1, 3,7, 2,5$ Hz, 1H); 363,2
22	Ej. 4; C33		RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (c, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 4,79 (dd, $J = 11,7, 2,8$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 11,2, 2,0$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,11 - 3,18 (m, 1H), 2,89 (ddd, $J = 12,0, 4, 4$ Hz, 1H), 2,15 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 1,98 - 2,10 (m, 1H), 1,94 (ddd, la mitad del patrón ABXY, $J = 13,3, 4,2, 3,0$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 380,1

(Continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación; material(es) de partida	Estructura	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); espectro de masas, ión observado <i>m/z</i> (M + 1) (salvo que se indique de otro modo)
23	Ej. 12; C ₅₃ ⁴		8,65 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 2H), 7,50 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 9,0, 6,7 Hz, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 1H), 6,83 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 8,6, 2,6 Hz, 1H), 4,96 (dd, <i>J</i> = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, <i>J</i> = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 3,09 - 3,17 (m, 1H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, <i>J</i> = 12,4, 2,7 Hz, 1H), 2,16 - 2,27 (m, 1H), 1,92 - 1,98 (m, 1H); 381,2
24	Ej. 12; C ₅₃ ⁵		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO - d ₆) δ 8,69 (s, 2H), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 4,89 (dd, <i>J</i> = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (cuartete AB, <i>J</i> _{AB} = 12,3 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} = 71 Hz, 2H), 3,3 - 3,4 (m, 1H, asumido; oscurecido por el pico del agua), 3,10 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,6 Hz, 1H), 2,97 (dd, <i>J</i> = 12,9, 3,7 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10 - 2,18 (m, 1H), 2,00 - 2,05 (m, 1H); 377,0

1. La estereoquímica relativa de la cadena lateral de pirimidina se confirmó a través de un estudio de mejora de Overhauser nuclear.
2. La estructura indicada para el Ejemplo 19 se asignó a través de estudios de mejora de Overhauser nuclear.
3. En este caso se usó 3-(dimetilamino)prop-2-enal en lugar de 4,4-dimetoxibutan-2-ona.
4. Se usó 3-(dimetilamino)-2-fluoroprop-2-enal (véase K. England et al., Tetrahedron Lett. 2010, 51, 2849 - 2851) en lugar de 4,4-dimetoxibutan-2-ona.
5. Se usó 3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enal en lugar de 4,4-dimetoxibutan-2-ona.

Ensayos biológicos

- 5 Ensayo exento de células de la BACE1: la beta-secretasa (BACE) es una de las enzimas implicadas en la generación del péptido beta amiloide que se encuentra en las placas amiloides de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este ensayo mide la inhibición de la enzima beta-secretasa cuando escinde un péptido no nativo.

Se usa un sustrato sintético de la PPA que puede ser escindido por la beta-secretasa que tiene una biotina *N*-terminal y que se hace fluorescente mediante la unión covalente de Oregon Green en el residuo de Cys para ensayar la actividad de la beta-secretasa en presencia o en ausencia de los compuestos inhibidores. El sustrato es Biotina-GLTNIKTEEISEISY^AEVEFR-C[Oregon Green]KK-OH. La enzima BACE1 es un material purificado por afinidad a partir de medio condicionado de células CHO-K1 que han sido transfectadas con un constructo soluble de la BACE (BACE1deltaTM96His). Los compuestos se incuban en una curva de dosis-respuesta semilogarítmica desde una concentración superior de 100 μM con la enzima BACE1 y el péptido fluorescente biotinilado en placas negras de 384 pocillos (Thermo Scientific #4318). La BACE1 está a una concentración final de 0,1 nM, con una concentración final del sustrato peptídico de 150 nM en un volumen de reacción de 30 μl de tampón de ensayo (acetato de sodio 100 mM, a pH 4,5 (el pH se consigue con ácido acético) y un 0,001 % de Tween-20). Las placas se cubren y se incuban durante 3 horas a 37 °C. La reacción se detiene mediante la adición de 30 μl de estreptavidina 1,5 μM (Pierce, #21125). Después de una incubación de 10 minutos a la temperatura ambiente, las placas se leen con un PerkinElmer Envision de polarización fluorescente (ex. a 485 nm / em. a 530 nm). La actividad de la enzima beta-secretasa es detectada mediante los cambios en la polarización de fluorescencia que se producen cuando el sustrato es escindido por la enzima. Una incubación en presencia de compuesto inhibidor muestra una inhibición específica de la escisión enzimática de la beta-secretasa del sustrato sintético de la PPA.

