

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 565**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2012 PCT/IB2012/054198**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13030713**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12770239 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2751116**

54 Título: **Compuestos de hexahidropirano [3,4-D][1,3]tiazin-2-amina**

30 Prioridad:

31.08.2011 US 201161529367 P

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

15.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRODNEY, MICHAEL AARON;
BUTLER, CHRISTOPHER RYAN;
HELAL, CHRISTOPHER JOHN y
O'NEILL, BRIAN THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 605 565 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 de hexahidropirano [3,4-D][1,3]tiazin-2-amina

Campo de la invención

5 Las presentes invenciones se refieren a inhibidores de molécula pequeña de la enzima de escisión de la proteína precursora del amiloide (APP) en el sitio β 1 (BACE 1) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Esta invención se refiere a la inhibición en mamíferos, incluyendo a seres humanos, de la producción de péptidos A-beta que pueden contribuir a la formación de depósitos neurológicos de proteína amiloide. La presente invención se refiere también al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos en mamíferos, incluyendo a seres humanos. De modo más particular, esta invención se refiere a compuestos de tioamidina útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como la EA y el Síndrome de Down, relacionados con la producción de péptido A-beta.

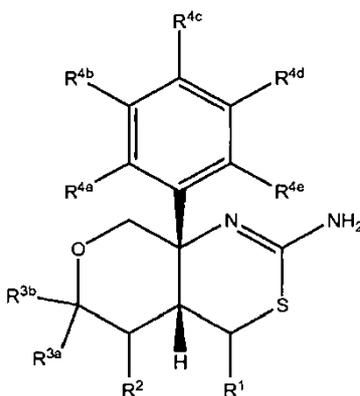
Antecedentes de la invención

15 La demencia es el resultado de una amplia variedad de procesos patológicos característicos. Los procesos patológicos más comunes que ocasionan la demencia son EA, angiopatía amiloide cerebral (CM) y 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 el deterioro de la memoria y la disfunción cognitiva. La EA afecta a casi la mitad de las personas de más de 85 años de edad, la porción de más rápido crecimiento de la población de los Estados Unidos. Como tal, se espera que el número de pacientes con EA en los Estados Unidos se incremente de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones en el año 2050

25 Los compuestos de aminodihidrotiazina o tioamidina se describen en el documento WO 201 0/038686 como inhibidores útiles de la enzima β -secretasa. Se describen también en dicho documento ciertos compuestos que son intermedios para los compuestos de aminodihidrotiazina. De manera sorprendente, los solicitantes determinaron que por lo menos algunos de estos intermedios son inhibidores de la BACE que penetran en el cerebro y como tales se esperaba que sean inhibidores y moduladores de la BACE para el tratamiento de la EA y de otros trastornos neurodegenerativos (véase Olsen et al., Ann. Rep. Med. Chem. 2007, 42:27-47). Otros compuestos similares que tienen actividad inhibitoria de la BACE1 también se describen en el documento WO 2011/071109. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. La invención se refiere también a compuestos novedosos de tioamidina y a su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la estructura de fórmula I:



I

35 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC_{3-6})$; en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ,
 R^2 es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC_{3-6})$; en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ,
 40 R^3a es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC_{3-6})$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC_{6-10})$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros)$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR^7$, -

$C(O)N(R^8)_2$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n-NHC(O)R^8$ o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n-N(R^8)_2$; en la que dichos restos alquilo, alqueno, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R^{10} ;

5 R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -cicloalquilo C_{3-5} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR^7$; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;

R^{4a} y R^{4e} son independientemente halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$ o $-OR^9$; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

10 R^{4b} y R^{4d} son independientemente fluoro, cloro, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$ o $-OR^{12}$; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R^{4c} es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$ o $-OR^{12}$; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es independientemente fluoro, $-CN$, alquilo C_{1-6} o OR^9 ;

15 R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -arilo C_{6-10} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros) o $-C(O)R^{11}$; en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;

20 R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -arilo C_{6-10} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alqueno C_{3-6} , opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

25 R^{10} es independientemente halógeno, $-OH$, $-CN$, alquilo C_{1-6} o $-OalquiloC_{1-6}$; en la que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

R^{11} es independientemente arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} o $-NR^{13a}R^{13b}$;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

30 R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;

m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2; y

t es 0 o 1;

35 con la condición de que:

(i) si uno de R^{4a} o R^{4e} es fluoro, mientras el otro sea hidrógeno, y R^1 , R^2 , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno y uno de R^{3a} o R^{3b} es hidrógeno, metilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2$ -fenilo o $-CH_2OH$, entonces el otro (R^{3a} o R^{3b}) no puede ser hidrógeno;

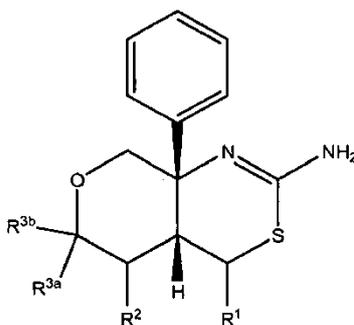
40 (ii) si uno de R^{4a} o R^{4e} es fluoro, mientras el otro sea hidrógeno, y R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno, y R^2 es fluoro, $-CH_3$ o $-OCH_3$, R^1 no puede ser hidrógeno; y

(iii) si uno de R^{4a} o R^{4e} es fluoro, mientras el otro sea hidrógeno, y si R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno, R^1 no puede ser metilo; y

(iv) si uno de R^{4a} o R^{4e} es $-OR^9$, en la que R^9 es $-CF_3$, mientras el otro sea hidrógeno, y si R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno, entonces al menos uno de R^1 , R^2 o R^{3a} , R^{3b} , no puede ser hidrógeno

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención está representada por compuestos de fórmula I-a

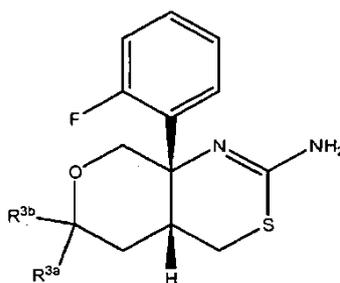


I-a

en la que

- R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}); en la que dichos restos alquilo, alquenilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ;
- R^2 es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}); en la que dichos restos alquilo, alquenilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ;
- 5 R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -OR⁷, $-C(O)N(R^8)_2$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -NHC(O)R⁸ o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -N(R⁸)₂; en la que dichos restos alquilo, alquenilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R^{10} ;
- 10 R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-5}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -OR⁷; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
- R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno, alquilo C_{1-6} ;
- R^6 es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_{1-6} o OR⁹;
- 15 R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_l$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_l$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_l$ -(arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_l$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o $-C(O)R^{11}$; en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
- R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_l$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_l$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_l$ -(arilo C_{6-10}) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_l$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- 20 R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{3-6} , opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- R^{10} es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} o -Oalquilo C_{1-6} ; en la que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- 25 R^{11} es independientemente arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} o -NR^{3a}R^{13b};
- R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;
- 30 m es 0, 1 o 2;
n es 1 o 2; y
t es 0 o 1;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención está representada por compuestos de fórmula (I-b)



I-b

en la que

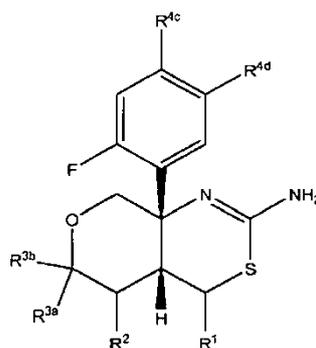
- 40 R^{3a} es metilo (sustituido con al menos un halógeno), alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -OR^{7a}, -CH₂-OR^{7b}, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_q$ -OR^{7c}, $-C(O)N(R^8)_2$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -NHC(O)R⁸ o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -N(R⁸)₂; en la que dichos restos alquilo, alquenilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar
- 45 opcionalmente sustituidos con uno a cinco R^{10} ;
- R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-5}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -OR⁷; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
- R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_{1-6} o OR^9 ;
 R^{7a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O); en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
 R^{7b} es alquilo C_{2-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -arilo C_{6-10} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_q$ - (arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O) R^{11} ; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
 R^{7c} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O) R^{11} ; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
 R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (arilo C_{6-10}) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
 R^9 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
 R^{10} es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} o -Oalquilo C_{1-6} ; en la que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
 R^{11} es independientemente arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} o -NR 13a R 13b ;
 R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
 R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;
m es 0, 1 o 2;
n es 1, 2 o 3;
q es 2 o 3; y
t es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones preferidas, R^{3a} es metilo (sustituido con uno a tres fluoros) o -CH $_2$ -OR 7b , en la que R^{7b} es alquilo C_{2-6} , -arilo C_{6-10} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O) R^{11} ; en la que dichos restos alquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y R^{3b} es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención está representada por compuestos de fórmula (I-c)



I-c

en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ - (cicloalquilo C_{3-6}); en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ;
 R^2 es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ - (cicloalquilo C_{3-6});
en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ;
 R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ - (cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ - (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ - (arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ - (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -OR 7 , -C(O)N(R^8) $_2$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -NHC(O) R^8 o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -N(R^8) $_2$; en la que dichos restos alquilo, alqueno, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y en la que los restos arilo o

heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R¹⁰;
 R^{3b} es hidrógeno, alquiloC₁₋₃, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₅), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;

5 R^{4c} es halógeno, alquiloC₁₋₆, -CN o -OR⁹; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R^{4d} es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -CN o -OR¹²; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

10 R⁶ es independientemente fluoro, -CN, alquiloC₁₋₆ o OR⁹;

R⁷ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₅), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O)R¹¹; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;

15 R⁸ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

20 R⁹ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o alquenoC₃₋₆, opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

R¹⁰ es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquiloC₁₋₆, -OalquiloC₁₋₆; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R¹¹ es independientemente ariloC₆₋₁₀, alquiloC₁₋₆ o -NR^{13a}R^{13b};

R¹² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

25 R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;

m es 0, 1 o 2;

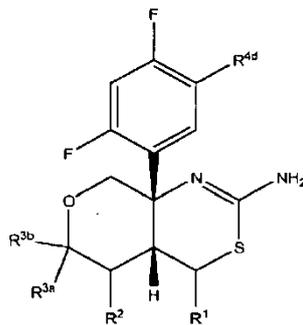
30 n es 1 o 2; y

t es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, R^{4c} es fluoro, cloro, metilo o -OR⁹, en la que R⁹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆. En otra realización, R^{4d} es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, R¹ y R² son independientemente hidrógeno o metilo; R^{3a} es hidrógeno, alquiloC₁₋₆; -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC₆₋₁₀) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷; en la que dicho resto alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres R¹⁰; y en la que el resto arilo puede independientemente estar opcionalmente sustituido con uno a cinco R¹⁰; R^{3b} es hidrógeno; y R^{4c} es cloro, fluoro, hidroxilo o metilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-d)



I-d

en la que

R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;

45 R² es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;

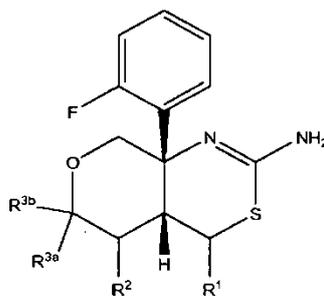
R^{3a} es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-NHC(O)R⁸ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-N(R⁸)₂; en la que dichos restos alquilo, alqueno, cicloalquilo

o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R¹⁰;
 R^{3b} es hidrógeno, alquiloC₁₋₃, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₅), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;
 R^{4d} es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -CN o -OR¹²; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
 R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno o alquiloC₁₋₆;
 R⁶ es independientemente fluoro, -CN, alquiloC₁₋₆ o OR⁹;
 R⁷ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O)R¹¹; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;
 R⁸ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
 R⁹ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o alquenoC₃₋₆, opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
 R¹⁰ es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquiloC₁₋₆, -O alquiloC₁₋₆; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
 R¹¹ es independientemente ariloC₆₋₁₀, alquiloC₁₋₆ o -NR^{13a}R^{13b};
 R¹² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
 R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 1 o 2; y
 t es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, R¹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ y en otra realización, R^{3a} es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-e)



I-e

en la que

R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;
 R² es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶; con la condición de que R¹ y R² no sean hidrógeno;
 R^{3a} es alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-NHC(O)R⁸ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-N(R⁸)₂; en la que dichos restos alquilo, alqueno, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R¹⁰;
 R^{3b} es hidrógeno, alquiloC₁₋₃, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₅), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros)

o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR^7$; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;

R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es fluoro, -CN, alquilo C_{1-6} o OR^9 ;

5 R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o $-C(O)R^{11}$; en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;

10 R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(arilo C_{6-10}) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alqueno C_{3-6} , opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

15 R^{10} es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} , -O alquilo C_{1-6} ; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R^{11} es independientemente arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} o $-NR^{13a}R^{13b}$;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

20 R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;

m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2; y

t es 0 o 1;

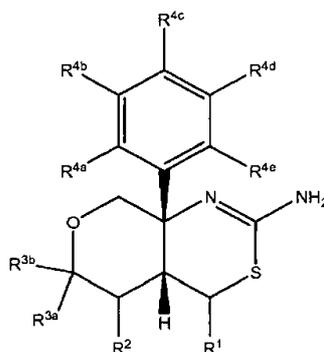
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización del compuesto de fórmula 1-e, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En realizaciones preferidas, la invención se refiere a:

30 (4aR,6R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4aR,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4aR,8aS)-8a-(2-fluoro-4-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4aR,8aS)-8a-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 4-[(4aR,8aS)-2-amino-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-3-fluorofenol;
 (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 35 [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol;
 (4aR,8aS)-8a-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4aR,8aS)-8a-(2,6-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4aR,8aS)-8a-(2-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-(fenoximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-[(piridin-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 40 (4aR,6R,8aS)-6-(etoximetil)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 benzoato de [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metilo;
 (4aR,6R,8aS)-6-(fluorometil)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; y
 45 (4aR,8aS)-8a-fenil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de un compuesto de fórmula (I)



I

en la que

- 5 R^1 y R^2 son independientemente halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueniolo C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}); en la que dichos restos alquilo, alqueniolo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueniolo C_{2-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -NHC(O)R⁸ o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -N(R⁸)₂; en la que dichos restos alquilo, alqueniolo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R^{10} ;
- 10 R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-5}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -OR⁷; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
- 15 R^{4a} es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CN o -OR⁹; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- 15 R^{4c} es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CN o -OR¹²; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- 15 R^{4b} y R^{4d} son independientemente fluoro, cloro, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CN, -NO₂ o -OR¹²; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- 20 R^{4e} es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CN o -OR⁹; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- 20 R^{5a} y R^{5b} son independientemente fluoro, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 20 R^6 es fluoro, -CN, alquilo C_{1-6} o OR⁹;
- 25 R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O)R¹⁰; en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- 25 R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(arilo C_{6-10}) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- 30 R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alqueniolo C_{3-6} , opcionalmente sustituido con uno a dos fluoros;
- 30 R^{10} es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} ; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- 35 R^{11} es independientemente arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} o -NR^{13a}R^{13b};
- 35 R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- 35 R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;
- 40 m es 0, 1 o 2;
- 40 n es 1 o 2; y
- 40 t es 0 o 1;

o una sal farmacéutica del mismo y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto preferido, la composición farmacéutica contiene el compuesto seleccionado de:

- 45 *rel*-(4aR,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6S,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-(metoximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,8aS)-8a-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6S,8aS)-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 50 (4aS,5S,8aS)-5-fluoro-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,8aS)-8a-[5-nitro-2-(trifluorometoxi)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-(metoximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 55 (4aS,5R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol;
- (4R,4aR,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; y
- [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol;

60 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto cualquiera de los compuestos precedentes de fórmula I y sus composiciones son útiles para inhibir la producción de proteína β -amiloide. En otra realización, los compuestos o composiciones son útiles para inhibir la enzima de escisión de la proteína precursora del amiloide β en el sitio β 1 (BACE 1). En una realización preferida, los compuestos o composiciones son útiles para tratar un trastorno neurodegenerativo. En una realización preferida, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.

En consecuencia, la invención se refiere también a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un paciente (preferentemente un ser humano) que padece una enfermedad en la cual está implicada la enzima β -secretasa, tal como la enfermedad de Alzheimer.

La invención se refiere también a un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de la actividad de la enzima BACE1. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de la enzima BACE2.

La invención se refiere también a un compuesto de la invención en el tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurológicos en los cuales está implicada la enzima β -secretasa (tales como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; lesión cerebral; ictus; enfermedades cerebrovasculares (incluida arteriosclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluidos amnesia, demencia senil, demencia asociada al VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, discinesia tardía, mioclonía, distonía, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad por VIH, síndrome de Gilies de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad que incluye temblores y deterioro cognitivo moderado); deficiencia mental (incluidos espasticidad, síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil); trastornos del sueño (incluidos hipersomnia, trastorno del sueño del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia y carencia de sueño) y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (incluidos trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, agorafobia y trastorno obsesivo-compulsivo) trastorno ficticio (incluido manía alucinatoria aguda); trastornos de control del impulso; (incluida ludopatía y trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluido trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manías, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, síndrome premenstrual (SPM), trastorno disfórico premenstrual (TDP) y depresión postparto); trastorno psicomotriz; trastornos psicóticos (incluidos esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante); dependencia de fármacos (incluidos dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de nicotina y síndrome de abstinencia de fármacos); trastornos alimenticios (incluidos anorexia, bulimia, trastorno de la conducta alimentaria (trastorno por atracón), hiperfagia, obesidad, trastornos alimenticios compulsivos y pagofagia); trastornos de disfunción sexual; incontinencia urinaria; trastornos por daño neuronal (incluidos daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, acúfenos, deterioro y pérdida auditiva y edema cerebral) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluido trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactivo, trastorno conductual y autismo). Los compuestos de fórmula I y el compuesto de fórmula I-a hasta 1-e también puede ser útiles para mejorar la memoria (tanto a corto 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 de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El técnico experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, que incluyen aquellos descritos en DMS-IV-TR y que la terminología y sistemas de clasificación evolucionan con el progreso médico científico.

Los procedimientos preferidos son para tratar un trastorno neurológico (tal como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; Niemann-Pick tipo C; lesión cerebral; ictus; enfermedad cerebrovascular; trastorno cognitivo; trastorno del sueño) o un trastorno psiquiátrico (tales como ansiedad; trastorno ficticio; trastornos del control del impulso; trastornos del estado de ánimo; trastorno psicomotriz, trastorno psicótico; dependencia de fármacos; trastorno alimenticio; y trastorno psiquiátrico pediátrico).

Asimismo en el presente documento se proporcionan composiciones que contienen una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere al uso de una combinación de un compuesto inhibidor de la BACE como se proporciona en el compuesto de fórmula I y I-a hasta 1-e y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

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 por eliminación de un hidrógeno); en una realización de uno a doce

átomos de carbono; en otra realización, de uno a diez átomos de carbono; en otra realización, de uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluidos *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluidos *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo y hexilo.

5 “Alquenilo” se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono, que incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Preferentemente, es un alquenilo de tamaño medio que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión “alquenilo_{C₂₋₆}” representa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, aunque no se limitan a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo
10 (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo; opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes adecuados como se definieron con anterioridad tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₆), aril(C₆-C₁₀)oxi, trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo(C₁-C₆). Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alquenilo_{C₂₋₆}, los compuestos pueden existir como la forma pura E (entgegen), la forma pura Z (zusammen), o cualquier mezcla de las mismas.

15 “Alquilideno” se refiere a un grupo divalente formado a partir de un alcano por eliminación de dos átomos de hidrógeno a partir el mismo átomo de carbono, las valencias libres de los cuales son parte de un enlace doble.

“Alquinilo” se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono, que incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos que tienen por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Preferentemente, es un alquinilo inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el
20 presente documento, el término “alquinilo_{C₂₋₆}” es usado en el presente documento para representar un radical alquinilo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada como se definió con anterioridad que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un enlace triple.

El término “arilo” se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis hasta dieciocho átomos de carbono. Como un ejemplo, el sustituyente arilo
25 puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término “arilo” puede referirse también a sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno. El término “arilo” incluye también sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antraceno que están condensados con un anillo carbocíclico C₄-C₁₀, tal como un anillo carbocíclico C₅ o C₆, o con un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo arilo condensado como un sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando dicho grupo arilo condensado está sustituido
30 con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, están unidos cada uno a un carbono aromático del grupo arilo condensado. El anillo carbocíclico C₄-C₁₀ condensado o el heterocíclico de 4 a 10 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁-C₆ alquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀ o =O. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo, indenilo, isoindenilo, indanilo, antraceno, fenantrenilo, benzonaftenilo, y fluorenilo.

35 El término “cicloalquilo” se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido por eliminación de un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene tres hasta diez átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “cicloalquilo” incluye también sustituyentes que están condensados con un anillo aromático C₆-C₁₀ o con un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo cicloalquilo condensado
40 como un sustituyente está unido a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando dicho grupo cicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, están cada uno unidos a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. El anillo aromático C₆-C₁₀ condensado o el anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆ alquilo, cicloalquilo C₃-C₁₀ o =O.
45

El término “cicloalquilo” incluye carbociclos saturados mono-, bi- y tricíclicos, así como carbociclos de anillo en puente y condensados, así como sistemas de anillo espiro-condensado. Ejemplos de sistemas de anillo condensado incluyen biciclodecanilo y decalinilo.

En ciertos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (es decir, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, etc.) está indicado por el prefijo “C_x-C_y” o “C_{x-y}”, en la que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Por tanto, como ejemplo, “alquilo C₁-C₆” o “alquilo C₁₋₆” se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrándolo de manera adicional, cicloalquilo C₃-C₆ se refiere a un cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono.
50

En ciertos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) está indicado por el prefijo “de x a y miembros”, en el que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos que forman la porción cíclica del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, “heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros” se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.
55

El término “hidrógeno” se refiere a sustituyente hidrógeno y puede ser representado como -H.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a -OH. Cuando se usa en combinación con otro(s) término(s), el prefijo “hidroxi” indica que el sustituyente al cual se une el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que llevan un carbono con uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

El término “hidroxialquilo” se refiere a un alquilo que está sustituido con por lo menos un sustituyente hidroxi. Ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor (el cual puede ser representado como -F), cloro (el cual puede ser representado como -Cl), bromo (el cual puede estar indicado como -Br), o yodo (el cual puede estar representado como -I).