25 Ensayo exento de células completas (ensayo *in vitro* sPPAβ): se tratan células de neuroglioma humano H4 que sobreexpresan la PPA₆₉₅ natural humana durante 18 horas con compuesto a una concentración final de un 1 % de DMSO. Los niveles de sPPAβ se miden mediante el uso de un TMB-ELISA con anticuerpo de captura de PPA *N*-terminal (Affinity BioReagentes, OMA1-03132), el indicador específico natural de la sPPAβ p192 (Elan) y anti-conejo HRP terciaria (GE Healthcare).

30 Ensayo de la BACE2: este ensayo mide la inhibición de la enzima BACE2 cuando escinde un péptido no nativo. Se usa un sustrato sintético que puede ser escindido por la BACE2 que tiene una biotina *N*-terminal y que se hace fluorescente mediante la unión covalente de Oregon Green en el residuo de Cys para ensayar la actividad de la BACE2 en presencia o en ausencia de los compuestos inhibidores. El sustrato es Biotina-KEISEISYEVEFR-

5 C(Oregon green)-KK-OH. La enzima BACE2 está disponible en Enzo Life Sciences (nº de catálogo BML-SE550). Los compuestos se incuban en una curva de dosis-respuesta semilogarítmica desde una concentración superior de 100 µM con la enzima BACE2 y el péptido fluorescente biotinilado en placas negras de 384 pocillos (Thermo Scientific #4318). La BACE2 está a una concentración final de 2,5 nM con una concentración final del sustrato peptídico de 150 nM en un volumen de reacción de 30 µl de tampón de ensayo (acetato de sodio 100 mM, a pH 4,5 (el pH se consigue con ácido acético) y un 0,001 % de Tween-20). Las placas se cubren y se incuban durante 3 horas a 37 °C. La reacción se detiene mediante la adición de 30 µl de estreptavidina 1,5 µM (Pierce, #21125). Después de una incubación de 10 minutos a la temperatura ambiente, las placas se leen con un PerkinElmer de polarización fluorescente (ex. a 485 nm / em. a 530 nm). La actividad de la enzima beta-secretasa es detectada mediante los cambios en la polarización de fluorescencia que se producen cuando el sustrato es escindido por la enzima. Una incubación en presencia de compuesto inhibidor muestra una inhibición específica de la escisión enzimática de la BACE2 del sustrato sintético.

TABLA 7

Número de ejemplo	Nombre de la IUPAC	Ensayo exento de células de la BACE1 Cl ₅₀ (µM) ^a	Ensayo con células completas de sPPAβ Cl ₅₀ (nM) ^a	Ensayo exento de células de la BACE2 Cl ₅₀ (µM) ^b
1	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,511	32	0,619
2	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,183	17	4,74
3	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	7,78	636	N. D. ^c
4	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,084	4	0,273
5	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,473	23	1,15
6	(4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-6-(1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,198	32	2,37
7	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,055	5	0,185
8	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,260	27	9,72
9	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,583	28	> 100
10	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	N. D.	N. D.	N. D.
11	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal de clorhidrato	0,316	34	2,02
12	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(4-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	1,47	50	N. D.
13	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal de trifluoroacetato	0,439	34	0,208
14	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	2,21	196	N. D.
15	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,112	7	2,82

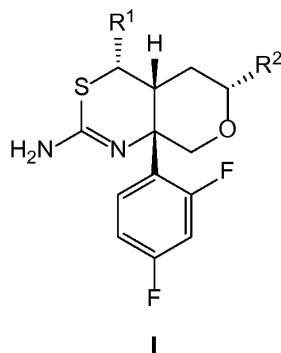
(Continuación)

Número de ejemplo	Nombre de la IUPAC	Ensayo exento de células de la BACE1 CI ₅₀ (μM) ^a	Ensayo con células completas de sPPAβ CI ₅₀ (nM) ^a	Ensayo exento de células de la BACE2 CI ₅₀ (μM) ^b
16	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,059	3	4,55
17	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,301	10	5,56
18	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(pirimidin-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,390	28	0,695
19	(4aR,6R,8aS)-6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,444	N. D.	N. D.
20	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(trifluorometil)-1,3-oxazol-2-il]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,467	14	0,629
21	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,983	44	3,09
22	(4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,089	6	1,40
23	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,161 ^b	10 ^b	N. D.
24	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(5-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropiran[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal de trifluoroacetato	0,688	24	1,08

a. Los valores indicados de la CI₅₀ son la media geométrica de 2 - 7 determinaciones.
b. El valor de la CI₅₀ procede de una única determinación.
c. No determinado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la esteoquímica absoluta de Fórmula I



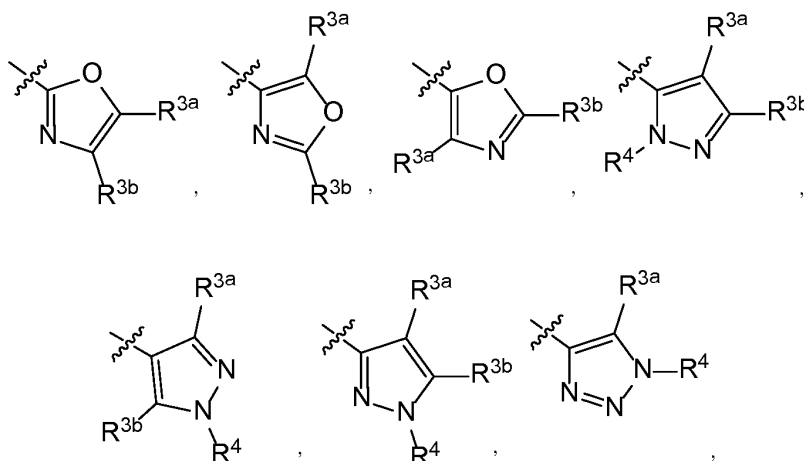
en el que

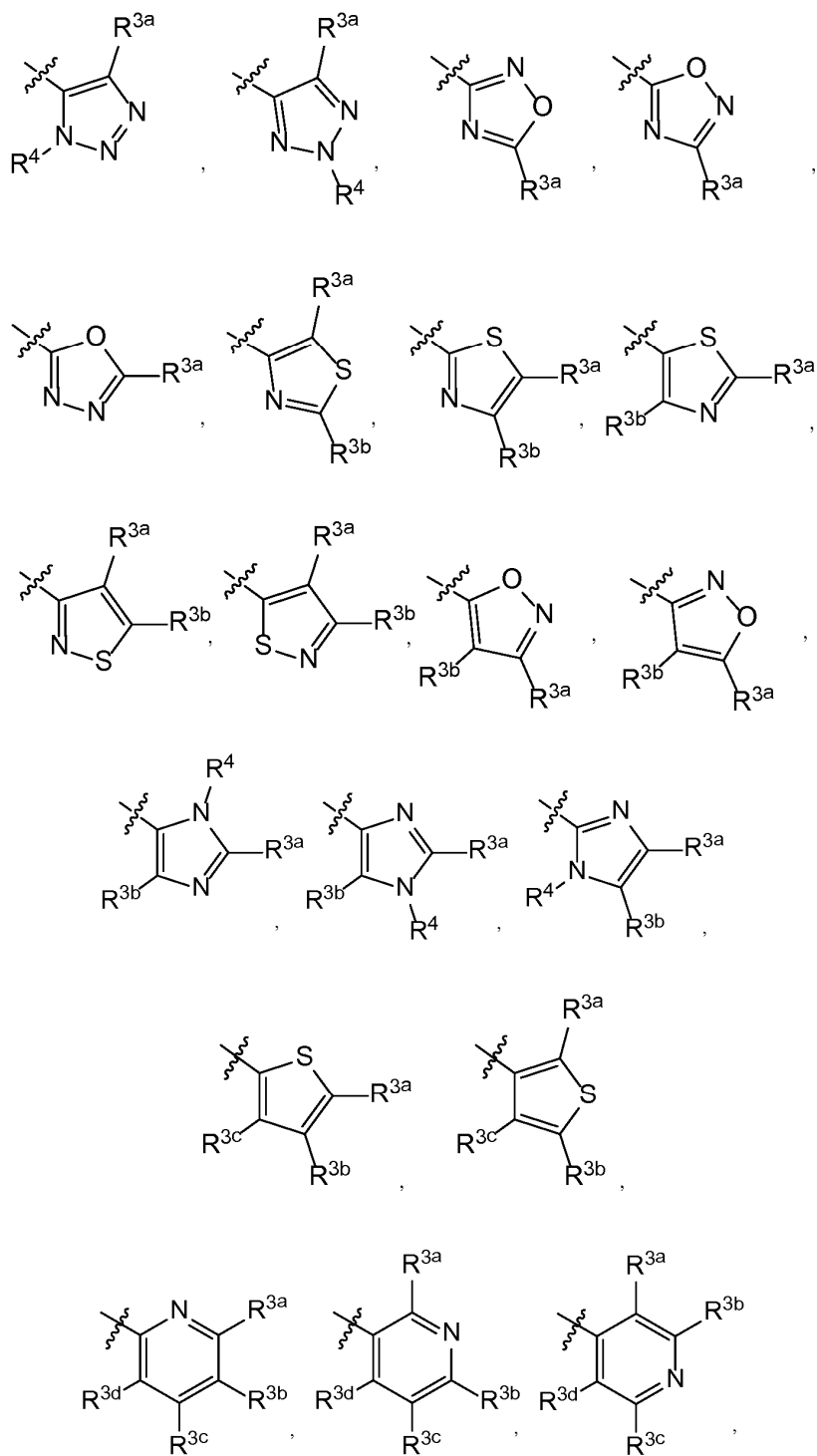
- 5 R¹ es hidrógeno o metilo, en el que dicho metilo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres flúor;
 R² es un heteroarilo de entre 5 y 6 miembros, que tiene entre uno y tres heteroátomos elegidos de entre N, O o S, en el que al menos uno de los heteroátomos es S o N y en el que dicho N está opcionalmente sustituido con R⁴; y en el que dicha fracción de heteroarilo está independientemente sustituida en cada posición de carbono disponible con R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} o R^{3d};
- 10 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆; -(CR^{5a}R^{5b})_m-cicloalquilo C₃₋₆ o -(CR^{5a}R^{5b})_m-heterocicloalquilo C₃₋₆; en los que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres flúor y en los que dichas fracciones de cicloalquilo y de heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidas con desde uno hasta tres flúor, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃;
- 15 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -(CR^{5a}R^{5b})_m-cicloalquilo C₃₋₆; en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor, -OCH₃ o -OCF₃;
- R^{5a} y R^{5b} son independientemente hidrógeno, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ o -OCH₃; y m es 0, 1 o 2;