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un sustituyente obtenido por eliminación de un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene un total de 3 a 14 átomos de anillo, en el que por lo menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose los átomos de anillo restantes de manera independiente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heterocicloalquilo puede comprender de manera alternativa 2 o 3 anillos condensados entre sí, en los que por lo menos un anillo contiene un heteroátomo como un átomo de anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno, o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo de anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser el por lo menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono de anillo, en donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el por lo menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del por lo menos un heteroátomo. De modo similar, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al por lo menos un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el por lo menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del por lo menos un heteroátomo.

El término “heterocicloalquilo” incluye también sustituyentes que están condensados con un anillo aromático C₆-C₁₀ o con un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene tal grupo heterocicloalquilo condensado como un sustituyente se une a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando tal grupo heterocicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, están cada uno unidos a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. El anillo aromático C₆-C₁₀ condensado o anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₆ o =O,

El término “heteroarilo” se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de anillo en la cual por lo menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos de anillo restantes de manera independiente a partir del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo individual o 2 o 3 anillos condensados. Ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6-miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5-miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; y anillos condensados de 6/6-miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo de anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el por lo menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el por lo menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del por lo menos un heteroátomo. De modo similar, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unidos a por lo menos un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que dicho por lo menos un heteroátomo o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo diferente del por lo menos un heteroátomo. El término “heteroarilo” incluye también piridil *N*-óxidos y grupos que contienen un anillo piridina *N*-óxido.

Ejemplos de heteroarilos de anillo individual y heterocicloalquilos 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), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatiolanilo, 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 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-

oxazinilo, 1,2,6-oxazinilo, o 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 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azeperinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

5 Ejemplos de heteroarilos de 2 anillos condensados incluyen, indolizínico, piridinilo, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizínico, purínico, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-*b*]-piridinilo, pirido[3,2-*b*]-piridinilo, o pirido[4,3-*b*]-piridinilo) y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indolenínico, isoindazolilo, benzazínico, ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzodiazínico, benzopiránico, benzotiopiránico, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzisoxazinilo y tetrahidroisoquinolínico.

10 Ejemplos de heteroarilos de 3 anillos condensados o heterocicloalquilos incluyen 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolínico, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-*hj*]indolilo, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1] benzacepinilo y dibenzofuranilo.

15 Otros ejemplos de heteroarilos de anillo condensado incluyen heteroarilos benzo-condensados tales como indolilo, isoindolilo, indolenínico, isoindazolilo, benzazínico (incluyendo quinolínico o isoquinolínico), ftalazínico, quinoxalínico, quinazolinilo, benzodiazínico (incluyendo cinolínico o quinazolinilo).

20 El término "heteroarilo" incluye también sustituyentes que están condensados con un anillo carbocíclico C₄-C₁₀, tal como un anillo carbocíclico C₅ o C₆, o a un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo heteroarilo condensado como un sustituyente está unido a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando dicho grupo heteroarilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, están cada uno unidos a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. El anillo carbocíclico C₄-C₁₀ condensado o anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o =O,

25 Ejemplos adicionales de heteroarilos y heterocicloalquilos incluyen: 3-1*H*-benzimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-benzimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiránico, 3-tetrahidropiránico, 4-tetrahidropiránico, [1,3]-dioxalano, [1,3]-ditiolano, [1,3]-dioxano, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazínico, 2-piperazínico, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo *N* sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzo[1,3]dioxina, benzo[1,4]dioxina, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolano, 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridina, benzotianilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiránico, dihidropiránico, tetrahidrotiopiránico, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazínico, azetidínico, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínico, diazepínico, tiazepínico, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolínico, 3-pirrolínico, indolínico, 2*H*-piránico, 4*H*-piránico, dioxano, 1,3-dioxolano, pirazolinilo, dítiano, ditiolano, dihidropiránico, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolínico, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 3-*H*-indolilo, quinolizínico, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolínico, isoquinolínico, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolínico, indazolilo, indolizínico, ftalazínico, piridazínico, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purínico, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazánico, benzofurazánico, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalínico, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivados de los grupos anteriormente mencionados, pueden estar unidos al C o unidos al N cuando eso sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado del pirrol puede ser pirrol-1-il (unido a N) o pirrol-3-il (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-ilo (unido a N) o imidazol-2-ilo (unido a C).

45 Si los sustituyentes se describen como "seleccionados de manera independiente" a partir de un grupo, cada caso de un sustituyente se selecciona independientemente del otro. Por lo tanto cada sustituyente puede ser idéntico a o diferente del otro sustituyente(s).

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "fórmula I", y el compuesto de fórmula I, I-a hasta I-e pueden ser referidos en lo sucesivo como un "compuesto(s) de la invención". Dichas expresiones también están definidas de modo que incluyen todas las formas del compuesto de fórmula I, el compuesto de fórmula I-a hasta I-e incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no-cristalinas, isómeros y polimorfos. Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente enlazados, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está unido de manera débil, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y desecación. En tales casos, la falta de estequiométrica será la norma.

55 Los compuestos de la invención pueden existir como clatratos u otros complejos. Incluidos dentro del alcance de la invención se encuentran complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en donde, al contrario que los solvatos mencionados con anterioridad, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Se incluyen también complejos de los compuestos de la invención que

contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no-ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64, (8), 1269-1288, Haleblan (agosto de 1975).

5 Los compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden ser ilustrados en el presente documento utilizando una línea continua (—), una

cuña continua (▬), o una cuña de rayas (▨).

10 El uso de una línea continua para ilustrar enlaces con átomos de carbono asimétricos es para indicar que todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etcétera) en ese átomo de carbono están incluidos. El uso de una cuña sólida o de rayas para ilustrar enlaces con átomos de carbono asimétricos indica

15 que sólo el estereoisómero mostrado está destinado a ser incluido. 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 que muestra enlaces con átomos de carbono asimétricos está destinado a indicar que todos los posibles estereoisómeros están incluidos. Por ejemplo, a menos de 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

20 mismos. El uso de una línea sólida para mostrar enlaces con uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de fórmula I y el uso de una cuña sólida o de rayas para mostrar enlaces con otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto es para indicar que está presente una mezcla de diastereómeros.

25 Los estereoisómeros de fórmula I incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros de conformación, y tautómeros de los compuestos de la invención, que incluyen compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo; y mezclas de los

30 mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos). Se incluyen también sales de adición de ácido o de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

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

40 La presente invención comprende las formas tautoméricas de compuestos de la invención. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede presentarse isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Este puede tomar la forma de tautomerismo de protón en compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o el llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un compuesto sencillo puede exhibir más de un tipo de

45 isomerismo. Las diversas relaciones entre los tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los diversos sustituyentes en la molécula así como de la técnica de cristalización particular usada para aislar un compuesto.

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

55 Cuando una sal está destinada a ser administrada a un paciente (en oposición a, por ejemplo, ser utilizada en un contexto in vitro), preferentemente la sal es farmacéuticamente aceptable. La expresión "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 adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son de particular utilidad como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa con relación al compuesto original. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales comprendidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención las cuales son preparadas de manera general al hacer reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

60 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen, cuando es posible, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como acético, benzensulfónico, benzoico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen por lo general, por ejemplo, clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos.

Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato,

fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metansulfonato, etansulfonato, benzensulfonato, pantotenato, toluensulfonato, 2-hidroxietansulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanpropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, y undecanoato.

Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos apropiados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de base se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, que incluyen sales de aluminio, arginina, benzatrina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas se pueden elaborar a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina. Los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden ser cuaternizados con agentes tales como alquilo inferior (C_1 - C_6), haluros (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquil sulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo) y haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo).

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

Ciertos derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, pueden, cuando son administrados al cuerpo, ser convertidos en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados son referidos como "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design" Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos pueden, por ejemplo, ser producidos mediante la sustitución de funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de cualquiera de las fórmulas I con ciertos restos conocidos por aquellos expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, los cuales son idénticos a aquellos citados en la fórmula I, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente a la masa atómica o número atómico que se observa habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y 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 sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro de la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como 3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármaco y/o tejido de sustrato. Los isótopos tritados, es decir, 3H y carbono-14, es decir C^{14} , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, 2H , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o unos menores requisitos de dosificación y, por tanto, se pueden preferir en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I de la presente invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones mostrados a continuación, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo marcado de manera no-isotópica.

Descripción detallada de la invención

Generalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad efectiva para tratar una afección como se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran a través de cualquier ruta adecuada en la forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis efectiva para el tratamiento previsto. Las dosis terapéuticamente efectivas de los compuestos requeridas para tratar el progreso de la afección médica son fácilmente determinadas por alguien con experiencia en la técnica utilizando enfoques preclínicos y clínicos familiares para las técnicas médicas.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, significa aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar como se ha definido inmediatamente antes "tratamiento". El término "tratar" incluye también el tratamiento auxiliar y neo-auxiliar de un paciente.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

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

10 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse de manera tópica a la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por medio de inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse de modo directo al ojo o al oído.

15 La pauta posológica de los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una variedad de factores, que incluyen el tipo, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración y la actividad del compuesto particular empleado. Por tanto, la pauta posológica puede variar ampliamente. Los niveles de dosis del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. En una
20 realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrado en dosis individuales o divididas) es generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (por ejemplo, mg del compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosis es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosis es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones de dosis unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de los mismos
25 para conformar la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto será repetida una pluralidad de veces en un día (generalmente no más de 4 veces). Generalmente, se pueden usar múltiples dosis por día para incrementar la dosis diaria total, si se desea.

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

35 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y abarcan mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son los sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa 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 citadas en el presente documento.

40 Para el tratamiento de las afecciones antes referidas, el compuesto de la invención puede administrarse como un compuesto per se. De manera alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con relación al compuesto original.

45 En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y puede ser formulado con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, el cual puede contener de 0,05 % a 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención puede estar acoplado con polímeros adecuados con vehículos de fármaco diana. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

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

55 La administración oral de una forma de dosificación sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada una cantidad predeterminada de por lo menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede estar en una forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de fórmula I se combinan generalmente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes o se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede estar en una forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones pueden comprender también agentes auxiliares, tales como humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales, e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes, humectantes y/o de suspensión.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación tópica. "Administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como a través parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica incluyen también, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que mejora la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención son administrados por medio de un dispositivo transdérmico, la administración se logrará utilizando un parche ya sea del tipo de depósito o de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones frecuentes para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para uso externo, gases, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar mejoradores de la penetración; véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (Octubre de 1999).

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos en las que el compuesto de la presente invención está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado. Una formulación común adecuada para administración ocular o aural puede estar en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, con pH ajustado, estéril. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) e implantes no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentillas y sistemas en partícula o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Junto con el conservante, tal como cloruro de benzalconio, se puede incorporar un polímero tal como ácido poliácrico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano. Dichas formulaciones pueden ser proporcionadas también a través de iontoforesis.

Para la administración intranasal o administración mediante inhalación, los compuestos activos de la invención son suministrados de manera conveniente en la forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización por bombeo que es comprimido o bombeado por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal son administradas generalmente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una combinación seca con lactosa, o como una partícula de componente mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que utiliza elementos electrohidrodinámicos para producir una niebla fina), o 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 uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, aunque se pueden usar varias alternativas según resulte apropiado.

Se pueden emplear también otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualesquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como procedimientos de administración y formulación efectivos. Las consideraciones anteriores con respecto a procedimientos de formulaciones y administración efectivos son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se describe, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias afecciones o estados patológicos. El o los compuestos de la presente invención y otro u otros agentes terapéuticos puede(n) ser administrado(s) de manera simultánea (ya sea en la misma forma de

dosificación o en formas de dosificación separadas) o de modo secuencial.

Se pueden administrar dos o más compuestos de manera simultánea, concurrente o secuencial. De modo adicional, la administración simultánea se puede llevar a cabo mediante mezclado de los compuestos antes de la administración o mediante la administración de los compuestos en el mismo punto temporal aunque en diferentes sitios anatómicos o utilizando diferentes vías de administración.

Las frases “administración concurrente”, “co-administración”, “administración simultánea” y “administrado simultáneamente” significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de la BACE como se proporciona en la fórmula I y el compuesto de fórmula I-a hasta 1-e y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, pueden administrarse entonces de manera secuencial o simultánea, en formas de dosificación separadas o combinadas en una forma de dosificación individual. En consecuencia, la presente invención incluye también 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 vehículo, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se pueden seleccionar varios agentes farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de fórmula I y el compuesto de fórmula I-a hasta 1-e, dependiendo de la enfermedad, trastorno o afección que se va a tratar. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden ser utilizados en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen:

(i) inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezilo (ARICEPT®, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM®), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTINON), ambenonio (MYTELASE®), demecario, DEBIO® (conocido también como ZT-1; DEBIOPHARM®), rivastigmina (EXELON®), ladostigil, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE®, REMINILO®, NIVALIN®), tacrina (COGNEX®), tolserina, maleato de velnacrina, memoquin, huperzina A (HUP-A; Neuro-Hitech), fenserina, edrofonio (ENLON®, TENSILON®), y INM-176;

(ii) amiloide- β (o fragmentos del mismo), tales como conjugado $A\beta_{1-15}$ con el epítipo de unión a pan HLA DR (PADRE®), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1 792, Affitope AD-01, CAD106, y V-950;

(iii) anticuerpos anti-amiloide- β (o fragmentos de los mismos), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (conocido también como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenoso (GAMMAGARD®), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, y aquellos desvelados en las Publicaciones de Patente Internacional Números W004/032868, W005/02561 6, W006/036291, W006/069081, 5 W006/118959, en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Números US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/001 9328, en las Publicaciones de Patente Europea Números EP0994728 y 1257584 y en la Patente de los Estados Unidos N.º 5.750.349;

(iv) agentes de reducción o de inhibición amiloide (incluidos aquellos que reducen la producción, acumulación y fibrilización amiloide) tales como dimebon, davunetida, eprodinato, leuprolida, SK-PC-B70M, celecoxib, lovastatina, anapso, oxiracetam, pramiracetam, vareniclina, nicergolina, colostrina, bisnorcimserina (conocida también como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (conocido también como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSALID®, FROBEN®) y su enantiómero *R* tarenflurbilo (FLURIZAN®), nitroflurbiprofeno, fenopropeno (FENOPRON, NALFON®), ibuprofeno (ADVIL®, MOTRIN®, NUROFEN®), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sódico (MECLOMEN®), indometacina (INDOCIN®), diclofenaco sódico (VOLTAREN®), diclofenaco de potasio, sulindac (CLINORIL®), sulindac sulfuro, diflunisal (DOLOBID®), naproxeno (NAPROSYN®), naproxeno sódico (ANAPROX®, ALEVE®), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY4501 39 (Lilly), enzima de degradación de insulina (conocida también como insuliasina), el extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN®, TEBONIN®), tramiprosato (CEREBRIL®, ALZHEMED®), eprodinato (FIBRILLEX®, KIACTA®), compuesto W (ácido (3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzoico), NGX-96992, nepriliasina (conocida también como endopeptidasa neutra (NEP)), esciloinositol (conocido también como escilitol), atorvastatina (LIPITOR®), simvastatina (ZOCOR®), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoren, inhibidores de la BACE tales como ASP-1702, SCH-745966, JNJ-71 5754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 y TTP-854; moduladores de gamma secretasa tales como ELND-007; e inhibidores de RAGE (receptor para sub-productos de glicación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos N.º 7.285.293, incluido PTI-777;

(v) agonistas del receptor alfa-adrenérgico, tales como guanfacina (INTUNIV, TENEX), clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINE), metilodopa (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenilefrina (conocida también como neosinefrina), metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofexidina, xilazina, modafinilo (PROVIGIL), adrafinilo y armodafinilo (NUVIGIL);

(vi) agentes bloqueadores del receptor beta-adrenérgico (beta bloqueadores), tales como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propanolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALAX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORGARD), tartrato de metoprolol (LOPRESSOR), succinato de metoprolol (TOPROL-XL), atenolol (TENORMIN), butoxamina y SR 59230A (Sanofi);

- (vii) anticolinérgicos, tales como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benzotropina (COGENTIN), trihexifenidil (ARTANE), difenhidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), pentienato bromuro, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL) y glicopirrolato (ROBINUL);
- (viii) anticonvulsivos, tales como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL), fenitoina sódica (PHENYTEK), fosfenitoina (CEREBYX, PRODILANTIN), divalproex sódico (DEPAKOTE), gabapentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topiramato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato sódico (DEPACON), 1-bencil-5-bromouracilo, progabida, beclamida, zonisamida (TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, retigabina, talampanel, y primidona (MYSOLINE);
- (ix) antipsicóticos, tales como lurasidona (LATUDA, conocida también como SM-13496; Dainippon Sumitomo), aripiprazol (ABILIFY), clorpromazina (THORAZINE), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, clorhidrato de flufenazina, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), loxapina (LOXITANE), molindona (MOBAN), perfenazina, tioridazina, tiotixina, trifluoperazina (STELAZINE), ramelteon, clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidona (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON), blonanserina (LONASEN) y ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);
- (x) bloqueadores del canal de calcio tales como lomerizina, ziconotida, nilvadipino (ESCOR, NIVADIL), dilerdipino, amlodipino (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipino (PLENDIL), nicardipino (CARDENE), nifedipino (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 y su compuesto original nimodipino (NIMOTOP), nisoldipino (SULAR), nitrendipino, lacidipino (LACIPIL, MOTENS), lercanidipino (ZANIDIP), lifarizino, diltiazem (CARDIZEM), verapamilo (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) y enecadin;
- (xi) inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT), tales como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), y tropolona;
- (xii) estimulantes del sistema nervioso central, tales como atomoxetina, reboxetina, yohimbina, cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (conocido también como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), clorhidrato de metilfenidato (RITALIN), dexmetilofenidato (FOCALIN), anfetamina (sola o en combinación con otros estimulantes del SNC, por ejemplo, ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina, y sulfato de dextroanfetamina)), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXYN), lisdexanfetamina (VYVANSE), y benzoanfetamina (DIDREX);
- (xiii) corticosteroides, tales como prednisona (STERAPRED, DELTASONE), prednisolona (PRELONE), acetato de prednisolona (OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), fosfato sódico de prednisolona (ORAPRED ODT), metilprednisolona (MEDROL); acetato de metilprednisolona (DEPO-MEDROL) y succinato sódico de metilprednisolona (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);
- (xiv) agonistas del receptor de dopamina, tales como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), tergurida pergolida (PERMAX), piribedil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), cariprazina, pardoprunox y sarizotan;
- (xv) antagonistas del receptor de dopamina, tales como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, risperidona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINE), 7-hidroxiamoxapina, droperidol (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), domperidona (MOTILIUM), L-741742, L-745870, racloprida, SB-27701 1A, SCH-23390, ecopipam, SKF-83566, y metoclopramida (REGLAN);
- (xvi) inhibidores de la recaptación de dopamina, tales como bupropion, safinamida, maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (conocida también como GBR-12909) y su éster de decanoato DBL-583, y amineptina;
- (xvii) agonistas del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA), tales como baclofeno (LIORESAL, KEMSTRO), ciclofeno, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE), y clometiazol;
- (xviii) antagonistas de la histamina 3 (H3) tales como ciproxifan, tiprolisant, S-38093, irdabisant, pitolisant, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, trans-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il-metil)fenil]ciclobutancarboxamida (PF-3654746) y aquellos descritos en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Números US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 y US2008-0176925; Publicaciones de Patente Internacional Números W02006/136924, W02007/063385, W02007/069053, W02007/088450, W02007/099423, W02007/105053, W02007/138431 y W02007/088462; y Patente de los Estados Unidos N.º 7.115.600);
- (xix) inmunomoduladores tales como acetato de glatiramer (conocido también como copolímero-1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido básico de proteína de mielina sintética), fumarato de dimetilo, fingolimod (conocido también como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (conocido también como ABR-21 5062 y SAIK-MS), ABT-874 (anticuerpo anti-IL-12 humano; Abbott), rituximab (RITUXAN), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX), y natalizumab (TYSABRI);
- (xx) inmunosupresores tales como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), micofenolato de mofetilo (CELLCEPT), micofenolato sódico (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURI-NETHOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucilo (LEUKERAN), cladribina