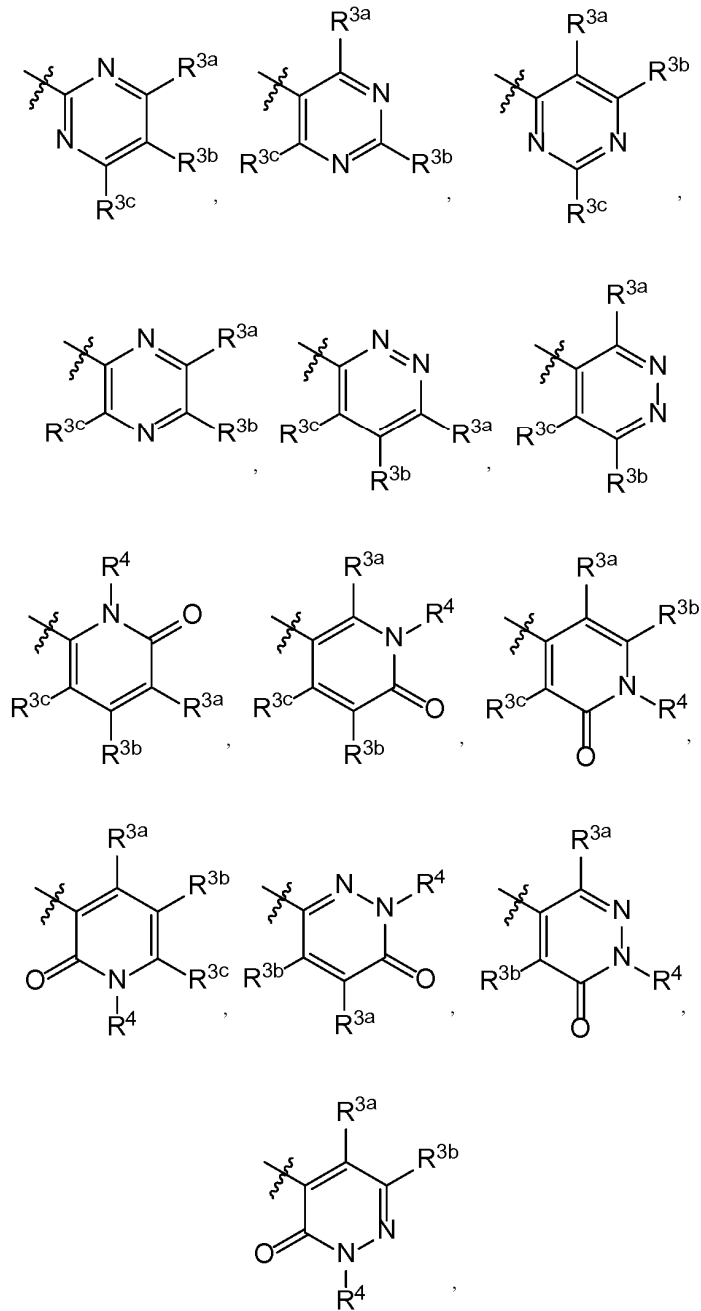
o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de los heteroátomos del grupo R² es N; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R² se selecciona entre el grupo que consiste en

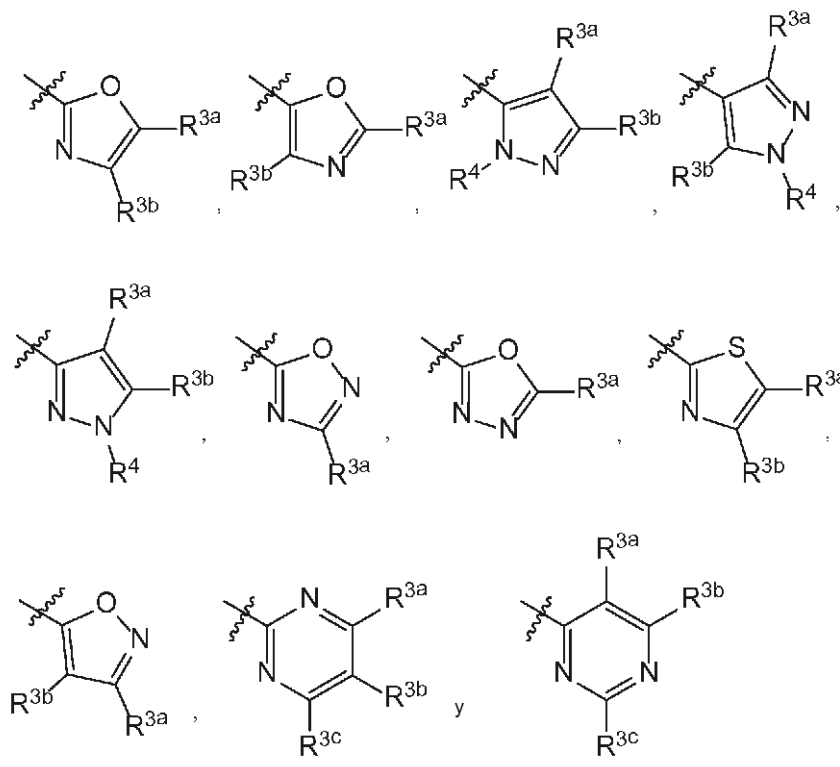






o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

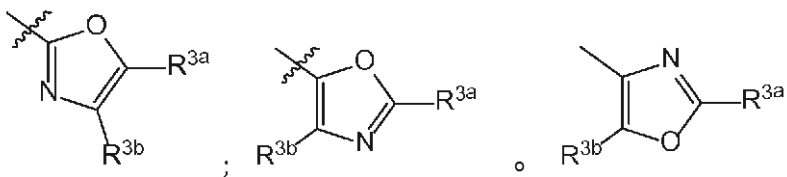
4. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3 en el que R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son independientemente hidrógeno, flúor, alquilo C_{1-6} o $-(CR^{5a}R^{5b})_m$ -cicloalquilo C_{3-6} , en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que m es 0; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en



y en las que R^{3a}, R^{3b} o R^{3c} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o -(CR^{5a}R^{5b})_m-cicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho alquilo o cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

5 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R⁴ es hidrógeno, metilo, isopropilo o ciclopropilo y m es 0; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