- (LEUSTATIN, MYLINAX), alfa-fetoproteína, etanercept (ENBREL), y 4-(benciloxi)-5-[(5-undecil-2*H*-pirrol-2-iliden)metil]-1*H*,1'*H*-2,2'-bipirrol (conocido también como PNU-156804);
- (xxi) interferones, que incluyen interferón beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferón beta-1b (BETASERON, BETAFERON);
- 5 (xxii) levodopa (o su éster de metilo o etilo), sola o en combinación con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina o m-hidroxibencilhidrazina);
- (xxiii) antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodil, cetamina (KETALAR), delucemina,
- 10 dexanabinol, dexefaroxan, dextrometorfano, dextrorfano, traxoprodil, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), LY-233536 y LY-235959 (ambos de Lilly), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (conocida también como MK-801), EAB-318 (Wyeth), ibogaina, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESTAT), gavestinel, y remacimida;
- 15 (xxiv) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (l-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetiloselegilina, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (conocida también como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);
- (xxv) agonistas de receptor muscarínico (en particular subtipo M1), tales como cevimelina, levetiracetam, cloruro de betanecol (DUVOID, URECHOLINE), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), yoduro de furtretonio (FURAMON, FURANOL), benzensulfonato de furtretonio, *p*-toluenesulfonato de furtretonio, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals) y carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);
- 25 (xxvi) fármacos neuroprotectores tales como bosutinib, condoliasa, airmoclomol, lamotrigina, perampanel, aniracetam, minaprima, riluzol 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-ona oxima, desmoteplasa, anantibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por ejemplo, AL-108 y AL-208; ambos de Allon Therapeutics), neurostrol, perampenel, isproniclina, bis(4- β -D-glucopiranosiloxibencil)-2- β -D- glucopiranosil-2-isobutiltartrato (conocido también como dactilorhin B o DHB), formobactin, xaliproden (XAPRILA), lactacistina, clorhidrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), citicolina (conocida también como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 y AEOL-10150 (ambos de Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (conocido también como SA-450 y Msc-1), factor de estimulación de la colonia de granulocitos (conocido también como AX-200), BAY-38-7271 (conocido también como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17- β -hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (conocido también como oligotropin), piridoxal 5'-fosfato (conocido también como MC-1), microplasmin, S-1 8986, piclozotan, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamilglicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), stilbazulenil nitrona, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research) y zonampanel;
- 35 (xxvii) agonistas de receptor nicotínico, tales como epibatidina, bupropion, CP-601927, vareniclina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD- 0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (conocido también como MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (conocido también como MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 y TC-5619 (ambos de Targacept), y RJR-2403;
- 45 (xxviii) inhibidores de la recaptación de norepinefrina (noradrenalina), tales como atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboxetina (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropion (WELLBUTRIN), y radafaxina;
- (xxix) inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), que incluyen (a) inhibidores de la PDE1 (por ejemplo, vinpocetina (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) y aquellos desvelados en la Patente de los Estados Unidos N.º 6.235.742, (b) inhibidores de la PDE2 (por ejemplo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550 y aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos N.º 6.174.884), (c) inhibidores la PDE3 (por ejemplo, anagrelida, cilostazol, milrinona, olprinona, paragrelil y pimobendan), (d) inhibidores de la PDE4 (por ejemplo, apremilast, roflumilast, rolipram, Ro 20-1 724, ibudilast (KETAS), piclamilast (también conocido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), tofomilast, oglemilast (conocido también como GRC 3886), tetomilast (conocido también como OPC-6535), lirimifast, teofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (conocida también como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818, o mesembrina), y (e) inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafil (VIAGRA®, REVATIO®), tadalafilo (CIALIS®), vardenafilo (LEVITRA®, VIVANZA®), udenafilo, avanafilo, dipiridamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, iodenafilo, mirodenafilo, DA-8159, y aquellos desvelados en las Solicitudes de Patente Internacional W02002/020521, W02005/049616, W02006/120552, W02006/126081, W02006/126082, W02006/126083, y W02007/122466), (f) inhibidores de la PDE9 (por ejemplo, BAY 73-6691 (Bayer AG) y aquellos descritos en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Números 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)-1*H*-pirazol-3-il]fenoxi}metil)quinolina (PF-2545920) y SCH- 1518291;
- 65 (xxx) quinolinas, tales como quinina (incluyendo sus sales clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bisulfato y

gluconato), cloroquina, sontoquina, hidroxiclороquina (PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM), y amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUINE);

(xxxi) inhibidores de la β -secretasa, tales como ASP-1702, SCH- 745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK- 1 88909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, (+)-tartrato de fenserina (POSIPHEN), LSN-2434074 (conocido también como LY- 2434074), KM 1-574, SCH-745966, Ac-rER (N²-acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (conocido también como E64d), y CA074Me;

(xxxii) inhibidores y moduladores de la γ -secretasa, tales como BMS-708163 (Avagacestat), W020060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-N-[2-etil-1(S)-(hidroximetil)butil]benzensulfonamida;

(xxxiii) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, *levo*-pindolol, BMY 7378, NAD-299, S(-U)-H-301, NAN 190, lecozotan;

(xxxiv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2c}), tales como vabicaserina, y ziconapina;

(xxxv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), tales como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como A-964324, AVI-1 01, AVN- 211, mianserin (TOLVON, BOLVIDON, NORVAL), metitepina (conocido también como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-48351 8 (conocido también como SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-71 99, Ro 65- 7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S) y PRX-07034 (Epix);

(xxxvii) 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;

(xxxviii) factores tróficos, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofin-3 (NT-3), cardiotrofin-1, factor neurotrófico derivado cerebral (BDNF), neublastina, meteorin y factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), y agentes que estimulan la producción de factores tróficos, tales como propentoflina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Phytopharm), y AIT-082 (NEOTROFIN);

(xxxix) inhibidores de los transportadores-1 de glicina tales como paliflutina, ORG-25935, JNJ-1 7305600, y ORG-26041;

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

(xli) inhibidores de P450, tales como ritonavir y similares.

La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso en el tratamiento descrito 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 envase para la dosificación, en cantidades suficientes para su uso de acuerdo con 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, I-a, 1-b, 1-c, 1-d y 1-e, descritos todos de manera general como los compuestos de fórmula I, se pueden preparar a través de los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y transformaciones que son familiares para aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están comercialmente disponibles o se pueden preparar a través de procedimientos de rutina conocidos en la técnica [como aquellos procedimientos develados en libros de referencia estándar tales como el Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los procedimientos preferidos incluyen, aunque no se limitan a, aquellos descritos a continuación.

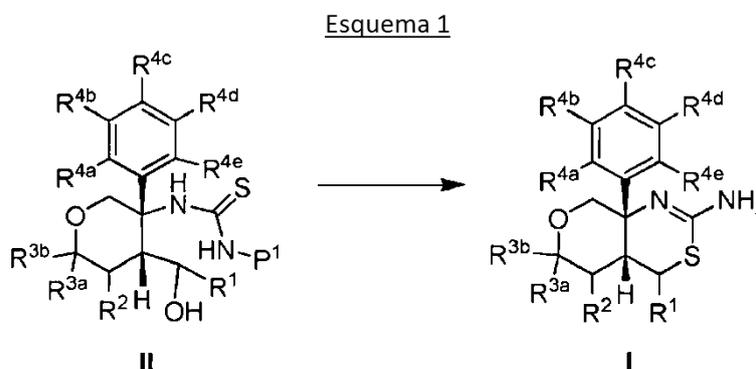
Durante cualquiera de las secuencias sintéticas siguientes puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr a través de medios de protección convencionales, como aquellos descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1.999.

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción descritos en el presente documento. A menos que se indique de otra manera, los sustituyentes en los Esquemas se definen como se ha hecho con anterioridad. El aislamiento y purificación de los productos se logró a través de procedimientos estándar, los cuales son conocidos para un químico con conocimientos ordinarios en la técnica.

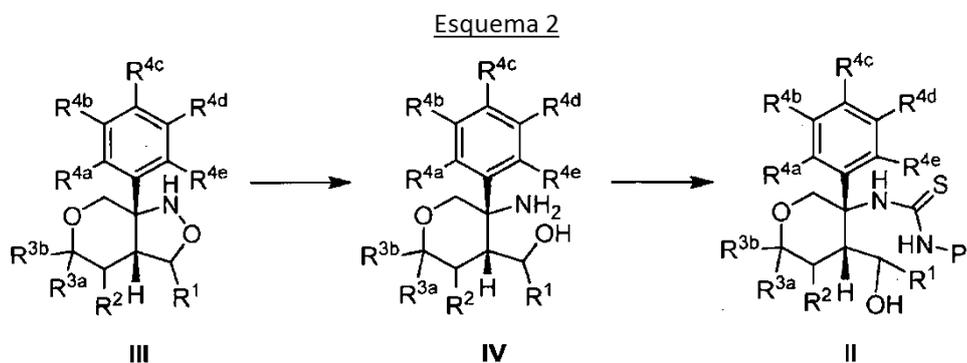
Unan persona con experiencia en la técnica reconocerá que en muchos casos, los compuestos en los Esquemas 1 a 8 serán generados como una mezcla de diastereómeros y/o enantiómeros; estos pueden ser separados en varias etapas de los esquemas sintéticos utilizando técnicas convencionales o una combinación de dichas técnicas, tales como, aunque sin limitarse a, cristalización, cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa y cromatografía quiral, para obtener los enantiómeros individuales de la invención.

Alguien con experiencia en la técnica comprenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices utilizados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se emplean para conveniencia de representación y/o para reflejar el orden en el cual son introducidos en los esquemas, y no están destinados a corresponderse necesariamente con los símbolos, superíndices y subíndices en las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención.

El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de fórmula I. Haciendo referencia al Esquema 1, el compuesto de fórmula I se puede preparar a partir del compuesto de fórmula II a través de una ciclización y eliminación del grupo protector P¹. P¹ en este caso se refiere a grupos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica para protección de la amina. Por ejemplo, P¹ puede ser un grupo benzoilo (Bz), que puede ser escindido mediante condiciones ácidas o mediante el tratamiento con 1,8- diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) en metanol. De manera alternativa P¹ puede ser 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), que puede ser escindido en condiciones básicas. La ciclización de los compuestos de fórmula II se puede efectuar en condiciones ácidas, por ejemplo mediante calentamiento en ácido clorhídrico metanólico o mediante la activación del alcohol con un grupo de activación adecuado, tal como metanosulfonilo (Ms).

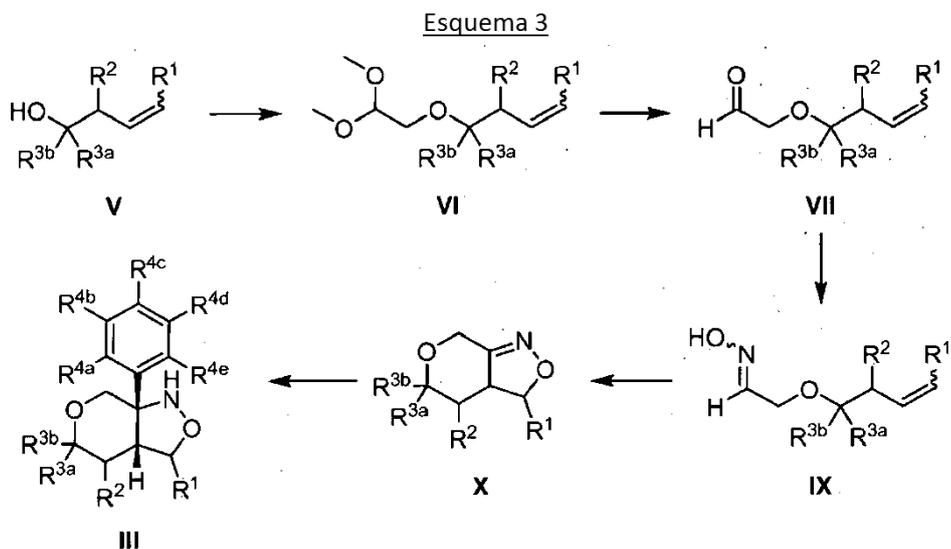


El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos II en los que P¹ es Bz o Fmoc. Isoxazolidina III se convierte en aminoalcohol IV a través de separación reductiva del enlace N-O, por ejemplo mediante la acción de polvo de zinc en ácido acético. La tiourea disustituida II es generada a continuación por medio de la tioacilación de IV utilizando un reactivo tal como isotiocianato protegido con Bz o isotiocianato protegido con Fmoc. El compuesto II puede ser convertido en un compuesto de fórmula I de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1,



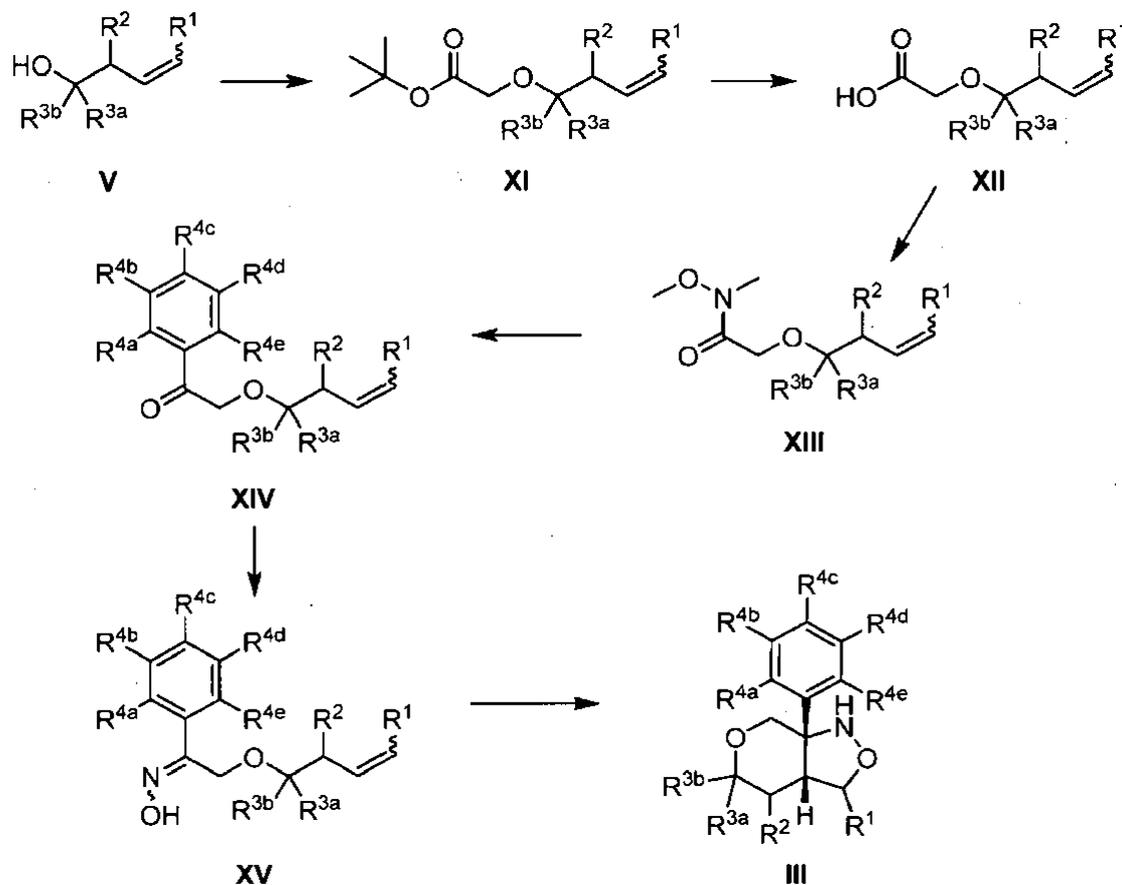
El Esquema 3 se refiere a la preparación del compuesto III. El alcohol homoalílico V es alquilado con 2-bromo-1,1-dimetoxietano en condiciones básicas, tales como tratamiento con hidruro de potasio, a fin de proporcionar el éter correspondiente VI. El acetal se escinde en condiciones ácidas, HCl acuoso como un ejemplo, para dar el aldehído VII. La condensación con una sal de hidroxilamina, tal como bisulfato de hidroxilamonio, proporciona mezclas geométricas de la oxima IX correspondiente. La cicloadición para formar isoxazolina X se puede llevar a cabo mediante tratamiento de la oxima IX con un agente de oxidación, tal como hipoclorito de sodio. La reacción de la isoxazolina X con un reactivo arilmetalico adecuado (por ejemplo, un arillitio tal como 2,4-difluorofenillitio o un reactivo arilo Grignard) a baja temperatura, por ejemplo, -78 °C, produce compuestos de fórmula III. Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica reconocería que la esteoquímica de adición del reactivo arilmetalico es

determinada por la estereoquímica del centro de metina adyacente, dando una mezcla racémica de diastereómeros condensados en *cis*, los cuales se pueden convertir en los compuestos de fórmula I de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas 1 y 2.



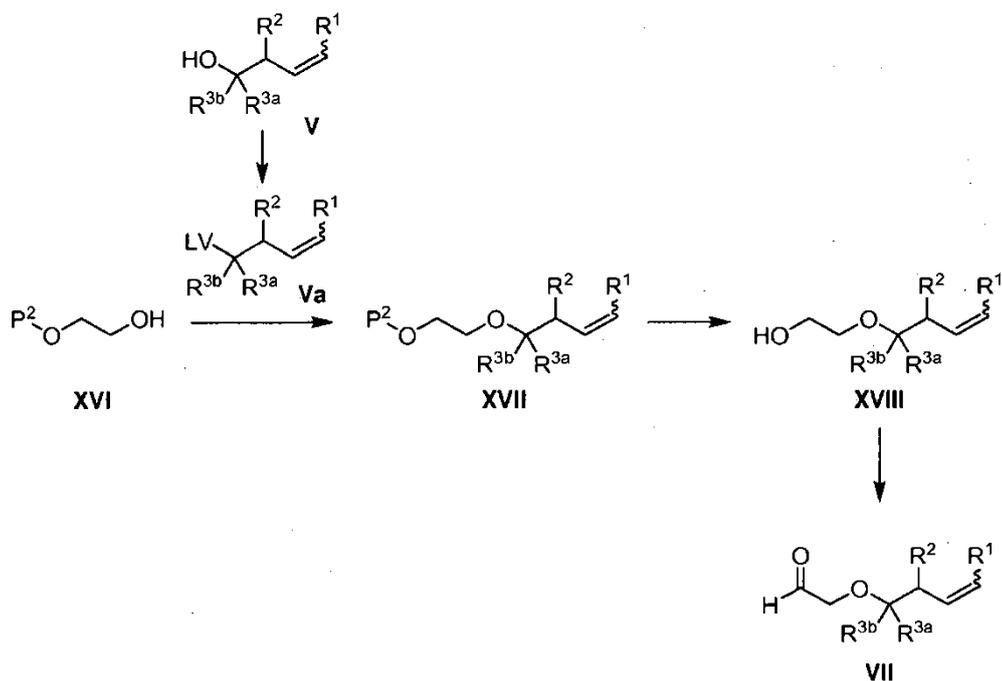
- 5 De manera alternativa, los compuestos de fórmula III se pueden preparar como se describe en el Esquema 4. El alcohol homoalílico V puede ser alquilado con bromoacetato de *tert*-butilo en condiciones básicas, tal como el tratamiento con hidruro de sodio. El éster de *tert*-butilo XI puede ser hidrolizado en condiciones ácidas, tales como el tratamiento con ácido clorhídrico, en el correspondiente ácido carboxílico XII. El ácido carboxílico XII es activado después de manera adecuada, por ejemplo a través de la generación del cloruro ácido por medio del tratamiento con cloruro de tionilo, y posteriormente se trata con una amina preferida, tal como *N,O*-dimetilhidroxilamina, a fin de proporcionar la amida correspondiente XIII (morfolina es otra amina preferida). La reacción de la amida XIII con el reactivo arilmetalúico apropiado (por ejemplo, un arillitio tal como 2,4-difluorofenilitio, o un reactivo arilo de Grignard) a baja temperatura, por ejemplo, -78 °C, proporciona la cetona correspondiente XIV. La condensación con una sal hidroxilamina, tal como bisulfato de hidroxilamonio, proporciona mezclas geométricas de la oxima correspondiente XV. La cicloadición se puede efectuar de manera directa mediante calentamiento de la oxima XV en un disolvente apropiado, tal como xilenos, para producir isoxazolidina III. La isoxazolidina III puede ser convertida a compuestos de fórmula I de acuerdo con los Esquemas 1 y 2.
- 10
- 15

Esquema 4



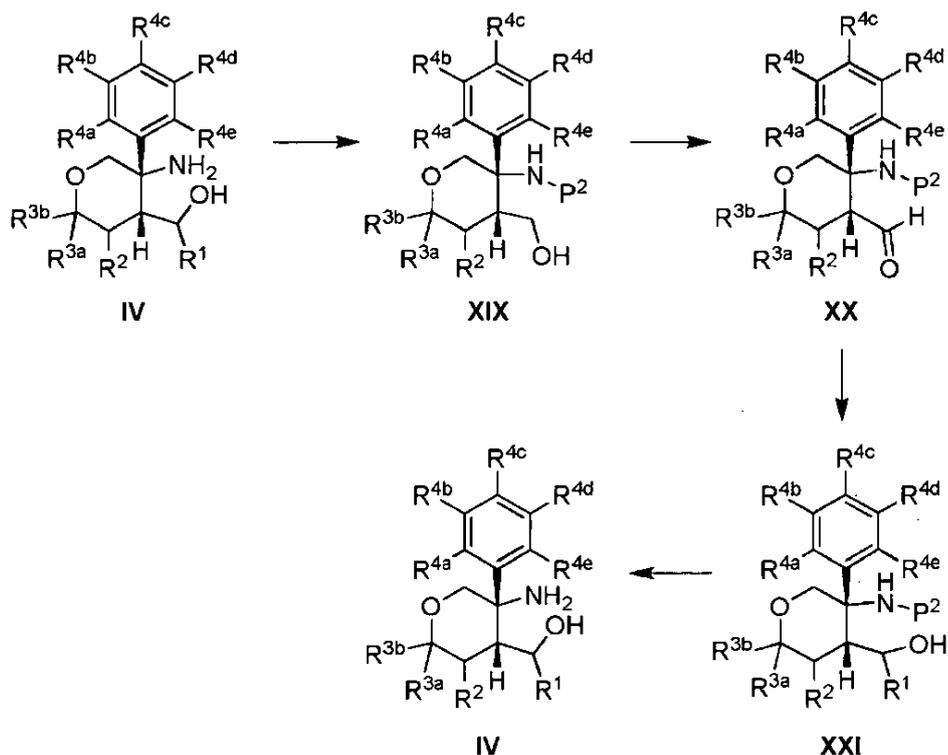
Los compuestos de fórmula **VII** también se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 5, La activación de un alcohol homoalílico apropiadamente sustituido **V**, por ejemplo a través de la conversión del alcohol en un bromuro o grupo Ms (indicado como LV), proporciona el compuesto **Va**. Los alcoholes homoalílicos tales como el compuesto **V** pueden ser preparados de manera general por medio de una reacción de alilación asimétrica [S. E. Denmark and N. G. Almstead, *Modern Carbonyl Chemistry*, Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000, pp 299-401]. El tratamiento del glicol **XVI**, monosustituido con un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), con una base adecuada, tal como hidruro de sodio, seguido por la reacción con el reactivo **Va**, proporciona el alcohol protegido **XVII**, el cual puede ser desprotegido utilizando procedimientos estándar, tal como el tratamiento con fluoruro de *tetra*-butilamonio (TBAF), para obtener el alcohol **XVIII**. La oxidación subsecuente, por ejemplo, a través de reacción con periodinano Dess-Martin, proporciona el aldehído correspondiente **VII**. Si es apropiado, se puede usar etilenglicol en lugar de diol monoprotectado **XVI**; esto eliminaría la necesidad de una etapa de desprotección. Después, el aldehído **VII** puede ser convertido además a los compuestos de fórmula **I** de acuerdo con los Esquemas 1, 2 y 3.