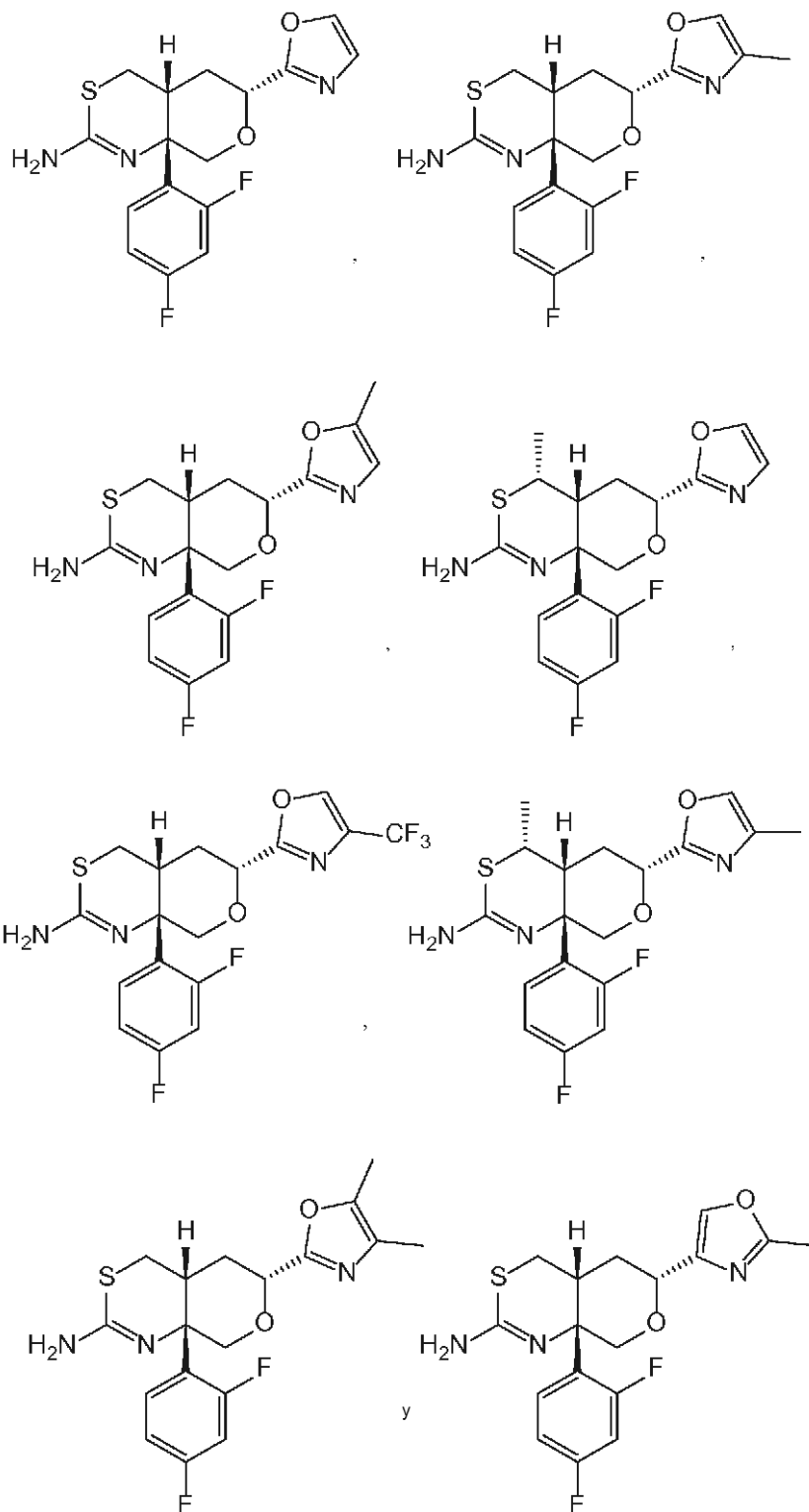
8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que R² es



10 R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o -(CR^{5a}R^{5b})_m-cicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

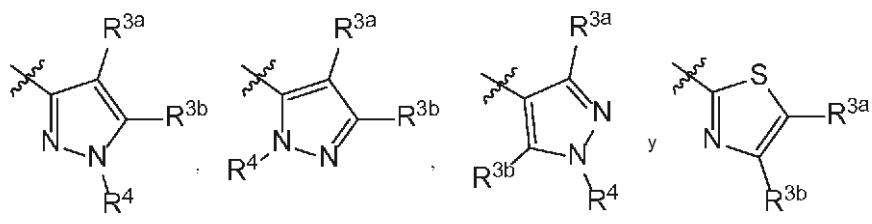
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^{3a} es independientemente hidrógeno o metilo y R^{3b} es independientemente hidrógeno o metilo; en el que dichas fracciones metilo están opcionalmente sustituidas con desde uno hasta tres flúor; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

15 10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto se selecciona entre



o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho tautómero o compuesto.

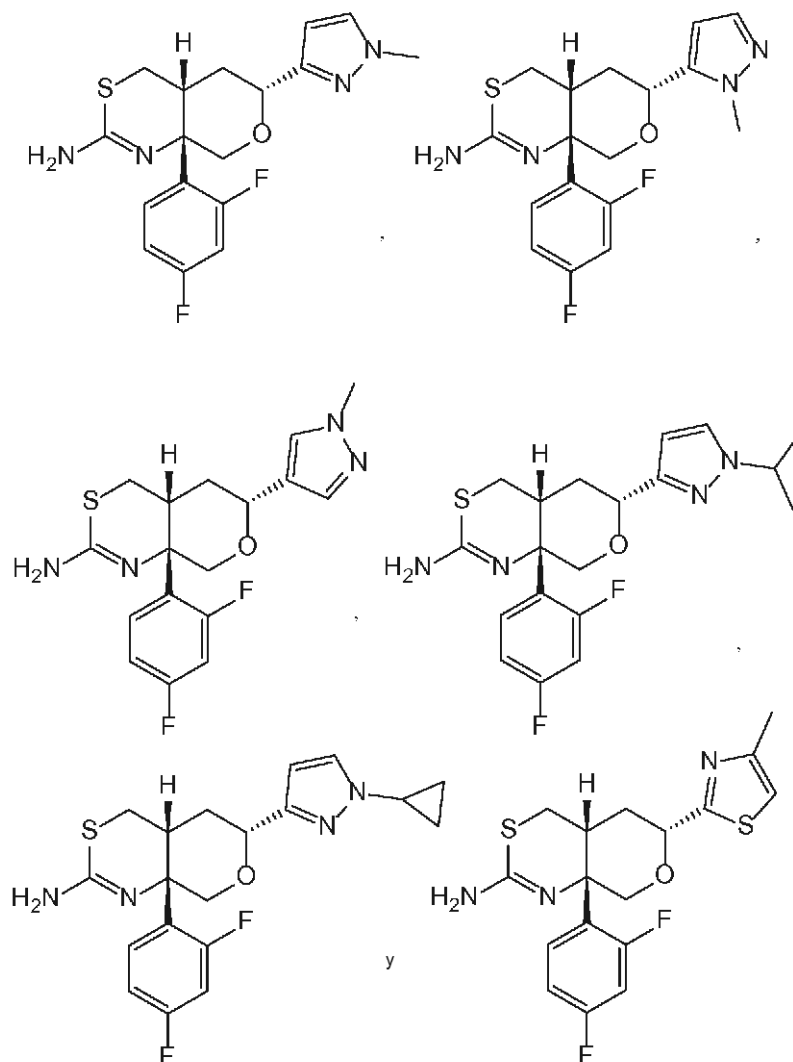
11. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R² se selecciona entre



5 R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o $-(CR^{5a}R^{5b})_m$ -cicloalquilo C_{3-6} , en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor; R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o $-(CR^{5a}R^{5b})_m$ -cicloalquilo C_{3-6} ; en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor; y en el que m es cero; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

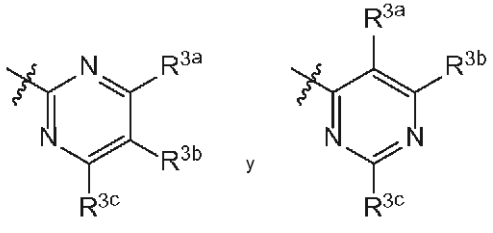
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y R^4 es hidrógeno, metilo, isopropilo o ciclopropilo; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