Esquema 5



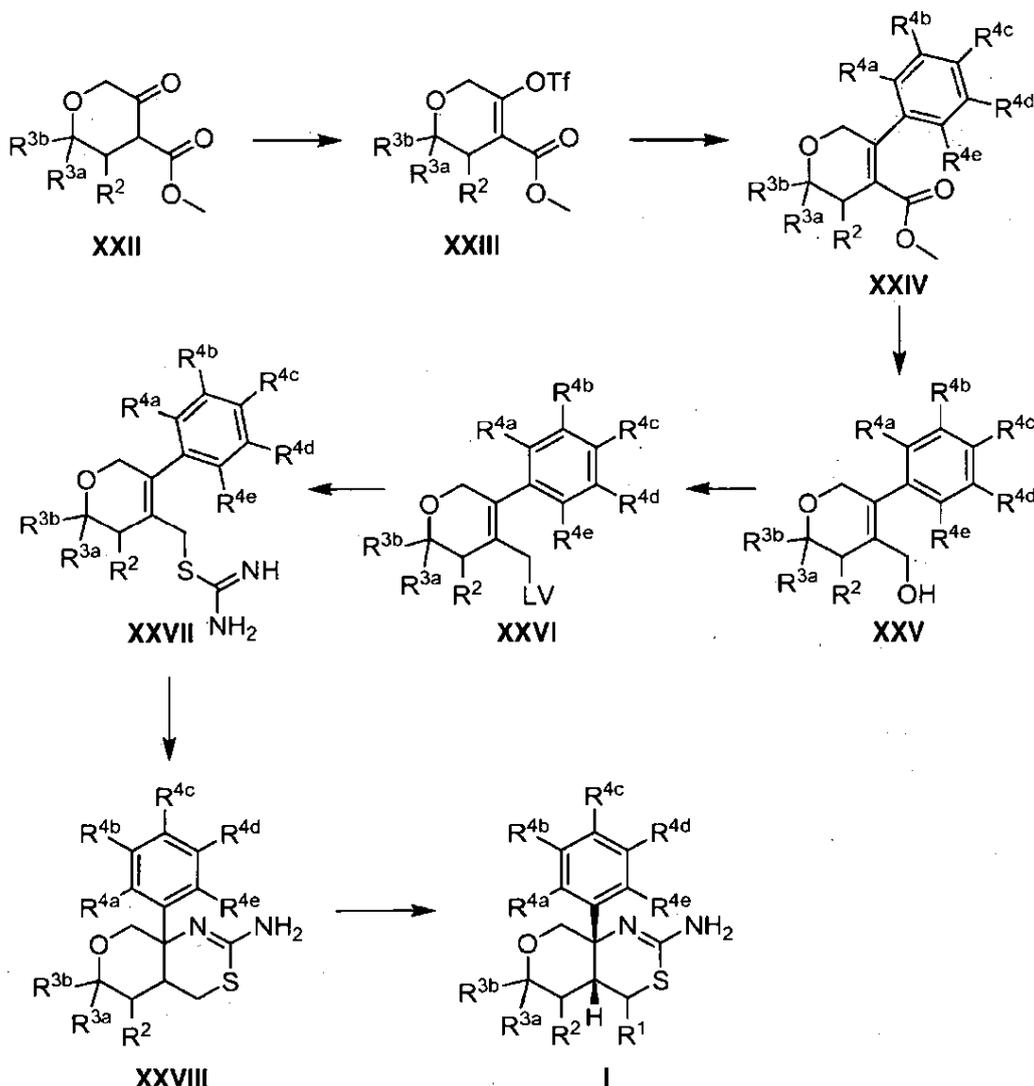
5 El Esquema 6 se refiere a una instalación alternativa de un grupo R^1 . La amina de aminoalcohol **IV**, en la que $R^1 = \text{H}$, puede protegerse con un grupo protector adecuado P^2 , tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), para obtener los compuestos de fórmula **XIX**. El alcohol primario de **XIX** puede ser oxidado en el aldehído correspondiente **XX** en condiciones de Swern o Dess-Martin; la adición de un reactivo de Grignard $R^1\text{MgX}$ produce entonces el alcohol secundario **XXI**. La desprotección del grupo Boc utilizando un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético (TFA), proporciona un amino alcohol **IV** en el que $R^1 \neq \text{H}$, el cual puede ser convertido en los compuestos de fórmula **I** a través de los Esquemas 1 y 2.

Esquema 6



El Esquema 7 se refiere a una preparación alternativa de los compuestos de fórmula I. El tratamiento del beta-cetoéster **XXII** con una base apropiada, tal como diisopropilamida de litio, seguido por anhídrido del ácido trifluoroacético (TFAA), produce triflato de vinilo **XXIII**. La reacción del triflato de vinilo **XXIII** con el ácido aril borónico adecuado en condiciones de reacción de Suzuki estándar [A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483] proporciona compuestos de fórmula **XXIV**. La reducción del éster de metilo utilizando condiciones estándar, tales como reducción con hidruro de diisobutilaluminio, proporciona el alcohol primario **XXV**. La activación en un grupo saliente **LV** adecuado, por ejemplo por tratamiento con anhídrido trifluoroacético, proporciona compuestos de fórmula **XXVI**. El desplazamiento subsecuente con tiourea proporciona la amidina primaria **XXVII**, la cual puede ser cerrada mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como TFA, para obtener tioamidina **XXVIII**. Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que el producto de esta transformación será una mezcla de diastereómeros y enantiómeros que pueden ser separados utilizando técnicas convencionales, tales como, cristalización, cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa y cromatografía quiral, para obtener los compuestos de fórmula I en la que R¹ es H.

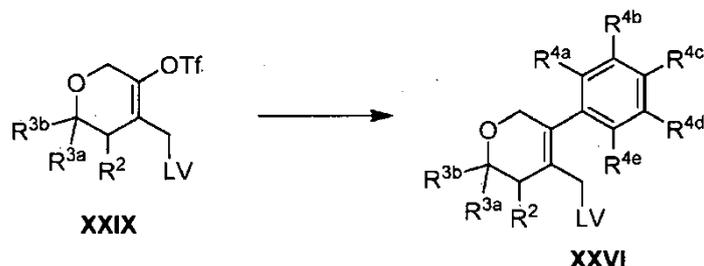
Esquema 7



15

El Esquema 8 muestra una preparación alternativa del compuesto **XXVI**. Sometiendo el triflato de vinilo **XXIX** a condiciones de reacción de Suzuki estándar con el ácido aril borónico adecuado se obtienen los compuestos de fórmula **XXVI**, los cuales pueden ser convertidos a los compuestos de fórmula I a través del Esquema 7,

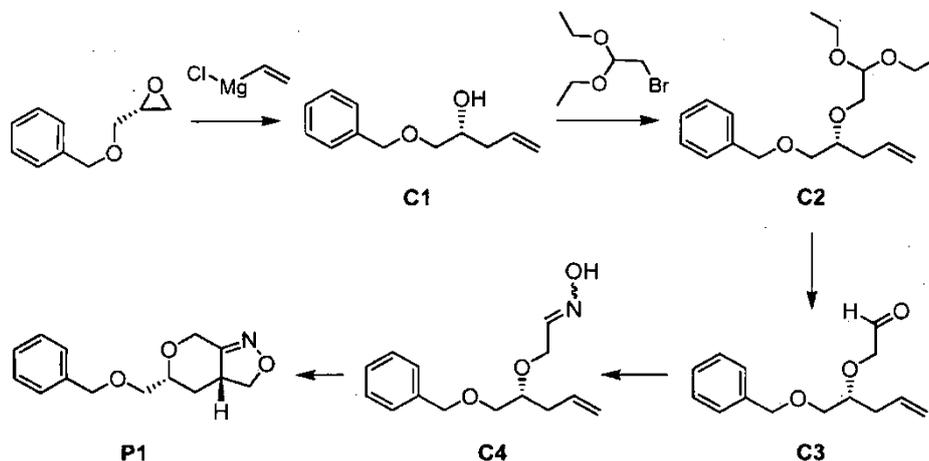
Esquema 8

Procedimientos experimentales y ejemplos de trabajo

A continuación se ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Se pueden preparar compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención utilizando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con las técnicas generalmente conocidas en la técnica.

Los experimentos se llevaron a cabo de manera general en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos en donde se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Los disolventes y reactivos comerciales fueron utilizados de modo general sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidro donde es apropiado (por lo general productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Generalmente los productos fueron deshidratados al vacío antes de proseguir a reacciones adicionales o de someterse a ensayos biológicos. Se presentan los datos de espectrometría de masas de un aparato de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) son expresados en partes por millón (ppm, δ) en referencia a los picos residuales a partir de los disolventes deuterizados empleados.

Para las síntesis que hacen referencia a procedimientos en otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y sometidas a tratamiento final cuando era apropiado. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolvente que se utilizaron para eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar tiempos de retención R_f s adecuados.

Preparación 1: (3*aR*,5*R*)-5-[(Benciloxi)metil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**P1**)Etapa 1: Síntesis de (2*R*)-1-(benciloxi)pent-4-en-2-ol (**C1**).

Una mezcla de (2*R*)-2-[(benciloxi)metil]oxirano (9,8 g, 60 mmol) y yoduro de cobre (I) (648 mg, 3,40 mmol) en dietil éter (150 ml) fue enfriada hasta -78°C . Se añadió cloruro de vinilmagnesio (solución 1,6 M en tetrahidrofurano; 41,0 ml, 65,6 mmol) mediante goteo, y se dejó calentar la mezcla lentamente hasta temperatura ambiente y se sometió a agitación durante 18 horas. Se añadieron hielo y solución de cloruro de amonio acuosa saturada, y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron lavadas con solución de cloruro de amonio acuosa, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas a vacío. Este material fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), solo picos del producto: δ 2,25-2,31 (m, 2H), 3,39 (dd, $J=9,4, 7,4$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J=9,5, 3,4$ Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 5,09-5,16 (m, 2H), 5,78-5,89 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H).

Etapa 2: Síntesis de $\{[(2R)\text{-}2\text{-}(2,2\text{-dietoxietoxi})\text{pent-}4\text{-en-}1\text{-il}]\text{oxi}\}\text{metil}\}\text{benceno}$ (**C2**).

Una solución de $(2R)\text{-}1\text{-}(\text{benciloxi})\text{pent-}4\text{-en-}2\text{-ol}$ (**C1**) (material de la etapa previa, ≤ 60 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) fue añadida mediante goteo a una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 11,0 g, 275 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C. Después de que la mezcla de reacción se sometiera a agitación durante 30 minutos a esta temperatura, se añadió una solución de 2-bromo-1,1-dietoxietano (97 %, 13,3 ml, 85,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 18 horas. Se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano adicional (11 ml, 71 mmol) y se continuó el calentamiento durante 24 horas más. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C, desactivada con agua, y extraída tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, lavadas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % hasta 15 % acetato de etilo en heptano) obtuvo el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 11,04 g, 35,80 mmol, 60 % en 2 etapas. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,31-2,36 (m, 2H), 3,49-3,74 (m, 9H), 4,55 (s, 2H), 4,61 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 5,02-5,12 (m, 2H), 5,78-5,90 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 5H).

Etapa 3: Síntesis de $\{[(2R)\text{-}1\text{-}(\text{benciloxi})\text{pent-}4\text{-en-}2\text{-il}]\text{oxi}\}\text{acetaldehído}$ (**C3**).

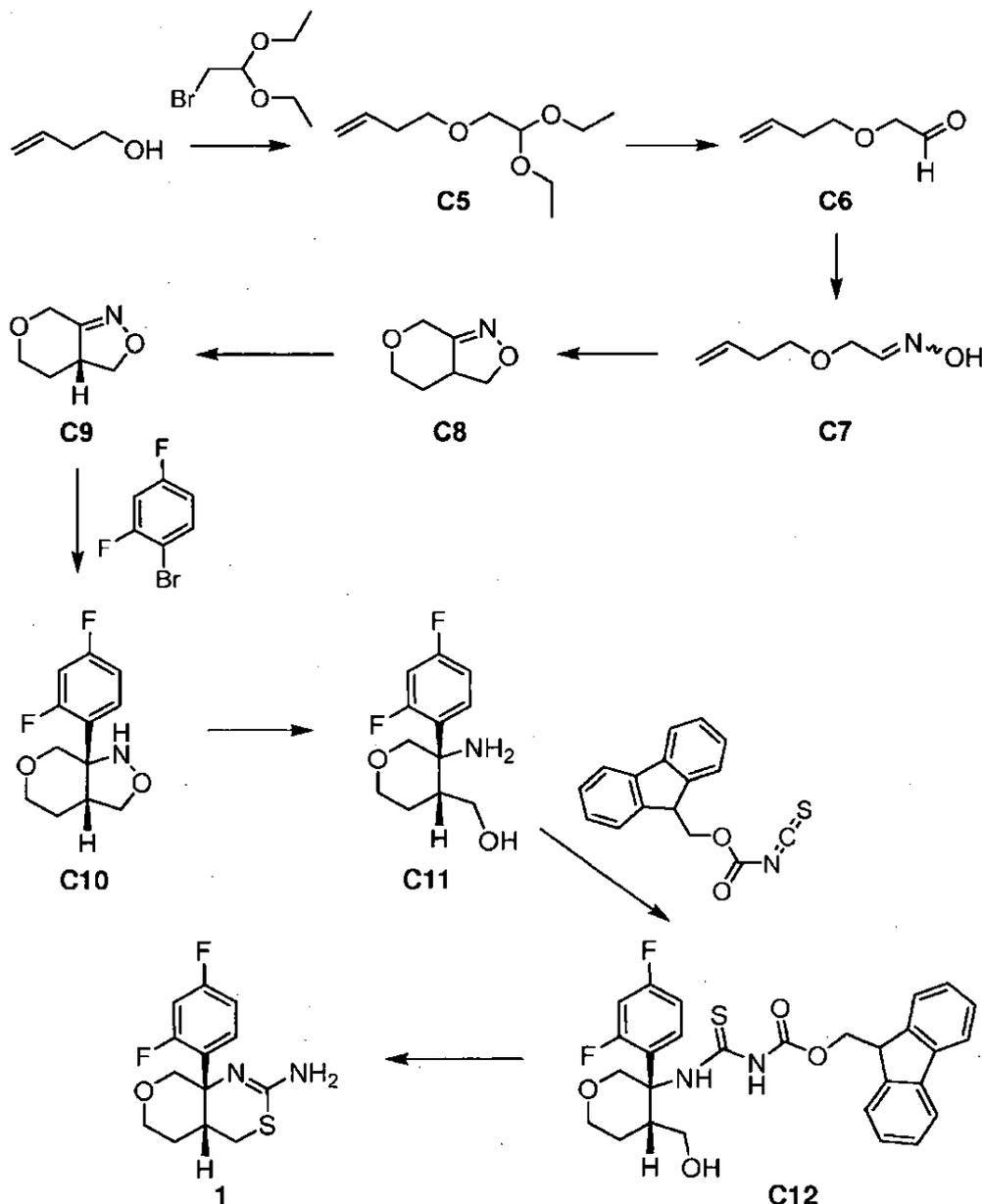
Se disolvió $\{[(2R)\text{-}2\text{-}(2,2\text{-}(\text{2,2-Dietoxietoxi})\text{pent-}4\text{-en-}1\text{-il}]\text{oxi}\}\text{metil}\}\text{benceno}$ (**C2**) (10,14 g, 32,88 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml). Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 M, 19,5 ml, 39,0 mmol), y la mezcla de reacción fue calentada a 75 °C durante 1 hora. La reacción fue concentrada a aproximadamente la mitad del volumen original y después separada entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas a presión reducida. Se obtuvo el producto como un aceite incoloro, el cual fue utilizado de manera directa en la siguiente etapa. Rendimiento: 7,76 g. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,28-2,42 (m, 2H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 1H), 4,18-4,28 (m, 2H), 4,53 (s a, 2H), 5,06-5,15 (m, 2H), 5,78-5,89 (m, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 9,72 (t, $J=1,0$ Hz, 1H).

Etapa 4: Síntesis de $2\text{-}\{[(2R)\text{-}1\text{-}(\text{benciloxi})\text{pent-}4\text{-en-}2\text{-il}]\text{oxi}\}\text{-}N\text{-hidroxietanimina}$ (**C4**).

Se disolvió $\{[(2R)\text{-}1\text{-}(\text{Benciloxi})\text{pent-}4\text{-en-}2\text{-il}]\text{oxi}\}\text{acetaldehído}$ (**C3**) (7,76 g, $\leq 32,88$ mmol) en una mezcla 2:1 de etanol y agua (127 ml). Se añadió acetato de sodio (13,6 g, 166 mmol), y la mezcla fue sometida a agitación durante 15 minutos. Se añadió entonces clorhidrato de hidroxilamina (98 %, 7,05 g, 99,4 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada hasta 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue separada entre acetato de etilo y agua; la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en heptano) obtuvo el producto como un aceite incoloro, que se presupone a partir del espectro de RMN de ^1H como una mezcla de oximas *E* y *Z*. Rendimiento: 7,12 g, 28,6 mmol, 87 % en dos etapas. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,30-2,37 (m, 2H), 3,47-3,65 (m, 3H), $\{[4,20$ (dd, mitad del patrón ABX, $J=12,9$, 5,8 Hz) y 4,25 (dd, mitad del patrón ABX, $J=12,9$, 5,6 Hz)] y 4,45-4,49 (m a), total 2H}, 4,55 y 4,56 (2 s, total 2H), 5,05-5,14 (m, 2H), 5,75-5,87 (m, 1H), 6,93-7,01 y 7,47-7,55 (2 m a, total 1H), 7,27-7,39 (m, 5H).

Etapa 5: Síntesis de $(3aR,5R)\text{-}5\text{-}[(\text{benciloxi})\text{metil}]\text{-}3,3a,4,5\text{-tetrahidro-}7H\text{-pirano}[3,4\text{-}c][1,2]\text{oxazol}$ (**P1**).

Una solución de $2\text{-}\{[(2R)\text{-}1\text{-}(\text{benciloxi})\text{pent-}4\text{-en-}2\text{-il}]\text{oxi}\}\text{-}N\text{-hidroxietanimina}$ (**C4**) (7,12 g, 28,6 mmol) en diclorometano (168 ml) fue colocada en un baño de agua a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,299 ml, 2,14 mmol), seguida por la adición de blanqueador (solución de hipoclorito de sodio acuosa, 6,15 %, 71 ml, 59 mmol) a una baja velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción interna entre 22 °C y 25,5 °C. Cuando finalizó la adición, la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y concentrados a presión reducida. La purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % hasta 35 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo. La estequiometría relativa indicada del compuesto **P1** se asignó en base a estudios de mejoramiento nuclear de Overhauser, los cuales revelaron una interacción entre los protones de metina en los carbonos 3a y 5. Rendimiento: 5,65 g, 22,8 mmol, 80 %. LCMS *m/z* 248,1 (*M*+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,51-1,63 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,49 (dd, mitad del patrón ABX, $J=10,2$, 4,2 Hz, 1H), 3,57 (dd, mitad del patrón ABX, $J=10,2$, 5,8 Hz, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,79 (dd, $J=11,8$, 8,1 Hz, 1H), 4,23 (dd, $J=13,5$, 1,2 Hz, 1H), 4,54-4,65 (m, 3H), 4,77 (d, $J=13,5$ Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H).

Ejemplo 1(4a*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (1)

Etapa 1. Síntesis de 4-(2,2-dietoxietoxi)but-1-eno (**C5**).

- 5 Una solución de but-3-en-1-ol (96 %, 28,0 ml, 312 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 59,9 g, 1,50 mol) en tetrahidrofurano (700 ml) a 0 °C. Después de que la mezcla de reacción se hubo agitado durante 30 minutos a esta temperatura, se añadió una solución de 2-bromo-1,1-dietoxietano (97 %, 72,6 ml, 468 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta 68 °C durante 66 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó lentamente con agua (150 ml)
- 10 y se concentró en vacío para eliminar el tetrahidrofurano. Después de tres extracciones con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío para dar el producto como un aceite, el cual se recogió directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 77 g. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), solo picos del producto: δ 1,23 (t, *J*=7,0 Hz, 6H), 2,32-2,38 (m, 2H), 3,50 (d, *J*=5,3 Hz, 2H), 3,53-3,62 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 2H), 4,63 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 5,02-5,06 (m, 1H), 5,07-5,13 (m, 1H), 5,77-5,88 (m, 1H).

- 15 Etapa 2. Síntesis de (but-3-en-1-iloxi)acetaldehído (**C6**).

Una solución de 4-(2,2-dietoxietoxi)but-1-eno (**C5**) (77 g de la etapa precedente, ≤312 mmol) en tetrahidrofurano (515 ml) fue tratada con ácido clorhídrico acuoso (2 M, 105 ml); la mezcla de reacción se sometió después a una

temperatura de hasta 70 °C y mantenida a esa temperatura durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la eliminación de disolventes en vacío generó el producto como un aceite de color ámbar, el cual fue recogido directamente para la siguiente etapa. Rendimiento: 40 g.

Etapa 3: Síntesis de 2-(but-3-en-1-iloxi)-*N*-hidroxietanimina (**C7**).