10 13. El compuesto de la reivindicación 12, seleccionado entre



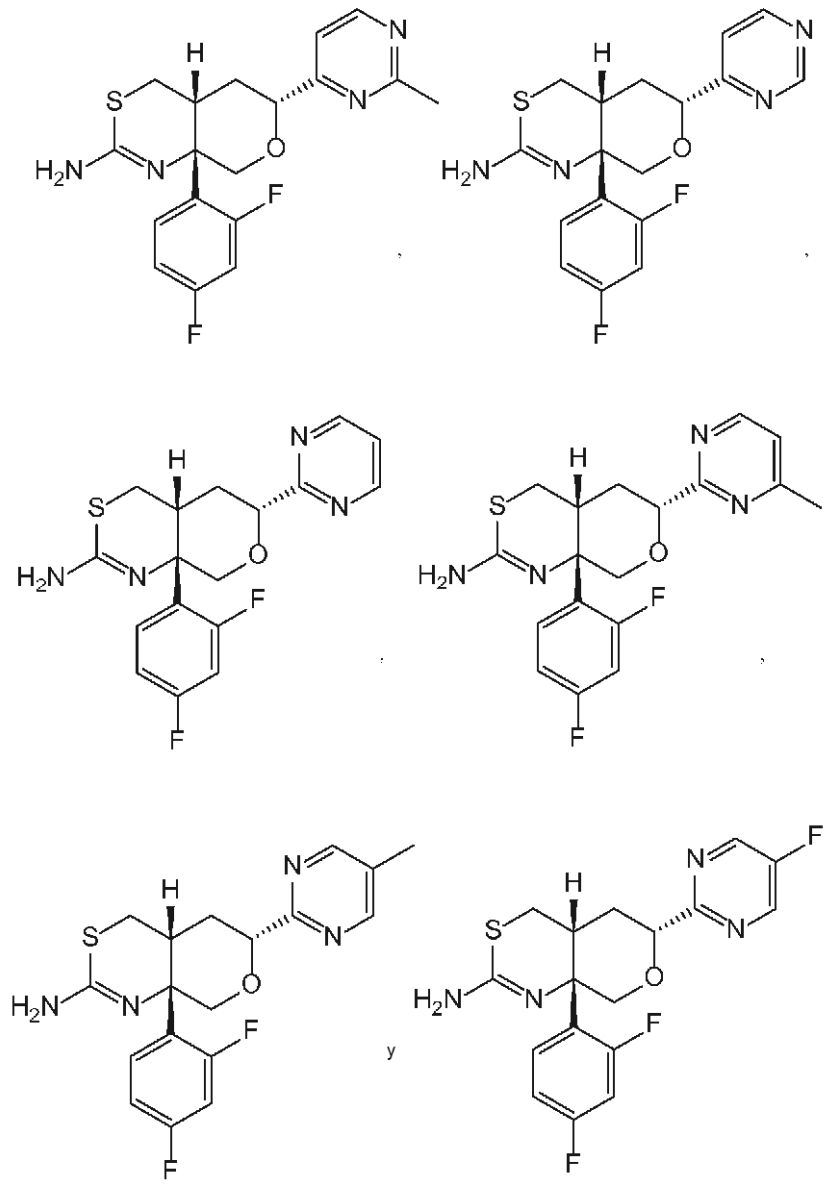
o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

14. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R² se selecciona entre



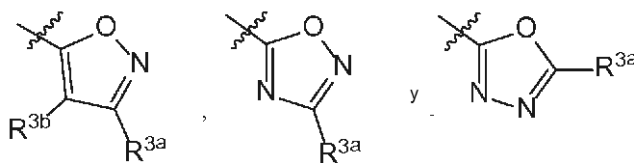
5 R^{3a}, R^{3b} y R^{3c} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

15. El compuesto de la reivindicación 14 seleccionado entre



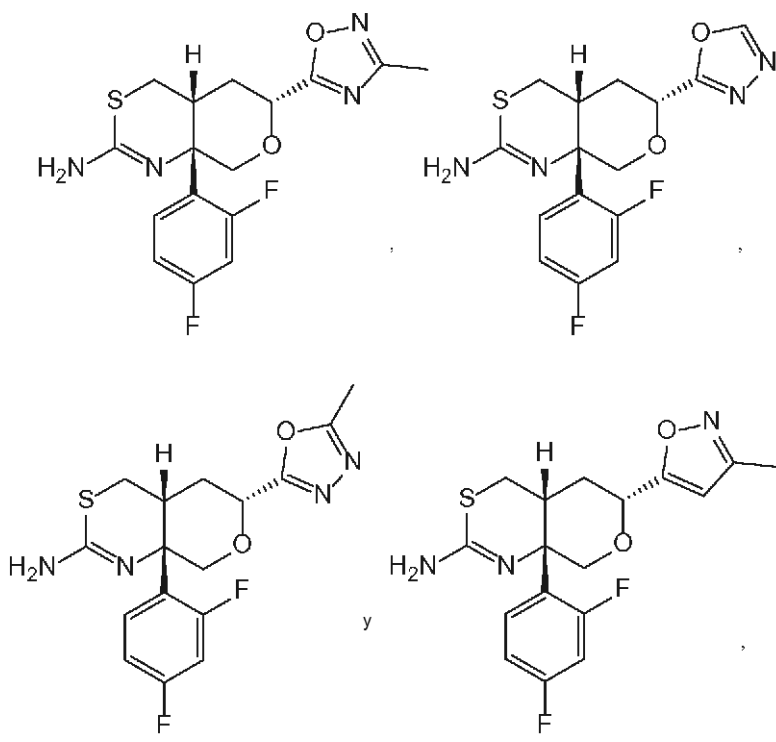
o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

16. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que R² se selecciona entre



5 en las que R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres flúor; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

17. El compuesto de la reivindicación 16 seleccionado entre



o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

10 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un vehículo, un diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de la diabetes.

15 20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19 en el que dicho uso es para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.