- 5 El (But-3-en-1-iloxi)acetaldehído (**C6**) (40 g de la etapa precedente, ≤ 312 mmol) fue disuelto en una mezcla 2:1 de etanol y agua (700 ml). Se añadió acetato de sodio (128 g, 1 560 mmol), y la mezcla fue sometida a agitación durante 20 minutos. Se añadió después clorhidrato de hidroxilamina (98 %, 66,4 g, 936 mmol), y la mezcla de reacción fue calentada hasta 60 °C durante 18 horas, en cuyo punto fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada a presión reducida para eliminar el etanol. El residuo acuoso fue vertido en agua (500 ml) y extraído cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % hasta 40 % acetato de etilo en heptano) generó el producto como un aceite, presupuesto a partir del espectro RMN de ^1H como una mezcla de oximas E y Z. Rendimiento: 24 g, 0,19 mmol, 60 % en tres etapas. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,33-2,41 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), [4,11 (d, $J=5,7$ Hz) y 4,36 (d, $J=3,7$ Hz), total 2H], 5,04-5,16 (m, 2H), 5,76-5,89 (m, 1H), [6,92 (t, $J=3,7$ Hz) y 7,51 (t, $J=5,6$ Hz), total 1H].

Etapa 4: Síntesis de 3,3a,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C8**).

- 20 El compuesto **C8** fue preparado a partir de 2-(but-3-en-1-iloxi)-*N*-hidroxietanimina (**C7**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (3a*R*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3,3a,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**P1**) en la Preparación 1. Se obtuvo el producto como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 4,1 g, 32 mmol, 77 %; 85 % de rendimiento en base al material de partida recuperado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,73-1,84 (m, 1H), 2,13-2,20 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,50 (ddd, $J=12,3, 12,1, 2,0$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J=11,6, 8,1$ Hz, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,12 (dd, $J=13,5, 1,2$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J=10,2, 8,0$ Hz, 1H), 4,70 (br d, $J=13$ Hz, 1H).

Etapa 5: Aislamiento de (3a*R*)-3,3a,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C9**).

- 25 Los enantiómeros de 3,3a,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C8**) (4,1 g, 32 mmol) fueron separados utilizando cromatografía de fluido supercrítica (Columna: Chiralpak AS-H, 5 μm ; Eluyente: 95:5 $\text{CO}_2/2$ -propanol). El enantiómero de segunda elución, obtenido como un aceite, tenía la estequiometría absoluta deseada (**C9**). Rendimiento: 1,2 g, 9,4 mmol, 30 %. LCMS m/z 128,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,63-1,75 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,54 (ddd, $J=12,3, 12,3, 1,9$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J=11,5, 8,0$ Hz, 1H), 3,96-4,02 (m, 1H), 4,16 (dd, $J=13,3, 1,2$ Hz, 1H), 4,52-4,61 (m, 2H). La estequiometría absoluta indicada de **C9** fue determinada a través de conversión de **C9** para el Ejemplo 1, y la conversión del enantiómero de **C9** (el enantiómero de primera elución a partir de la columna Chiralpak) para el Ejemplo 20; como se muestra en la Tabla 7, el Ejemplo 1 exhibe actividad contra la enzima BACE 1 en tanto que el Ejemplo 20 no la exhibe. La estequiometría absoluta de **C9** (y, por extensión, la del Ejemplo 1 y otros compuestos derivados a partir de **C9**) fue asignada por tanto para que se correlacione con aquella del compuesto **C17** (precursor para el Ejemplo 2 biológicamente activo), la cual fue determinada a través de análisis de rayos X de cristal individual (*vide infra*). El enantiómero de **C9** fue eluido primero desde la columna, y se obtuvo como un aceite. Rendimiento: 1,1 g, 8,6 mmol, 27 %. LCMS m/z 128,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,63-1,75 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 1H), 3,54 (ddd, $J=12,3, 12,3, 1,8$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J=11,5, 8,0$ Hz, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,16 (dd, $J=13,2, 1,3$ Hz, 1H), 4,52-4,61 (m, 2H).

Etapa 6, Síntesis de (3a*R*,7a*S*)-7a-(2,4-difluorofenil)hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C10**).

- 40 Se añadió *n*-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 3,95 ml, 9,88 20 mmol) a una solución de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,558 ml, 4,94 mmol) en una mezcla 1:3 de tetrahidrofurano y tolueno (25 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 1 hora. En un matraz separado, una solución de (3a*R*)-3,3a,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C9**) (628 mg, 4,94 mmol) en tolueno (15 ml) fue enfriada hasta -78 °C y tratada con dietil eterato de trifluoro de boro (1,22 ml, 9,88 mmol); esta mezcla también se dejó agitar a -78 °C durante 1 hora, y después fue añadida a través de cánula a la solución de arillitio. La mezcla de reacción fue sometida a agitación durante 1 hora y después fue desactivada con solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Después de la dilución con acetato de etilo, las capas fueron separadas, y la capa orgánica fue lavada con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 40 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto. Rendimiento: 610 mg, 2,53 mmol, 51 %. El anillo de fusión *cis* fue asignado en la base de analogía con el compuesto **C17**, cuya estequiometría fue confirmada a través de análisis de rayos X de cristal individual (*vide infra*). LCMS m/z 242,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,75-1,93 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,53-3,76 (m, 4H), 3,95-4,02 (m a, 1H), 4,03 (dd, $J=12,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,84-7,92 (m, 1H).

Etapa 7. Síntesis de [(3*S*,4*R*)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*]metanol (**C11**).

- 55 El (3a*R*,7a*S*)-7a-(2,4-Difluorofenil)hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C10**) (1,06 g, 4,39 mmol) fue mezclado con ácido acético (10 ml); después de la adición de polvo de zinc (3,74 g, 57,2 mmol), la mezcla de reacción fue sometida a agitación durante 18 horas. El material insoluble fue eliminado por filtración, y el filtrado fue concentrado a presión reducida. La pasta resultante fue absorbida en acetato de etilo, lavada con solución de bicarbonato de

sodio acuosa saturada, lavada con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, y secada sobre sulfato de magnesio. La filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el producto. Rendimiento: 900 mg, 3,70 mmol, 84 %. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,71-1,78 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 2H), 3,50 (d, $J=11,5$ Hz, 1H), 3,62 (ddd, $J=12,7, 11,5, 2,7$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J=11,3, 2,0$ Hz, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H).

5

Etapa 8. Síntesis de $\{[(3S,4R)\text{-}3\text{-}(2,4\text{-difluorofenil})\text{-}4\text{-}(\text{hidroximetil})\text{tetrahidro-}2H\text{-piran-}3\text{-il}]\text{carbamotioil}\}$ carbamato de $9H\text{-fluoren-}9\text{-ilmetilo}$ (**C12**).

Se añadió carbonisotiocianatidato de $9H\text{-fluoren-}9\text{-ilmetilo}$ (Fmoc-isotiocianato) 827 mg, 2,94 mmol) a una solución de $[(3S,4R)\text{-}3\text{-amino-}3\text{-}(2,4\text{-difluorofenil})\text{tetrahidro-}2H\text{-piran-}4\text{-il}]\text{metanol}$ (**C11**) (650 mg, 2,67 mmol) en diclorometano (10 ml) y se permitió la agitación de la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. La eliminación del disolvente en vacío proporcionó una pasta, la cual fue purificada a través de cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 5 % metanol en diclorometano) para obtener el producto. Rendimiento: 1,17 g, 2,23 mmol, 84 %. LCMS m/z 525,2 (M+1).

10

Etapa 9. Síntesis de $(4aR,8aS)\text{-}8a\text{-}(2,4\text{-difluorofenil})\text{-}4,4a,5,6,8,8a\text{-hexahidropirano}[3,4\text{-}d][1,3]\text{tiazin-}2\text{-amina}$ (**1**).

15

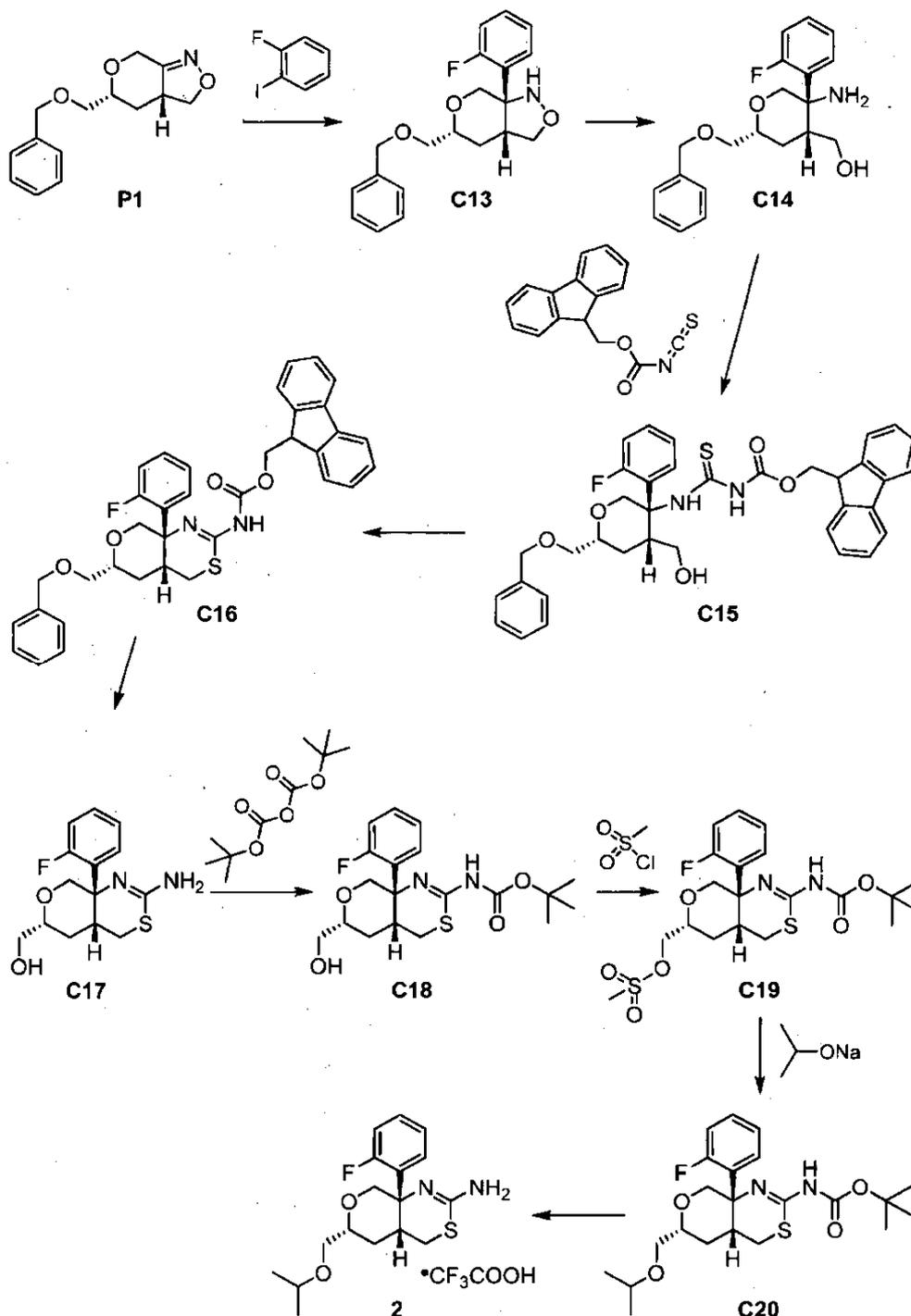
Una suspensión de $\{[(3S,4R)\text{-}3\text{-}(2,4\text{-difluorofenil})\text{-}4\text{-}(\text{hidroximetil})\text{tetrahidro-}2H\text{-piran-}3\text{-il}]\text{carbamotioil}\}$ carbamato de $9H\text{-fluoren-}9\text{-ilmetilo}$ (**C12**) (1,417 g, 2,701 mmol) en metanol (20 ml) fue tratada con ácido clorhídrico concentrado (12 M, 0,675 ml, 8,10 mmol) y calentada a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío, disuelta en diclorometano y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a presión reducida. El residuo fue disuelto en acetonitrilo (20 ml) y tratado con piperidina (2 ml); esta mezcla de reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, y después concentrada en vacío. La purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 7 % metanol en diclorometano) proporcionó el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 281 mg, 0,988 mmol, 37 %. LCMS m/z 285,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,45-1,52 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,63 (d a, $J=10,9$ Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,35 (ddd, $J=9,5, 8,7, 6,7$ Hz, 1H).

20

25

Ejemplo 2

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2-Fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina, sal trifluoroacetato (**2**)



5

Etapa 1. Síntesis de (3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(benciloxi)metil]-7*a*-(2-fluorofenil)hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C13**).

Se añadió *n*-Butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 11,3 ml, 28,3 mmol) por goteo a una solución de 1-fluoro-2-yodobenceno (3,30 ml, 28,3 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (26 ml) y tolueno (116 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción fue sometida a agitación a esta temperatura durante 30 minutos. En un matraz separado, una solución de (3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**P1**) (3,50 g, 14,2 mmol) en tolueno (116 ml) fue enfriada hasta -78 °C y tratada con dietil eterato de trifluoruro de boro (3,49 ml, 28,3 mmol); esta mezcla

10

también se dejó agitar a -78 °C durante 30 minutos, y después fue añadida a través de cánula durante tres a cuatro minutos a la solución de arilitio. La mezcla de reacción fue sometida a agitación a -78 °C durante aproximadamente 30 minutos y después fue inactivada con solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla fue extraída tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 20 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 4,39 g, 12,8 mmol, 90 %. El resultado estereoquímico de esta reacción (fusión de anillo *cis*) se estableció a través de análisis de rayos X de cristal individual del intermedio **C17** (véanse datos más adelante). LCMS *m/z* 344,5 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50-1,61 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,50 (dd, mitad de patrón ABX, *J*=10,3, 4,1 Hz, 1H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,72 (d a, *J*=7,2 Hz, 1H), 3,85-3,93 (m, 2H), 4,20 (dd, *J*=12,7, 1,8 Hz, 1H), 4,61 (AB cuarteto, *J*_{AB}=12,1 Hz, Δ*V*_{AB}=22,5 Hz, 2H), 7,04 (ddd, *J*=12,1, 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J*=7,8, 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,26-7,40 (m, 6H), 7,95 (ddd, *J*=8,1, 8,0, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de {(2*R*,4*R*,5*S*)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2-fluorofenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-il}metanol (**C14**).

El compuesto **C14** se preparó a partir de (3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(benciloxi)metil]-7*a*-(2-fluorofenil)hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C13**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de [(3*S*,4*R*)-3-amino-3-(2,4-difluorofenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-il]metanol (**C11**) en el Ejemplo 1. El producto se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 346,2 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65 (ddd, *J*=14,0, 4,3, 2,5 Hz, 1H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 3,35 (dd, *J*=11,5, 2,9 Hz, 1H), 3,47-3,61 (m, 3H), 3,66 (dd, *J*=10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,84-3,92 (m, 1H), 4,27 (dd, *J*=11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,61 (AB cuarteto, *J*_{AB}=12,1 Hz, Δ*V*_{AB}=25,1 Hz, 2H), 7,06 (ddd, *J*=13,0, 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,64-7,72 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis de carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metil {(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahydro-2*H*-piran-3-il}carbamotioilo (**C15**).

Se convirtió {(2*R*,4*R*,5*S*)-5-Amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2-fluorofenil) tetrahydro-2*H*-piran-4-il}metanol (**C14**) en el producto de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de [(3*S*,4*R*)-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahydro-2*H*-piran-3-il]carbamotioil}carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (**C12**) en el Ejemplo 1. Rendimiento: 1,65 g, 2,63 mmol, 89 % en dos etapas. LCMS *m/z* 627,4 (M+1).

Etapa 4. Síntesis de [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-[(benciloxi)metil]-8*a*-(2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de 9*H*-fluoren-9-il)metilo (**C16**).

Se dividió {(3*S*,4*R*,6*R*)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahydro-2*H*-piran-3-il}carbamotioil carbamato de (9*H*-Fluoren-9-il)metilo (**C15**) (1,6 g, 2,6 mmol) en tres porciones y cada porción fue disuelta en metanol (8 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (12 M, 212 μl, 2,54 mmol) a cada porción y las tres mezclas de reacción fueron calentadas a 70 °C durante 2 horas. Las reacciones fueron combinadas y concentradas en vacío a fin de proporcionar el producto como un sólido de color blanquecino, el cual fue utilizado sin purificación adicional. Rendimiento: 1,4 g, 2,3 mmol, 88 %. LCMS *m/z* 609,4 (M+1).

Etapa 5. Síntesis de [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-amino-8*a*-(2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]metanol (**C17**).

Se dividió [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-[(benciloxi)metil]-8*a*-(2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a* -hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de 9*H*-Fluoren-9-ilmetilo (**C16**) (1,4 g, 2,3 mmol) en dos porciones; cada una fue mezclada con ácido clorhídrico concentrado (12 M, 6 ml) y calentada hasta 120 °C durante 3 horas. Las mezclas de reacción fueron combinadas y concentradas en vacío. El sólido de color blanco resultante fue disuelto en acetonitrilo (20 ml) y tratado con piperidina (5 ml). La mezcla de reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 42 horas, concentrada a presión reducida y sometida a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 4 % metanol en diclorometano) para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 601 mg, 2,03 mmol, 88 %. LCMS *m/z* 297,1 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) picos característicos: δ 2,86 (dd, mitad de patrón ABX, *J*=12,7, 2,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, mitad de patrón ABX, *J*=12,9, 4,1 Hz, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,59 (d, *J*=5,1 Hz, 2H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,84 (d, *J*=11,9 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J*=11,9, 1,4 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J*=13,1, 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,33 (ddd, *J*=8,0, 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H). La configuración absoluta y relativa del compuesto de título fue confirmada a través de cristalografía de rayos X:

Análisis de rayos X de cristal individual

La recogida de datos se efectuó en un difractorómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recogida de datos consistió en 3 barridos omega en un ángulo bajo y 3 en un ángulo elevado, cada uno con incremento de 0,5. Además, se recogieron 2 barridos phi para mejorar la calidad de la corrección de absorción.

La estructura fue resuelta a través de procedimientos directos utilizando el paquete de software SHELX en el grupo de espacio P2(1). La estructura fue refinada a continuación por medio del procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos que no son hidrógeno y fueron refinados utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópicos.

Se reveló una molécula de diclorometano a partir del mapa de diferencia durante el refinado inicial y modelado como tal.

5 Los átomos de hidrógeno ubicados sobre el nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencia de Fourier y refinados de manera libre, en tanto que el átomo de hidrógeno unido al oxígeno fue refinado con distancia restringida. Los átomos de hidrógeno restantes fueron colocados en posiciones calculadas y se les permitió moverse sobre sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópicos para todos los átomos de hidrógeno.

La configuración absoluta fue confirmada mediante examen del parámetro de Flack. En este caso, el parámetro = 0,01 con una ESD de 0,03, dentro del rango para una determinación de la configuración absoluta exitosa.

10 El índice-R final fue de 4,8 %. Una diferencia final de Fourier no reveló pérdida ni colocación errónea de la densidad de electrones.

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

15 *Software y Referencias:*

SHELXTL, Versión 5,1, Bruker AXS, 1997
 PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13,
 MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van
 20 de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457,
 R. W. W. Hooff et al., J. Appl. Cryst. 2008, 41, 96-103,
 H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881,

Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de estructura para C17.

Cristalización	diclorometano	
Formula empírica	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ FN ₂ O ₂ S	
Peso de la fórmula	381,28	
Temperatura	296(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	monoclínico	
Grupos de espacio	P2(1)	
Dimensiones de celda unitaria	a = 7,1784(2) Å	α = 90°.
	b = 10,2742(3) Å	β = 97,580(2)°.
	c = 11,7778(3) Å	γ = 90°.
Volumen	861,05(4) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,471 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	4,707 mm ⁻¹	
F (000)	396	
Tamaño de cristal	0,75 x 0,19 x 0,12 mm ³	
Rango theta para recogida	3,79 a 69,15°	
Rangos de índice	-7 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 10	
Reflejos recogidos	4268	
Reflejos independientes	2641 [R _{int} = 0,0171]	
Totalidad theta = 69,15°	93,4 %	
Corrección de absorción	Empírica	
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de la matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	2641 / 2 / 220	
Bondad de ajuste en F ²	1,036	
Índices R final [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0477, wR2 = 0,1287	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0512, wR2 = 0,1319	
Parámetro de estructura absoluta	0,01(3)	
Diferencia pico más grande y hueco	0,413 y -0,407 e.Å ⁻³	

Tabla 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **C17**. $U(\text{eq})$ está definido como un tercio del trazo del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	3187(6)	5872(4)	507(4)	55(1)
C(2)	1988(7)	5448(5)	-429(4)	67(1)
C(3)	1346(7)	4182(5)	-455(4)	68(1)
C(4)	1920(7)	3379(5)	438(4)	68(1)
C(5)	3129(6)	3820(4)	1374(3)	55(1)
C(6)	3807(5)	5098(4)	1440(3)	47(1)
C(7)	5140(5)	5566(3)	2490(3)	44(1)
C(8)	4153(5)	6700(4)	3046(3)	48(1)
C(9)	7022(6)	7799(4)	3673(4)	53(1)
C(10)	8011(6)	8486(5)	4733(4)	64(1)
C(11)	8174(6)	6740(4)	3188(4)	54(1)
C(12)	7024(5)	6084(4)	2168(3)	49(1)
C(13)	8065(6)	5038(4)	1612(3)	54(1)
C(14)	6756(5)	3705(4)	3407(3)	46(1)
C(15)	3309(11)	449(9)	3247(6)	113(2)
Cl(1)	3960(4)	316(2)	1904(2)	127(1)
Cl(2)	956(3)	416(3)	3310(2)	125(1)
F(1)	3773(5)	7128(3)	482(2)	81(1)
N(1)	6937(7)	2765(4)	4204(4)	61(1)
N(2)	5416(4)	4536(3)	3364(2)	44(1)
O(1)	5313(4)	7258(3)	3987(2)	52(1)
O(2)	7116(5)	9683(3)	4950(3)	69(1)
S(001)	8574(2)	3625(1)	2529(1)	61(1)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para **C17**.

C(1)-F(1)	1,358(5)	C(5)-C(6)-C(7)	120,9(3)
C(1)-C(2)	1,377(6)	N(2)-C(7)-C(6)	110,5(3)
C(1)-C(6)	1,382(5)	N(2)-C(7)-(12)	112,2(3)
C(2)-C(3)	1,378(8)	C(6)-C(7)-C(12)	112,5(3)
C(3)-C(4)	1,357(7)	N(2)-C(7)-C(8)	105,8(3)
C(4)-C(5)	1,386(6)	C(6)-C(7)-C(8)	107,7(3)
C(5)-C(6)	1,400(6)	C(12)-C(7)-C(8)	107,9(3)
C(6)-C(7)	1,537(5)	O(1)-C(8)-C(7)	112,3(3)
C(7)-N(2)	1,472(5)	O(1)-C(9)-C(11)	110,1(3)
C(7)-C(12)	1,547(5)	O(1)-C(9)-C(10)	106,8(3)
C(7)-C(8)	1,552(5)	C(11)-C(9)-C(10)	114,9(4)
C(8)-O(1)	1,417(5)	O(2)-C(10)-C(9)	112,0(4)
C(9)-O(1)	1,438(5)	C(12)-C(11)-C(9)	110,3(3)
C(9)-C(11)	1,523(6)	C(13)-C(12)-C(11)	114,2(3)
C(9)-C(10)	1,525(6)	C(13)-C(12)-C(7)	111,2(3)
C(10)-O(2)	1,426(6)	C(11)-C(12)-C(7)	111,1(3)
C(11)-C(12)	1,522(6)	C(12)-C(13)-S(001)	112,6(3)
C(12)-C(13)	1,506(5)	N(2)-C(14)-N(1)	120,6(4)
C(13)-S(001)	1,817(4)	N(2)-C(14)-S(001)	128,0(3)
C(14)-N(2)	1,282(5)	N(1)-C(14)-S(001)	111,4(3)
C(14)-N(1)	1,342(6)	Cl(2)-C(15)-Cl(1)	115,6(4)
C(14)-S(001)	1,770(4)	C(14)-N(2)-C(7)	122,5(3)
C(15)-Cl(2)	1,701(8)	C(8)-O(1)-C(9)	112,9(3)
C(15)-Cl(1)	1,713(8)	C(14)-S(001)-C(13)	101,75(18)
F(1)-C(1)-C(2)	116,5(4)		
F(1)-C(1)-C(6)	119,7(4)		
C(2)-C(1)-C(6)	123,8(4)		
C(1)-C(2)-C(3)	119,2(4)		
C(4)-C(3)-C(2)	119,3(4)		
C(3)-C(4)-C(5)	120,8(5)		
C(4)-C(5)-C(6)	121,8(4)		
C(1)-C(6)-C(5)	115,0(4)		
C(1)-C(6)-C(7)	124,1(4)		

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes.

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **C17**. El exponente de factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	64(3)	58(2)	44(2)	5(2)	9(2)	8(2)
C(2)	75(3)	85(3)	40(2)	6(2)	4(2)	19(3)
C(3)	61(3)	93(4)	47(2)	-20(2)	-2(2)	10(2)
C(4)	69(3)	67(3)	67(3)	-11(2)	0(2)	6(2)
C(5)	62(2)	54(2)	48(2)	-2(2)	6(2)	10(2)
C(6)	48(2)	55(2)	38(2)	-1(2)	9(1)	6(2)
C(7)	48(2)	48(2)	37(2)	6(2)	11(1)	3(2)
C(8)	45(2)	55(2)	43(2)	4(2)	6(2)	6(2)
C(9)	53(2)	53(2)	53(2)	1(2)	13(2)	1(2)
C(10)	61(3)	68(3)	63(3)	-5(2)	5(2)	-5(2)
C(11)	49(2)	60(2)	55(2)	2(2)	15(2)	0(2)
C(12)	49(2)	57(2)	42(2)	7(2)	12(2)	5(2)
C(13)	55(2)	66(2)	43(2)	6(2)	17(2)	11(2)
C(14)	51(2)	51(2)	35(2)	1(2)	7(1)	1(2)
C(15)	112(5)	122(5)	102(5)	-21(4)	1(4)	23(5)
Cl(1)	166(2)	99(1)	125(2)	27(1)	60(1)	34(1)
Cl(2)	105(1)	153(2)	118(1)	-28(1)	12(1)	-20(1)
F(1)	105(2)	68(2)	64(2)	24(1)	-6(1)	-9(1)
N(1)	68(3)	57(2)	60(2)	13(2)	18(2)	18(2)
N(2)	49(2)	51(2)	35(2)	3(1)	11(1)	2(1)
O(1)	50(2)	58(2)	49(2)	-10(1)	13(1)	0(1)
O(2)	86(2)	59(2)	64(2)	-8(2)	24(2)	-4(2)
S(001)	65(1)	66(1)	55(1)	8(1)	23(1)	19(1)

5 **Tabla 5.** Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **C17**.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	1616	6008	-1036	80
H(3)	529	3882	-1078	81
H(4)	1496	2523	421	82
H(5)	3499	3250	1975	66
H(8A)	3805	7367	2474	57
H(8B)	3010	6378	3303	57
H(9)	6688	8453	3075	63
H(10A)	8017	7919	5392	77
H(10B)	9306	8656	4628	77
H(11A)	9298	7119	2950	65
H(11 B)	8557	6097	3776	65
H(12)	6710	6762	1589	59
H(13A)	9236	5394	1420	65
H(13B)	7317	4769	905	65
H(15A)	3890	-256	3714	136
H(15B)	3810	1258	3584	136
H(99A)	6130(70)	2670(50)	4680(40)	57(13)
H(99B)	7560(60)	2240(40)	4200(30)	38(12)
H(98A)	7420(160)	9760(120)	5790(20)	220(50)

Etapa 6. Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C18**).

10 Se añadió trietilamina (0,455 ml, 3,26 mmol) a una solución de [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano(3,4-d)[1,3]tiazin-6-il]metanol (**C17**) (601 mg, 2,03 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (5 ml). Se añadió después dicarbonato de di-*terc*-butilo (575 mg, 2,63 mmol), y se permitió la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. En este punto, se observó el material de partida por medio de cromatografía de capa fina, de modo que se añadió 4-(dimetilamino)piridina (25 mg, 0,20 mmol), y la mezcla de reacción fue calentada hasta 50 °C durante 24 horas.

15 Se eliminaron los disolventes en vacío, y el residuo fue purificado a través de cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 4 % metanol en diclorometano) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 350 mg, 0,883 mmol, 43 %. LCMS *m/z* 397,2 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,51 (s, 9H),

1,62-1,69 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 3,59 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,81 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J=12,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,33 (ddd, $J=8,1, 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H).

5 Etapa 7. Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]metil metanosulfonato (**C19**).

10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (32,2 μ l, 0,474 mmol) a una solución a 0 °C de de [(4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C18**) (94 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,198 ml, 1,42 mmol) en diclorometano (1 ml). Se permitió el calentamiento de la reacción hasta temperatura ambiente y se sometió a agitación durante 18 horas. Se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada y se extrajo la mezcla tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, lavadas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 50 % acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 86 mg, 0,18 mmol, 75 %.

15 LCMS m/z 475,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 1,60-1,68 (m a, 1H), 1,92-2,07 (m a, 1H), 2,56 (dd, $J=12,9, 2,9$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J=12,7, 3,9$ Hz, 1H), 3,07-3,19 (m a, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,79 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,21 (dd, $J=12,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,27 (dd, mitad del patrón ABX, $J=11,3, 6,2$ Hz, 1H), 4,32-4,38 (m a, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,30-7,39 (m a, 2H).

Etapa 8. Síntesis de {(4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C20**).

20 La sal de sodio de 2-propanol (34 mg, 0,41 mmol) fue disuelta en 2-propanol (1,5 ml), y esta fue añadida a una solución de [(4aR,6R,8aS)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]metil metanosulfonato (**C19**) (40 mg, 0,084 mmol) en 2-propanol (0,5 ml). Después de 18 horas, se añadió la sal de sodio (34 mg, 0,41 mmol), y se continuó la agitación durante 66 horas. Después de la adición de una solución de cloruro de amonio acuosa, la mezcla fue extraída tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, lavadas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas in vacuo. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía de capa fina preparatoria sobre gel de sílice (Eluyente: 1:1 acetato de etilo/heptano) para proporcionar el producto como una espuma de color blanco. Rendimiento: 11,2 mg, 0,255 mmol, 30 %.

25 LCMS m/z 439,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,19 (d a, $J=6,2$ Hz, 6H); 1,54 (s, 9H), 1,63-1,71 (m a, 1H), 1,83-1,97 (m a, 1H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,93 (dd, $J=13, 4$ Hz, 1H), 3,07-3,18 (m a, 1H), 3,41 (dd, $J=9,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,72-3,89 (m, 2H), 4,20 (d a, $J=12$ Hz, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H).

30

Etapa 9. Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina, sal trifluoroacetato (2).

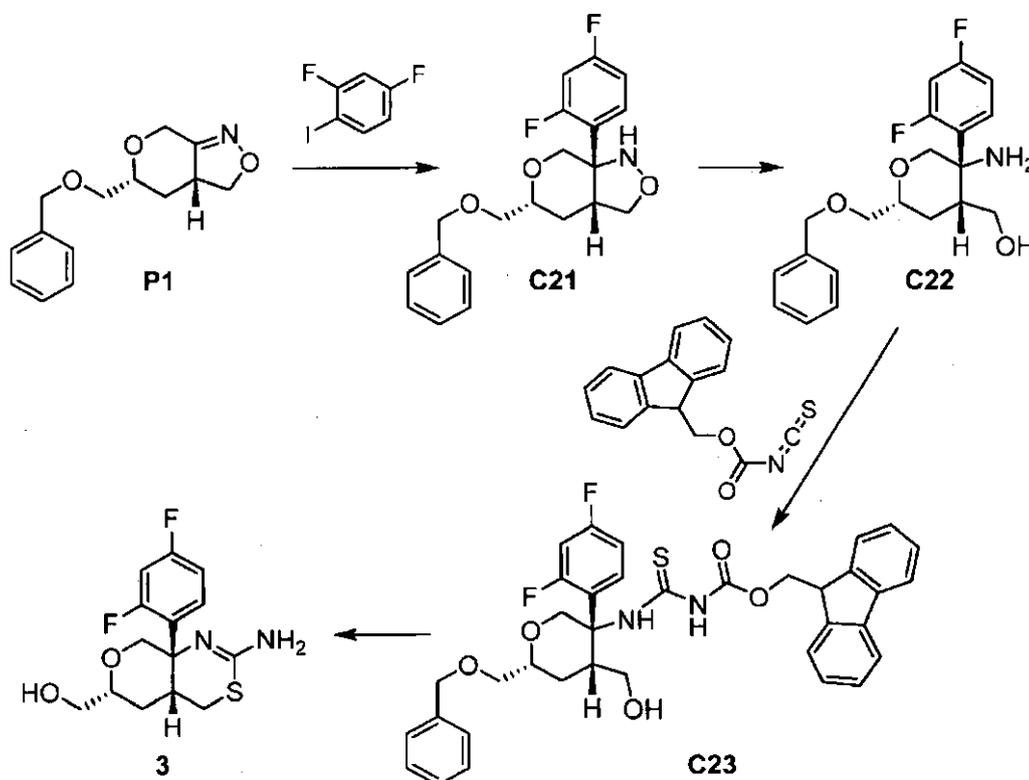
35 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución a °C de {(4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C20**) (11,2 mg, 0,0255 mmol) en diclorometano (1,5 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se sometió a agitación durante 18 horas. Después de eliminar los solventes en vacío, el residuo fue purificado a través de HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 5 μ m; Fase móvil A: 0,05 % ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0,05 % ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 20 % a 100 % B) para obtener el producto como un aceite. RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,09 (d, $J=5,7$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J=6,1$ Hz, 3H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,70-1,75 (m, 1H), 2,84 (dd, $J=12,7, 4,0$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J=13,2, 2,6$ Hz, 1H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,42 (dd, mitad del patrón ABX, $J=10,3, 4,2$ Hz, 1H), 3,46 (dd, mitad del patrón ABX pattern, $J=10,5, 5,7$ Hz, 1H), 3,58 (septeto, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{AB}=12$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=32$ Hz, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H).

40

45

Ejemplo 3

[(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol (**3**)



5 Etapa 1. Síntesis de (3aR,5R,7aS)-5-[(benciloxi)metil]-7a-(2,4-difluorofenil)hexahidro-1H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol (**C21**).

Se añadió dietil eterato de trifluoruro de boro (0,603 ml, 4,88 mmol) a una solución de (3aR,5R)-5-[(benciloxi)metil]-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol (**P1**) (500 mg, 2,02 mmol) en una mezcla 3:1 de tolueno y dipropan-2-il éter (20 ml) a -78 °C. La reacción fue sometida a agitación a esta temperatura durante 10 minutos, tratada después con 2,4-difluoro-1-yodobenceno (0,271 ml, 2,27 mmol). Manteniendo la temperatura de reacción de -78 °C a -73 °C, se añadió lentamente *n*-butilitio (2,5 M en hexanos, 0,855 ml, 2,14 mmol). La reacción fue sometida a agitación a -78 °C durante 1 hora, desactivada después con solución de cloruro de amonio acuosa saturada y agua. Después de tres extracciones con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y concentradas en vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % a 20 % acetato de etilo en heptano) generó el producto como un aceite incoloro. El incremento del gradiente hasta 30 % de acetato de etilo en heptano proporcionó el material de partida recuperado (241 mg, 0,974 mmol). Rendimiento: 399 mg, 1,10 mmol, 54 % (rendimiento cuantitativo basado en el material de partida recuperado). LCMS *m/z* 362,2 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48-1,60 (m, 1H, presunto; parcialmente oscurecido por el pico del agua), 1,82-1,90 (m, 1H), 3,04-3,12 (m, 1H), 3,50 (dd, mitad del patrón ABX pattern, *J*=10,2, 4,1 Hz, 1H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,72 (d a, *J*=7 Hz, 1H), 3,82-3,90 (m, 2H), 4,14 (dd, *J*=12,7, 1,8 Hz, 1H), 4,60 (AB cuarteto, *J*_{AB}=12,1 Hz, Δ*v*_{AB}=21,4 Hz, 2H), 6,80 (ddd, *J*=11,9, 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,93 (ddd, *J*=9,1, 9,0, 6,8 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de [(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-pirano-4-il]metanol (**C22**).

Se mezcló (3aR,5R,7aS)-5-[(Benciloxi)metil]-7a-(2,4-difluorofenil)hexahidro-1H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol (**C21**) (742 mg, 2,05 mmol) con ácido acético (6,8 ml). Después de la adición de polvo de zinc (1,75 g, 26,7 mmol), la mezcla de reacción fue sometida a agitación durante 18 horas. Se eliminó el material insoluble a través de filtración, y los sólidos fueron lavados con acetato de etilo. Los filtrados combinados fueron lavados con una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas bajo presión reducida a fin de proporcionar el producto como un aceite opaco, el cual fue utilizado en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 748 mg, cuantitativo. LCMS *m/z* 364,4 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65 (ddd, *J*=14,0, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 1,98-2,16 (m a, 1H), 2,24-2,41 (m a, 1H), 3,32-3,41 (m, 1H), 3,42-3,60 (m, 3H), 3,60-3,73 (m a, 1H), 3,82-3,92 (m a, 1H), 4,22 (dd, *J*=11,5, 2,3 Hz, 1H), 4,61

(AB cuarteto, las señales campo arriba están ensanchadas, $J_{AB}=12,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=29$ Hz, 2H), 6,83 (ddd, $J=12,6$, 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,92-7,05 (m a, 1H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,62-7,79 (m a, 1H).

Etapa 3. Síntesis de $\{[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamotioil\}$ carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (**C23**).

- 5 La conversión de $[(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]metanol$ (**C22**) en el producto se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de $\{[(3S,4R)-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamotioil\}$ carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (**C12**) en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo como un sólido blanco. Rendimiento: 995 mg, 1,54 mmol, 75 %. LCMS m/z 645,6 (M+1). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: δ 3,52 (dd, $J=10,3$, 4,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, $J=10,2$, 6,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, mitad del patrón ABX, $J=10,6$, 6,9 Hz, 1H), 4,60 (AB cuarteto, $J_{AB}=12,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=11,1$ Hz, 2H), 6,73-6,81 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 2H).

Etapa 4. Síntesis de $[(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol$ (**3**).

- 15 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 2 M, 17,6 ml) a una solución de metanol de $\{[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamotioil\}$ carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (**C23**) (995 mg, 1,54 mmol), y la mezcla de reacción fue calentada hasta 70 °C durante 2 horas. En este punto, el análisis de LCMS indicó que el material de partida se había consumido. Se permitió la destilación del metanol, y el residuo acuoso fue calentado hasta 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue dividida entre agua y acetato de etilo, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Estas capas orgánicas observadas mediante separación cromatográfica, seguida por análisis de RMN de 1H y LCMS, contenían el material ciclado reteniendo aún el grupo protector fluorenilmetoxicarbonilo. La capa acuosa fue alcalinizada con solución de bicarbonato sódico acuosa saturada y extraída tres veces con acetato de etilo. Estos extractos fueron combinados, lavados con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados a presión reducida. El residuo fue triturado con diclorometano para obtener el producto como un sólido de color blanco. El filtrado obtenido de la trituración fue concentrado en vacío y triturado con diclorometano para obtener el producto adicional, también como un sólido de color blanco. Rendimiento: 235 mg, 0,748 mmol, 49 %. LCMS m/z 315,3 (M+1). RMN de 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41-1,47 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,65 (dd, mitad de patrón ABX, $J=11,7$, 6,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, mitad de patrón ABX, $J=11,7$, 3,2 Hz, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,85 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J=11,2$, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (ddd, $J=12,4$, 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,34 (ddd, $J=9,1$, 9,0, 6,7 Hz, 1H).

Análisis de rayos X de cristal individual

La recogida de datos se efectuó en un difractorómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recogida de datos consistió en 3 barridos omega en un ángulo bajo y 3 en un ángulo elevado, cada uno con incremento de 0,5. Además, se recogieron 2 barridos phi para mejorar la calidad de la corrección de absorción.

- 35 La estructura fue resuelta a través de procedimientos directos utilizando el paquete de software SHELX en el grupo de espacio P2(1). La estructura fue refinada a continuación por medio del procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos que no son hidrógeno y fueron refinados utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópicos.

- 40 Los átomos de hidrógeno ubicados sobre el nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencia de Fourier y refinados de manera libre en el caso de H99a y H99b; restringidos en el caso de H98a. Los átomos de hidrógeno restantes fueron colocados en posiciones calculadas y se les permitió moverse sobre sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópicos para todos los átomos de hidrógeno.

- 45 La configuración absoluta fue confirmada mediante examen del parámetro de Flack. En este caso, el parámetro = 0,0867 con una ESD de 0,507, dentro del rango para una determinación de la configuración absoluta con la presunción de una muestra enantioméricamente pura.

El índice-R final fue de 7,2 %. Una diferencia final de Fourier no reveló pérdida ni colocación errónea de la densidad de electrones. Esto es superior al valor R esperado para un compuesto con esta fórmula, posiblemente debido al solvato.

- 50 El cristal pertinente, la recogida de datos y el refinamiento se resumen en la Tabla 6. Las coordenadas atómicas, longitudes de enlace, ángulos de enlace, ángulos de torsión y parámetros de desplazamiento se presentan en las Tablas 7-10.

Tabla 6. Datos de cristal y refinamiento de estructura para el Ejemplo 3.

Cristalización	metanol
Formula empírica	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₂ S
Peso de la fórmula	399,27
Temperatura	273(2) K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupos de espacio	P2(1)
Dimensiones de celda unitaria	a = 7,2335(9) Å α = 90°. b = 10,3268(13) Å β = 97,267(6)°. c = 11,7941(13) Å γ = 90°.
Volumen	873,93(18) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,517 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	4,751 mm ⁻¹
F (000)	412
Rango theta para recogida de datos	3,78 a 54,23°.
Rangos de índice	-7<=h<=5, -10<=k<=9, -12<=l<=12
Reflejos recogidos	2206
Reflejos independientes	1552 [R(int) = 0,0512]
Totalidad theta = 54,23°	86,0 %
Corrección de absorción	Empírica
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	1552 / 2 / 229
Bondad de ajuste en F ²	1,160
Índices R final [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0720, wR2 = 0,2020
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0789, wR2 = 0,2247
Parámetro de estructura absoluta	0,09(5)
Diferencia pico más grande y hueco	0,429 y -0,316 e. Å ⁻³

Tabla 7. Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes (Å² x 10³) para el Ejemplo 3. U(eq) está definido como un tercio del trazo del tensor U_{ij} ortogonalizado

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1730(12)	1090(10)	3436(6)	52(2)
C(2)	150(12)	2884(10)	2535(6)	51(2)
C(3)	2050(13)	3407(10)	2182(6)	58(2)
C(4)	3044(15)	2308(12)	1636(7)	65(3)
C(5)	-1172(12)	2367(11)	1487(6)	56(2)
C(6)	-1770(15)	3111(14)	539(7)	71(3)
C(7)	-2955(14)	2636(13)	-399(7)	69(3)
C(8)	-3568(17)	1391(13)	-337(7)	74(3)
C(9)	-3063(14)	613(12)	584(8)	70(3)
C(10)	-1870(13)	1111(11)	1492(6)	60(2)
C(11)	-814(12)	4021(11)	3035(6)	55(2)
C(12)	2056(12)	5157(11)	3633(7)	55(2)
C(13)	3187(14)	4078(11)	3209(7)	63(2)
C(14)	3004(15)	5856(13)	4652(8)	69(3)
C(99)	1810(20)	2630(20)	6736(11)	115(5)
Cl(1)	3982(6)	3080(6)	6724(3)	128(2)
Cl(3)	984(7)	2637(5)	8073(4)	129(2)
F(1)	-1135(10)	4338(8)	446(4)	89(2)
F(2)	-4728(10)	929(10)	-1219(5)	100(2)
N(1)	1914(16)	92(11)	4253(6)	71(3)
N(2)	448(10)	1871(8)	3431(5)	51(2)
O(1)	338(8)	4637(6)	3959(4)	54(2)
O(2)	2107(10)	7044(9)	4869(5)	75(2)
S(001)	3498(4)	922(3)	2547(2)	71(1)

Tabla 8. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para el Ejemplo 3.

C(1)-N(2)	1,228(12)	C(4)-C(3)-C(13)	115,7(8)
C(1)-N(1)	1,406(13)	C(4)-C(3)-C(2)	109,1(9)
C(1)-S(001)	1,763(7)	C(13)-C(3)-C(2)	110,0(6)
C(2)-N(2)	1,482(12)	C(3)-C(4)-S(001)	113,6(6)
C(2)-C(11)	1,522(14)	C(6)-C(5)-C(10)	116,5(9)
C(2)-C(5)	1,558(12)	C(6)-C(5)-C(2)	123,4(10)
C(2)-C(3)	1,581(12)	C(10)-C(5)-C(2)	120,1(7)
C(3)-C(4)	1,529(14)	F(1)-C(6)-C(5)	120,7(9)
C(3)-C(13)	1,541(13)	F(1)-C(6)-C(7)	116,3(9)
C(4)-S(001)	1,795(10)	C(5)-C(6)-C(7)	122,9(12)
C(5)-C(6)	1,380(14)	C(8)-C(7)-C(6)	117,3(10)
C(5)-C(10)	1,392(16)	F(2)-C(8)-C(9)	119,2(13)
C(6)-F(1)	1,357(16)	F(2)-C(8)-C(7)	118,0(10)
C(6)-C(7)	1,400(15)	C(9)-C(8)-C(7)	122,8(10)
C(7)-C(8)	1,365(18)	C(8)-C(9)-C(10)	118,3(11)
C(8)-F(2)	1,339(13)	C(9)-C(10)-C(5)	122,2(9)
C(8)-C(9)	1,363(16)	O(1)-C(11)-C(2)	112,7(7)
C(9)-C(10)	1,387(14)	O(1)-C(12)-C(14)	106,7(7)
C(11)-O(1)	1,434(11)	O(1)-C(12)-C(13)	109,5(9)
C(12)-O(1)	1,450(11)	C(14)-C(12)-C(13)	114,3(8)
C(12)-C(14)	1,493(15)	C(12)-C(13)-C(3)	109,6(8)
C(12)-C(13)	1,504(15)	O(2)-C(14)-C(12)	112,8(8)
C(14)-O(2)	1,427(15)	Cl(1)-C(99)-Cl(3)	116,1(8)
C(99)-Cl(1)	1,643(16)	C(1)-N(2)-C(2)	120,5(7)
C(99)-Cl(3)	1,753(14)	C(11)-O(1)-C(12)	113,4(6)
		C(1)-S(001)-C(4)	100,7(4)
N(2)-C(1)-N(1)	119,4(8)		
N(2)-C(1)-S(001)	131,7(7)		
N(1)-C(1)-S(001)	108,8(7)		
N(2)-C(2)-C(11)	107,5(6)		
N(2)-C(2)-C(5)	110,1(8)		
C(11)-C(2)-C(5)	107,8(7)		
N(2)-C(2)-C(3)	112,1(7)		
C(11)-C(2)-C(3)	107,1(8)		
C(5)-C(2)-C(3)	112,0(6)		

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes.

Tabla 9. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el Ejemplo 3. El exponente de factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

5

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	53(5)	65(7)	40(4)	-1(4)	16(3)	12(4)
C(2)	48(5)	66(6)	42(3)	12(4)	10(3)	-1(4)
C(3)	59(6)	70(7)	46(4)	4(4)	14(3)	11(4)
C(4)	71(6)	79(8)	47(4)	11(4)	16(4)	14(5)
C(5)	54(5)	76(7)	39(4)	13(4)	11(3)	11(4)
C(6)	75(7)	96(10)	44(4)	6(5)	10(4)	-3(5)
C(7)	69(7)	92(10)	47(4)	-5(5)	13(4)	8(6)
C(8)	80(8)	99(10)	41(5)	-17(5)	2(4)	14(6)
C(9)	66(7)	74(9)	69(6)	-11(5)	5(4)	6(5)
C(10)	62(6)	71(7)	49(4)	5(4)	11(4)	2(5)
C(11)	37(5)	70(6)	57(4)	4(4)	6(3)	5(3)
C(12)	42(5)	70(7)	53(4)	8(4)	5(3)	-3(4)
C(13)	56(6)	73(7)	60(4)	14(4)	12(4)	1(4)
C(14)	64(7)	76(7)	67(5)	13(6)	13(4)	23(5)
C(99)	123(13)	127(15)	94(8)	-23(9)	3(8)	-27(10)
Cl(1)	105(3)	162(5)	112(2)	46(3)	-3(2)	-36(3)
Cl(3)	147(4)	115(3)	134(3)	-42(3)	52(2)	-39(3)
F(1)	101(5)	98(6)	64(3)	28(3)	-4(3)	-15(4)
F(2)	102(5)	123(6)	70(3)	-34(4)	-14(3)	22(5)
N(1)	64(6)	92(8)	59(5)	17(4)	19(4)	27(6)
N(2)	48(4)	63(5)	44(3)	2(3)	17(3)	3(4)

(continuación)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	56(4)	58(4)	49(3)	-8(2)	11(2)	3(2)
O(2)	74(5)	90(6)	62(3)	-5(3)	19(3)	-9(4)
S(001)	79(2)	78(2)	63(1)	13(1)	30(1)	34(1)

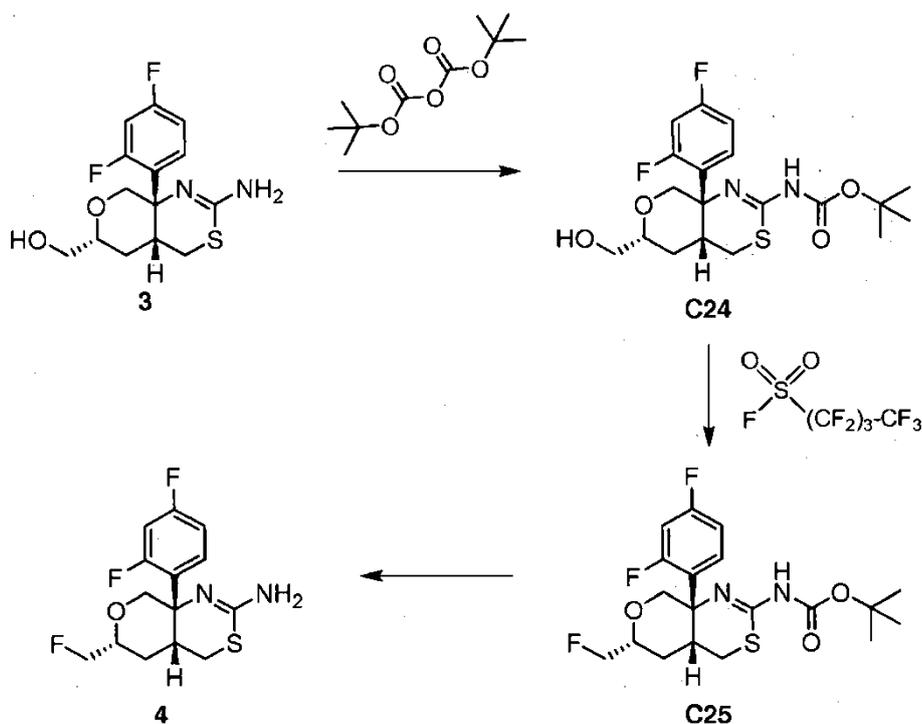
Tabla 10. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el Ejemplo 3.

	x	y	z	U(eq) ^a
H(021)	1739	4068	1592	69
H(02A)	4217	2630	1431	78
H(02B)	2286	2041	937	78
H(011)	-3310	3147	-1038	83
H(017)	-3508	-231	603	84
H(019)	-1524	589	2126	72
H(01C)	-1161	4653	2437	66
H(01 D)	-1948	3717	3307	66
H(023)	1749	5782	3012	66
H(01A)	3512	3455	3817	75
H(01 B)	4331	4424	2982	75
H(01 E)	3030	5301	5318	82
H(01 F)	4283	6033	4535	82
H(99A)	1668	1759	6426	138
H(99B)	1017	3194	6227	138
H(98A)	920(90)	7340(120)	5120(90)	80(30)
H(99A)	800(180)	-230(130)	4410(80)	70(30)
H(99B)	2740(100)	-420(70)	4230(40)	5(14)

5

Ejemplo 4

(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**4**)



Etapa 1. Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**C24**).

5 Se añadió trietilamina (0,168 ml, 1,20 mmol) a una solución de [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol (**3**) (235 mg, 0,748 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml). Se añadió después dicarbonato de di-*tert*-butilo (212 mg, 0,971 mmol) y se permitió la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron en vacío y el residuo fue absorbido en acetato de etilo y lavado con agua, lavado con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secado sobre sulfato de sodio, filtrado, y concentrado a presión reducida. La purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0 % hasta 10 % metanol en diclorometano) proporcionó el producto como una espuma de color blanco. Rendimiento: 257 mg, 0,620 mmol, 83 %. LCMS *m/z* 415,3 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,50 (s, 9H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,71-1,83 (m, 1H), 2,71 (dd, J=12,8, 2,6 Hz, 1H), 2,91 (dd, J=13,2, 4,0 Hz, 1H), 3,05-3,15 (m a, 1H), 3,58 (d, J=5,1 Hz, 2H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,80 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H).

15 Etapa 2. Síntesis de [(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**C25**).

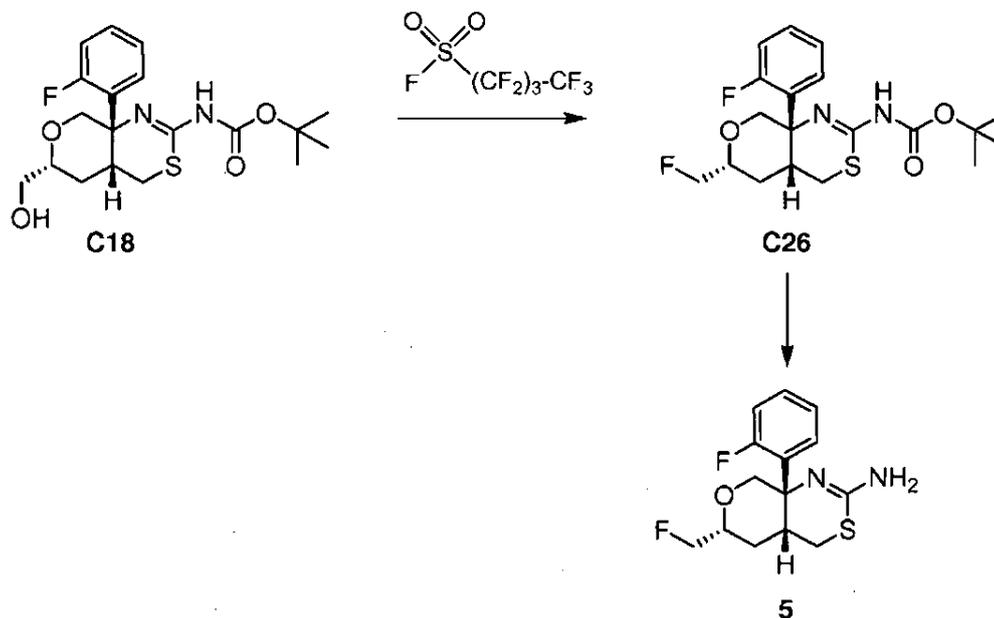
20 Se disolvió [(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**C24**) (82 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (0,8 ml) y tetrahidrofurano (0,2 ml). Se añadió 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorobutan-1-sulfonyl fluoruro (71,1 μl, 0,396 mmol), seguido por trihidrofluoruro de trietilamina (64,4 μl, 0,395 mmol), y después trietilamina (0,166 ml, 1,19 mmol), y se permitió la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió la solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, y la mezcla fue extraída tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, lavados con solución de cloruro de sodio acuosa saturada, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y concentrados en vacío. La purificación mediante cromatografía de capa fina preparatoria sobre gel de sílice (Eluyente: 5 % metanol en diclorometano) generó el producto como una espuma de color amarillo pálido. Rendimiento: 22 mg, 0,053 mmol, 27 %. LCMS *m/z* 415,4 (M-1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), picos característicos: δ 1,53 (s, 9H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,57 (dd, J=12,9, 2,8 Hz, 1H), 2,93 (dd, J=12,9, 3,8 Hz, 1H), 3,01-3,10 (m a, 1H), 3,79 (d a, J=12 Hz, 1H), 3,91-4,03 (m, 1H), 4,15 (dd, J=11,9, 1,9 Hz, 1H), 4,42 (ddd, mitad del patrón ABXY, J=46,7, 9,9, 3,6 Hz, 1H), 4,50 (ddd, mitad del patrón ABXY, J=47,7, 9,9, 6,4 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J=12,4, 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H).

30 Etapa 3. Síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (**4**).

35 Se convirtió [(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (**C25**) en el producto de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (4aR,6R,8aS)-8a-(2-fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal trifluoroacetato (**2**) en el Ejemplo 2. En este caso, se llevó a cabo la purificación mediante HPLC de fase inversa utilizando un sistema diferente (Columna: Waters XBridge C18, 5 μm; Fase móvil A: 0,03 % hidróxido de amonio en agua (v/v); Fase móvil B: 0,03 % hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5 % a 100 % B), generando el producto como un aceite. Rendimiento: 17 mg, 0,054 mmol, cuantitativo. LCMS *m/z* 317,2 (M+1). RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1,56-1,6 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 1H), 2,88 (dd, J=13,2, 3,5 Hz, 1H), 3,02 (d a, J=13 Hz, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,88 (d, mitad del cuarteto AB, J=12,3 Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,38-4,57 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H).

Ejemplo 5

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(Fluorometil)-8*a*-(2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**5**).



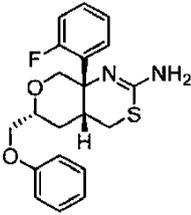
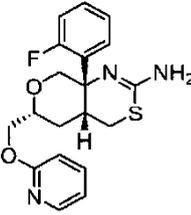
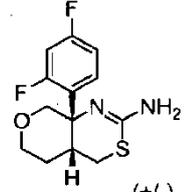
- 5 Etapa 1. [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(fluorometil)-8*a*-(2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C26**).

El compuesto **C26** se preparó a partir de [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C18**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis del [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C25**) en el Ejemplo 4, excepto que no se llevó a cabo cromatografía del producto bruto. Rendimiento: 40 mg, 0,10 mmol, 100 %. LCMS *m/z* 397,4 (M-1).

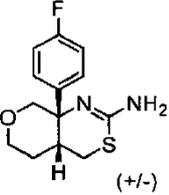
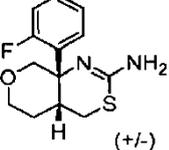
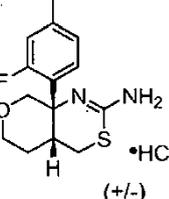
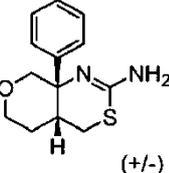
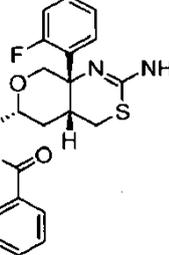
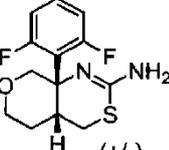
Etapa 2. Síntesis de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(fluorometil)-8*a*-(2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**5**).

Se convirtió el [(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(fluorometil)-8*a*-(2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (**C26**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2-fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina, sal trifluoroacetato (**2**) en el Ejemplo 2. En este caso, se llevó a cabo la purificación por HPLC de fase inversa usando un sistema diferente (Columna: Waters XBridge C18, 5 μm; Fase móvil A: 0,03 % hidróxido de amonio en agua (v/v); Fase móvil B: 0,03 % hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 25 % a 100 % B). Rendimiento: 3 mg, 0,01 mmol, 10 %. LCMS *m/z* 299,1 (M+1). RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,43-1,48 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 1H), 3,60 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,96 (dd, *J*=10,8, 1,5 Hz, 1H), 4,30-4,48 (m, 2H), 6,13 (s a, 2H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H).

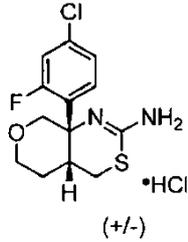
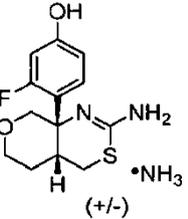
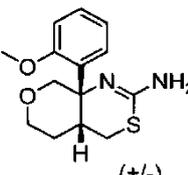
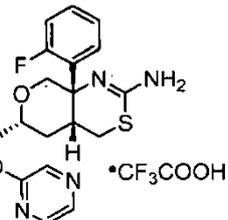
Tabla 11

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación: material(es) de partida	Estructura	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z ($M+1$) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z ($M+1$) (salvo que se indique de otro modo) ^h
6	Ej. 1; C23	 <p style="text-align: center;">•CF_3COOH</p>	RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,53-1,59 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 1H), 2,74 (sa, 2H), 2,77-2,83 (m, 1H), 3,43 (dd, mitad del patrón ABX, $J=10,3, 4,2$ Hz, 1H), 3,50 (dd, mitad del patrón ABX, $J=10,3, 5,9$ Hz, 1H), 3,63 (d a, $J=11$ Hz, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,88 (dd, $J=11,2, 1,5$ Hz, 1H), 4,51 (AB cuarteto, $J_{AB}=11,9$ Hz, $\Delta V_{AB}=18,0$ Hz, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 6H); 405,1
7	Ej. 4 ^a ; C18		RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,59-1,64 (m, 1H), 1,71-1,78 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 1H), 3,61 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,88-4,01 (m, 4H), 6,13 (s a, 2H), 6,91-6,97 (m, 3H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H); 373,1
8	Ej. 4 ^b ; C18		RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), picos característicos: δ 1,60-1,66 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 1H), 3,65 (d a, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,25 (dd, mitad del patrón ABX, $J=11,4, 6,6$ Hz, 1H), 4,28 (dd, mitad del patrón ABX, $J=11,4, 4,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,71 (ddd, $J=8,4, 7,0, 1,8$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J=4,8, 1,8$ Hz, 1H); 374,1
9	Ej. 2; C19	 <p style="text-align: center;">•CF_3COOH</p>	RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,11 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,51-1,60 (m, 1H), 1,69-1,75 (m, 1H), 2,84 (dd, $J=13,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J=13:2, 2,6$ Hz, 1H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 4H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{AB}=12,3$ Hz, $\Delta V_{AB}=34,3$ Hz, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 10,86 (s a, 1H); 325,1
10	Ej. 1 ^c ; C8	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,42-1,49 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 3H), 3,49-3,58 (m, 2H), 3,81 (dd, $J=11,0, 2,2$ Hz, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 7,11 (ddd, $J=8,4, 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J=12,7, 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (ddd, $J=9,2, 8,8, 7,0$ Hz, 1H); 285,2

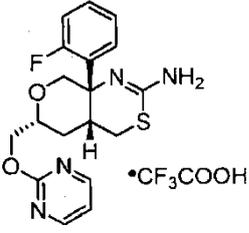
(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación: material(es) de partida	Estructura	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M+1) (salvo que se indique de otro modo) ⁿ
11	Ej. 1 ^c ; C8		RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,37-1,42 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,59 (dd, mitad del patrón ABX, $J=12,3, 2,6$ Hz, 1H), 2,68 (dd, mitad del patrón ABX, $J=12,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,51 (AB cuarteto, $J_{AB}=10,8$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=43,3$ Hz, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,90 (dd a, $J=11,0, 4,0$ Hz, 1H), 6,10 (s a, 2H), 7,15 (dd a, $J=8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H); 267,2
12	Ej. 1 ^c ; C8		1,39-1,47 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 2,61 (dd, $J=11,9, 2,6$ Hz, 1H), 2,88-2,99 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,77 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,05-4,13 (m, 2H), 7,03 (ddd, $J=12,8, 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J=7,8, 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,36 (ddd, $J=8,0, 8,0, 1,8$ Hz, 1H); 266,9
13	Ej. 1 ^c ; C8		1,38-1,46 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,59 (dd, $J=12,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,84-2,92 (m, 1H), 2,98 (dd, $J=12,2, 4,2$ Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,75 (d, $J=10,9$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J=11,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,08 (dd a, $J=11,2, 4,8$ Hz, 1H), 4,67 (s a, 2H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,22 (dd, $J=8,4, 8,2$ Hz, 1H); 281,1
14	Ej. 1 ^c ; C8		RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,38-1,44 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,45-2,50 (m, 1H, presunto; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 2,60 (dd a, mitad del patrón ABX, $J=12, 3$ Hz, 1H), 2,68 (dd, mitad del patrón ABX, $J=12,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,54 (AB cuarteto, $J_{AB}=11,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=31,1$ Hz, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,91 (dd a, $J=11, 4$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 4H); 249,2
15	Ej. 5 ^d ; C18		RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,56-1,62 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,77-2,84 (m, 1H), 3,61 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 3,91-3,96 (m, 1H), 3,99 (dd, $J=10,5, 1,5$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 6,19 (s a, 2H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,55 (dd a, $J=7,9, 7,9$ Hz, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H); 401,1
16	Ej. 1 ^{ce} ; C8		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,52-1,61 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 2H), 3,67 (ddd, $J=12,0, 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,97 (AB cuarteto, $J_{AB}=11,5$ Hz, $\Delta\nu_{AB}=30,3$ Hz, 2H), 4,02-4,08 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 7,41 (tt, $J=8,4, 6,0$ Hz, 1H); 285,1

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación: material(es) de partida	Estructura	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+1) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas m/z (M+1) (salvo que se indique de otro modo) ^h
17	Ej. 1 ^c ; C8	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	1,38-1,45 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 2,61 (dd, $J=12,3, 2,8$ Hz, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,93 (dd, $J=12,3, 4,2$ Hz, 1H), 3,65 (ddd, $J=11,9, 11,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J=11,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,07 (dd a, $J=11,3, 4,7$ Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H), 7,06 (dd, $J=12,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,32 (dd, $J=8,7, 8,5$ Hz, 1H); 301,0
18	Ej. 1 ^{c,f} ; C8	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	1,51 minutos ^h ; 283,0
19	Ej. 1 ^c ; C8	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32-1,37 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 2,57 (dd, mitad del patrón ABX, $J=12,3, 2,9$ Hz, 1H), 2,63 (dd, mitad del patrón ABX, $J=12,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,38 (d, $J=10,1$ Hz, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,88 (dd a, $J=11, 4$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 5,97 (s a, 2H), 6,90 (dd a, $J=7,5, 7,5$ Hz, 1H), 7,01 (d a, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H); 279,1
20	Ej. 1 ^c ; enantiómero de C9^g		RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,44-1,52 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 2H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,63 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,01 (dd, $J=11,1, 2,2$ Hz, 1H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,35 (ddd, $J=9,4, 8,9, 6,7$ Hz, 1H); 285,0
21	Ej 2 ⁱ ; C18	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	1,92 minutos ^h ; 375,2

(continuación)

Número de ejemplo	Procedimiento de preparación: material(es) de partida	Estructura	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+1) o tiempo de retención HPLC (minutos); Espectro de masas <i>m/z</i> (M+1) (salvo que se indique de otro modo) ^h
22	Ej 2 ⁱ ; C18		1,84 minutos ^h ; 375,2
<p>a. El compuesto C18 fue sometido a reacción de Mitsunobu con fenol. El éter de fenilo resultante fue desprotegido como en el Ejemplo 4 para proporcionar el producto.</p> <p>b. El compuesto C18 fue sometido a una reacción de Mitsunobu con piridin-2-ol. El éter de piridilo resultante fue desprotegido como en el Ejemplo 4 a fin de proporcionar el producto.</p> <p>c. Este Ejemplo fue preparado de la misma manera que el Ejemplo 1, excepto que se utilizó el compuesto racémico C8 en lugar del enantiómero C9.</p> <p>d. En lugar de la fluoración descrita en el Ejemplo 5, se hizo reaccionar el alcohol primario C18 con cloruro de benzoílo a fin de proporcionar el éster correspondiente. El éster resultante fue desprotegido como se describió en el Ejemplo 5 para proporcionar el producto.</p> <p>e. En este caso, se llevó a cabo la separación N-O reductiva con hidruro de litio y aluminio en lugar de zinc. La eliminación del grupo protector fluorenilmetoxicarbonilo se efectuó con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y octan-1-ol, de acuerdo con el procedimiento de J. E. Shepck II et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5329-5333.</p> <p>f. El compuesto C8 se hizo reaccionar con éter de bencilo 4-bromo-3-fluorofenilo en este caso. El grupo protector bencilo fue eliminado después de la ciclización: el tratamiento de {<i>cis</i>-8a-[4-(benciloxi)-2-fluorofenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-<i>d</i>][1,3]tiazin-2-il}carbamato de 9<i>H</i>-fluoren-9-ilmtilo con ácido clorhídrico concentrado durante 3 horas a 120 °C proporcionó el compuesto final protegido con fluorenilmetoxicarbonilo.</p> <p>g. El enantiómero de C9 {(3<i>aS</i>)-3,3a,4,5-tetrahidro-7<i>H</i>-pirano[3,4-<i>c</i>][1,2]oxazol} fue utilizado como material de partida; este se obtuvo como el enantiómero de primera elución de la separación descrita para el aislamiento de C9 en la Etapa 5 del Ejemplo 1.</p> <p>h. Condiciones HPLC. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: 0,05 % ácido trifluoroacético en agua (v/v); Fase móvil B: 0,05 % ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5 % hasta 95 % B durante 4,0 minutos, lineal; Velocidad de flujo: 2 ml/minuto.</p> <p>i. El compuesto C18 fue desprotonado con hidruro de sodio y después se hizo reaccionar con el reactivo heterocíclico sustituido con cloro apropiado. El éter de heteroarilo resultante fue desprotegido como en el Ejemplo 2 a fin de proporcionar el producto.</p>			

Ensayos biológicos:

5 **Ensayo sin células:** la beta-secretasa (BACE) es una de las enzimas involucradas en la generación del péptido amiloide beta encontrado en las placas amiloides de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este ensayo mide la inhibición de la enzima beta-secretasa como separación de un péptido no nativo.

Se utiliza un sustrato APP sintético que puede ser separado por medio de beta secretasa que tiene una biotina N-terminal y convertido en fluorescente mediante enlace covalente de Oregon Green en el residuo Cys para ensayar la actividad beta-secretasa en presencia o ausencia de los compuestos inhibidores. El sustrato es Biotin-GLTNIKTEEISEISY^hEVEFR-C[Oregon Green]KK-OH. La enzima BACE1 es un material purificado por afinidad a partir de medio acondicionado de células CHO-K1 que han sido transfectadas con una construcción BACE soluble (BACE1 delta^hTM96His). Los compuestos son incubados en una curva dosis respuesta ½ log a partir de una concentración superior de 100 μM con enzima BACE1 y el péptido fluorescente biotinilado en placas oscuras de 384-143 pozos (Thermo Scientific #4318). BACE1 está a una concentración final de 0,1 nM con una concentración final de sustrato de péptido de 150 nM en un volumen de reacción de 30 μl de tampón de ensayo (100 mM Acetato de Sodio, pH 4,5 (pH ajustado con ácido acético) y 0,001 % Tween-20). Las placas son cubiertas e incubadas durante 3 horas a 37 °C. La reacción se detiene con la adición de 30 μl de estreptavidina 1,5 μM (Pierce, N° 21125). Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, las placas se leen en un aparato PerkinElmer Envision para polarización fluorescente (Ex485 nm/ Em530 nm). La actividad de la enzima beta-secretasa se detecta mediante cambios en la polarización de fluorescencia que ocurre cuando el sustrato es separado por la enzima. La

incubación en presencia del inhibidor del compuesto demuestra la inhibición específica de la separación enzimática beta-secretasa del sustrato APP sintético.

5 Ensayo sin células completas (Ensayo sAPPβ in vitro): se tratan células de neuroglioma humanas H4 que sobreexpresan la APP₆₉₅ humana tipo natural durante 18 horas con el compuesto en una concentración final de DMSO del 1 %. Los niveles de sAPPβ se miden utilizando TMB-ELISA con captura de anticuerpo APP N-terminal (Affinity BioReagents, OMA1-O3132), indicador p 192 específico de sAPPβ tipo natural (Elan) y anti-HRP de conejo terciario (GE Healthcare).

Tabla 12. Actividad biológica de los Ejemplos 1 - 22

Número de ejemplo	NOMBRE IUPAC	BACE1 Ensayo sin células CI ₅₀ (μM) ^a	SAPPβ Ensayo sin células completas CI ₅₀ (nM) ^a
1	(4aR,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	6,70 ^b	211
2	(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal trifluoroacetato	0,396	72,9
3	[(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol	2,27	436
4	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	1,39	72,5
5	(4aR,6R,8aS)-6-(Fluorometil)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,838 ^b	83,4
6	(4aR,6R,8aS)-6-[(Benciloxi)metil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal del ácido trifluoroacético	0,0323	64,6
7	(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-(fenoximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,826	108
8	(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-[(piridin-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	2,38	239
9	(4aR,6R,8aS)-6-(Etoximetil)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal del ácido trifluoroacético	0,914	80,0
10	<i>rel</i> -(4aR,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	5,10	265
11	<i>rel</i> -(4aR,8aS)-8a-(4-Fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	7,52	380
12	<i>rel</i> -(4aR,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	7,95	436

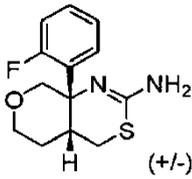
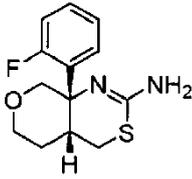
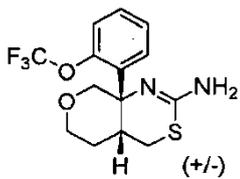
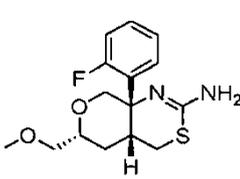
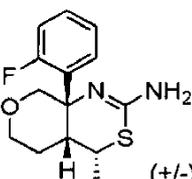
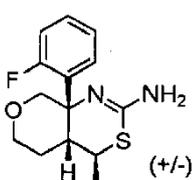
(continuación)

Número de ejemplo	NOMBRE IUPAC	BACE1 Ensayo sin células CI_{50} (μM) ^a	SAPP β Ensayo sin células completas CI_{50} (nM) ^a
13	<i>rel</i> -(4aR,8aS)-8a-(2-Fluoro-4-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal clorhidrato	3,73	438
14	<i>rel</i> -(4aR,8aS)-8a-Fenil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	10,4	477
15	Benzoato de [(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metilo	13,0	492
16	<i>rel</i> -(4aR,8aS)-8a-(2,6-Difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	13,8 ^b	506
17	<i>rel</i> -(4aR,8aS)-8a-(4-cloro-2-Fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal clorhidrato	10,2	775
18	<i>rel</i> -4-[(4aR,8aS)-2-Amino-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-3-fluorofenol, sal de amonio	5,35	1000
19	<i>rel</i> -(4aR,8aS)-8a-(2-Metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	>100	4030 ^b
20	(4aS,8aR)-8a-(2,4-Difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	>100	>27100
21	(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-[(pirazin-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal del ácido trifluoroacético	2,03 ^b	23,1 ^b
22	(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-[(pirimidin-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, sal del ácido trifluoroacético	8,03 ^b	71,1 ^b
a. Los valores de CI_{50} dados son la media geométrica de 2-4 determinaciones. b. El valor de CI_{50} es de una determinación individual.			

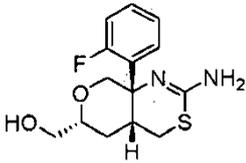
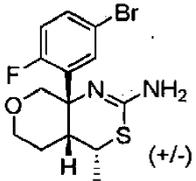
Los compuestos mostrados en la Tabla 13 pueden prepararse como se describe en los Esquemas Generales anteriores o como se describe en el documento WO 201 0/038686. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de

5

Tabla 13. Actividad biológica de los Ejemplos 23-30

N.º de ejemplo	Estructura	BACE1 Ensayo sin células Cl ₅₀ (nM) ^a	sAPPβ Ensayo con células completas Cl ₅₀ (nM) ^a
23		7950	436
24		4540	452
25		87900 ^b	N.D. ^c
26		1240	148
27		6720	434
28		11200	445

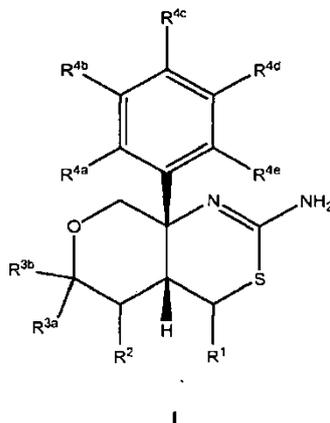
(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	BACE1 Ensayo sin células Cl ₅₀ (nM) ^a	sAPPβ Ensayo con células completas Cl ₅₀ (nM) ^a
29		8410	493
30		27800	1650

a. Los valores de Cl₅₀ dados son la media geométrica de 2-6 determinaciones.
b. El valor de Cl₅₀ es de una determinación individual.
c. No determinado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estereoquímica absoluta de acuerdo con la fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}); en la que dichos restos alquilo, alquenilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ;
- R^2 es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}); en la que dichos restos alquilo, alquenilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^6 ;
- 10 R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -OR 7 , $-C(O)N(R^8)_2$, $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -NHC(O)R 8 o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_n$ -N(R 8) $_2$; en la que dichos restos alquilo, alquenilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R^{10} ;
- 15 R^{3b} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(cicloalquilo C_{3-5}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m$ -OR 7 ; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
- R^{4a} y R^{4e} son independientemente halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CN o -OR 9 ; en las que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- 20 R^{4b} y R^{4d} son independientemente fluoro, cloro, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CN o -OR 12 ; en las que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- R^{4c} es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -CN o -OR 12 ; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 25 R^6 es independientemente fluoro, -CN, alquilo C_{1-6} o OR 9 ;
- R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(arilo C_{6-10}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o $-C(O)R^{11}$; en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{10} ;
- 30 R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(cicloalquilo C_{3-6}), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(arilo C_{6-10}) o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_t$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{3-6} , opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- R^{10} es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-6} o -Oalquilo C_{1-6} ; en la que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;
- 35 R^{11} es independientemente arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} o -NR $^{13a}R^{13b}$;
- R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
- R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
- 40 forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;
- m es 0, 1 o 2;
- n es 1 o 2; y
- t es 0 o 1;

45 con la condición de que:

(i) si uno de R^{4a} o R^{4e} es fluoro, mientras el otro sea hidrógeno, y R^1 , R^2 , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno y uno de R^{3a} o R^{3b} es hidrógeno, metilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2$ -fenilo o $-CH_2OH$, entonces el otro (R^{3a} o R^{3b}) no

puede ser hidrógeno;

(ii) si uno de R^{4a} o R^{4e} es fluoro, mientras el otro sea hidrógeno, y R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno, y R² es fluoro, -CH₃ o -OCH₃, R¹ no puede ser hidrógeno; y

5 (iii) si uno de R^{4a} o R^{4e} es fluoro, mientras el otro sea hidrógeno, y si R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno, R¹ no puede ser metilo; y

(iv) si uno de R^{4a} o R^{4e} es -OR⁹, en la que R⁹ es -CF₃, mientras el otro sea hidrógeno, y si R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son hidrógeno, entonces al menos uno de R¹, R² o R^{3a}, R^{3b}, no puede ser hidrógeno

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno de R^{4a} o R^{4e} es fluoro y el otro es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

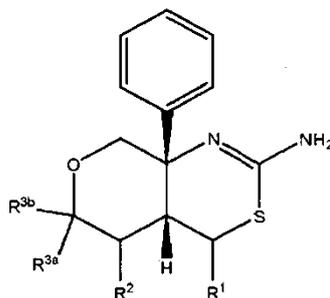
3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R^{4c} es fluoro, cloro, alquiloC₁₋₆, -CN o -OR¹²; en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que uno de R^{4b} o R^{4d} es fluoro, cloro, alquiloC₁₋₆, -CN o -OR¹²; en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; y el otro es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R^{3a} es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m- (cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-NHC(O)R⁸ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-N(R⁸)₂; y R^{3b} es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R¹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ y R² es halógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en el que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estereoquímica absoluta de fórmula (I-a)



I-a

25 en la que

R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;

R² es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en la que dichos restos alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;

30 R^{3a} es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-NHC(O)R⁸ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-N(R⁸)₂; en la que dichos restos alquilo, alqueno, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R¹⁰;

35 R^{3b} es hidrógeno, alquiloC₁₋₃, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₅), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;

R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno, alquiloC₁₋₆;

R⁶ es independientemente fluoro, -CN, alquiloC₁₋₆ o OR⁹;

40 R⁷ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O)R¹¹; en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;

45 R⁸ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

R⁹ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o alqueniiloC₃₋₆, opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

R¹⁰ es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquiloC₁₋₆ o -OalquiloC₁₋₆; en la que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

5 R¹¹ es independientemente ariloC₆₋₁₀, alquiloC₁₋₆ o -NR^{3a}R^{13b};

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, en las que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;

10 m es 0, 1 o 2;

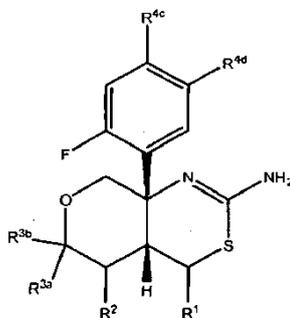
n es 1 o 2; y

t es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R¹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ y R² es halógeno, hidrógeno o alquiloC₁₋₆ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estereoquímica absoluta de fórmula (I-c).



I-c

en la que

20 R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniiloC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquilo C₃₋₆); en la que dichos restos alquilo, alqueniilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;

R² es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniiloC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆);

en la que dichos restos alquilo, alqueniilo o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;

25 R^{3a} es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniiloC₂₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-NHC(O)R⁸ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-N(R⁸)₂; en la que dichos restos alquilo, alqueniilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰; y en la que los restos arilo o heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R¹⁰;

30 R^{3b} es hidrógeno, alquiloC₁₋₃, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₅), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;

R^{4c} es fluoro, cloro, metilo o -OR⁹; en la que R⁹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R^{4d} es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -CN o -OR¹²; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

35 R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R⁶ es independientemente fluoro, -CN, alquiloC₁₋₆ o OR⁹;

R⁷ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₅), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O)R¹¹; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰;

40 R⁸ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

45 R⁹ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o alqueniiloC₃₋₆, opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

R¹⁰ es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquiloC₁₋₆, -OalquiloC₁₋₆; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R¹¹ es independientemente ariloC₆₋₁₀, alquiloC₁₋₆ o -NR^{13a}R^{13b};

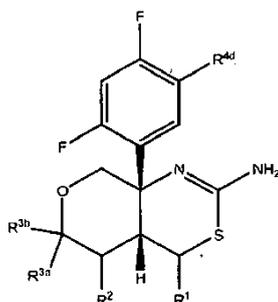
R¹² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;
 R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, en las que dicho alquilo está
 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
 forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para
 formar un resto morfolina;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 1 o 2; y
 t es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^{4d} es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que
 R¹ y R² son independientemente hidrógeno o metilo;
 R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆; -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC₆₋₁₀) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷; en la que dicho resto alquilo puede
 independientemente estar opcionalmente sustituido con uno a tres R¹⁰; y en la que el resto arilo puede estar
 independientemente opcionalmente sustituido con uno a cinco R¹⁰; R^{3b} es hidrógeno; y
 R^{4c} es cloro, fluoro, hidroxilo o metilo
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estereoquímica absoluta de fórmula (I-d)



I-d

en la que

R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en la que dichos restos alquilo,
 alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;
 R² es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆); en la que dichos restos
 alquilo, alqueno o cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁶;
 R^{3a} es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4
 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷, -
 C(O)N(R⁸)₂, -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-NHC(O)R⁸ o -(C(R^{5a}R^{5b}))_n-N(R⁸)₂; en la que dichos restos alquilo, alqueno, cicloalquilo
 o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰; y en la que los restos arilo o
 heteroarilo independientemente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco R¹⁰;
 R^{3b} es hidrógeno, alquiloC₁₋₃, -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(cicloalquiloC₃₋₅), -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-(heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros)
 o -(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR⁷; en la que dichos restos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente
 sustituidos con uno a tres R¹⁰;
 R^{4d} es halógeno, hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -CN o -OR¹²; en la que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con
 uno a tres fluoros;
 R^{5a} y R^{5b} son cada uno de ellos independientemente fluoro, hidrógeno o alquiloC₁₋₆;
 R⁶ es independientemente fluoro, -CN, alquiloC₁₋₆ o OR⁹;
 R⁷ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo
 de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros) o -C(O)R¹¹; en la
 que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con
 uno a tres R¹⁰;
 R⁸ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(cicloalquiloC₃₋₆), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heterocicloalquilo
 de 4 a 10 miembros), -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(ariloC₆₋₁₀) o -(C(R^{5a}R^{5b}))_t-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), en la que dichos
 restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres
 fluoros;
 R⁹ es independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o alquenoC₃₋₆, opcionalmente sustituidos con uno a tres
 fluoros;
 R¹⁰ es independientemente halógeno, -OH, -CN, alquiloC₁₋₆, -O alquiloC₁₋₆; en la que dicho alquilo está

opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R^{11} es independientemente arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} o $-NR^{13a}R^{13b}$,

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R^{13a} y R^{13b} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , en las que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o R^{13a} y R^{13b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, los cuales pueden opcionalmente incluir un oxígeno para formar un resto morfolina;

m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2; y

t es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en el que dicho resto alquilo puede estar independiente y opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ; y R^2 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en el que dicho resto alquilo puede estar independiente y opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 13 en el que R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-(C(R^{5a}R^{5b}))_m-OR^7$, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{10} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona de:

(4aR,8aS)-8a-(4-Fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,8aS)-8a-(2,6-Difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,8aS)-8a-(2-Metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,8aS)-8a-Fenil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-(fenoximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-[(piridin-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,6R,8aS)-6-(Etoximetil)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

Benzoato de [(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metilo;

(4aR,6R,8aS)-6-(Fluorometil)-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-[(propan-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-[(pirazin-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina,

sal del ácido trifluoroacético; y

(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-[(pirimidin-2-iloxi)metil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina,

sal del ácido trifluoroacético

(4aR,6R,8aS)-6-[(Benciloxi)metil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,8aS)-8a-(2-Fluoro-4-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4aR,8aS)-8a-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

4-[(4aR,8aS)-2-Amino-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-3-fluorofenol;

(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; y

[(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es (4aR,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es [(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

21. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en la que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de:

rel-(4aR,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

ES 2 605 565 T3

- (4aR,6S,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluoro-5-nitrofenil)-6-(metoximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
(4aR,8aS)-8a-[2-(Trifluorometoxi)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
5 (4aR,6S,8aS)-8a-(2-Fluoro-5-nitrofenil)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
(4aS,5S,8aS)-5-Fluoro-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
(4aR,8aS)-8a-[5-Nitro-2-(trifluorometoxi)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
(4aR,6R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-6-(metoximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
(4aR,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-5-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
10 (4aR,6R,8aS)-6-[(Benciloxi)metil]-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
(4aR,6R,8aS)-6-[(Benciloxi)metil]-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-
amina;
(4aS,5R,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-5-metoxi-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
[(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol;
(4R,4aR,8aS)-8a-(2-Fluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
15 [(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2-fluoro-5-nitrofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]metanol;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.