

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 638**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61K 31/542** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2014 PCT/IB2014/058777**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14125397**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2014 E 14705878 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2956459**

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

30 Prioridad:

**15.02.2013 US 201361765283 P**

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

**03.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 640 638 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 fenil-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina sustituidos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos de molécula pequeña y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son inhibidores de la Enzima de escisión 1 (BACE1) de la proteína del precursor amiloide (APP) en el sitio  $\beta$  e inhibidores de BACE2. La presente invención se refiere a inhibir la producción de péptidos A-beta que pueden contribuir a la formación de depósitos neurológicos de proteína amiloide. La presente invención también se refiere a el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), y de otros trastornos neurodegenerativos y/o  
10 neurológicos, así como al tratamiento de la diabetes en mamíferos, incluyendo seres humanos. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de tioamidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de utilidad para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como la EA y el síndrome de Down, relacionados con la producción del péptido A-beta.

**Antecedentes de la invención**

15 La demencia es el resultado de una gran diversidad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más habituales que causan demencia son la enfermedad de Alzheimer ("EA"), la angiopatía cerebral amiloidea ("CM") y las enfermedades mediadas por priones (véanse, por ejemplo, Haan y col., *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 1990, 92(4):305-310; Glenner y col., *J. Neurol. Sci.*, 1989, 94:1-28). La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por alteraciones en la memoria y disfunción cognitiva. La EA afecta casi a la mitad de las personas de más 85 años de edad, el segmento de población de crecimiento más rápido en Estados Unidos. Como tal, se espera  
20 que el número de pacientes de EA en Estados Unidos aumente de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones aproximadamente en el 2050.

Se cree que la acumulación de amiloide  $\beta$  (péptidos  $A\beta$ ) es una de las causas subyacentes de la enfermedad de Alzheimer (EA), que es la causa más habitual del declive cognitivo entre los ancianos (Hardy y Allsop, *Trends Pharmacol Sci.*, 1991;12(10):383-8; Selkoe, *Behav. Brain Res.*, 2008; 192(1):106-13).  $A\beta$ , el componente principal de la proteína de las placas amiloides, se deriva de la escisión secuencial de la proteína de membrana integral de tipo I, proteína del precursor amiloide (APP) mediante dos proteasas,  $\beta$ -secretasa y  $\gamma$ -secretasa. La escisión proteolítica de APP mediante las enzimas de escisión del APP del sitio  $\beta$  (BACE1 y BACE2) genera un ectodominio soluble en el extremo N de la APP (sAPP $\beta$ ) y en el fragmento C99 del extremo C. La posterior escisión del  
25 fragmento C99 unidos a membrana por la  $\gamma$ -secretasa libera las diferentes especies de péptido  $A\beta$ , de los que  $A\beta_{40}$  and  $A\beta_{42}$  son las formas más predominantes (Vassar y col., *J. Neurosci.*, 2009; 29(41): 12787-94; Marks & Berg, *Neurochem. Res.*, 2010; 35:181-210). Por lo tanto, limitar la generación de  $A\beta$  directamente a través de la inhibición de BACE1 es uno de los enfoques más atractivos para el tratamiento de la EA, ya que los inhibidores de BACE1 podrían inhibir eficazmente la formación de todos los péptidos  $A\beta$  predominantes.

30 Además, se ha determinado que los ratones con BACE1 desactivado genéticamente tiene un aclaramiento notablemente potenciados de los residuos axonales y de mielinas procedentes de fibras degeneradas, una regeneración axonal acelerada, y una reinervación más temprana de las uniones neuromusculares, en comparación con sus compañeros de camada de control. Estos datos sugieren la inhibición de BACE1 como enfoque terapéutico para acelerar la regeneración y la recuperación después de una lesión en los nervios periféricos. (Véase Farah y col., *J. Neurosci.*, 2011,31(15): 5744-5754).

35 La resistencia a la insulina y la alteración en la homeostasia de la glucosa son indicadores importantes de la diabetes de Tipo 2, y son factores de riesgo tempranos de la EA. En particular, existe un elevado riesgo de EA esporádica en pacientes con diabetes de tipo 2 y los pacientes de EA son más propensos a la diabetes de tipo 2 (Butler, *Diabetes*, 53:474-481, 2004.). Recientemente, se ha propuesto también que la EA debería reconsiderarse como una diabetes de Tipo 3 (de la Monte, *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2008; 2(6):1101-1113). De especial interés es el hecho que la EA y la diabetes de Tipo 2 comparten mecanismos patógenos comunes y posibles tratamientos (Park S. A., *J. Clin. Neurol.*, 2011; 7:10-18; Raffa, *Br. J. Clin. Pharmacol* 2011,71(3):365-376). Niveles plasmáticos elevados de  $A\beta$ , el producto de las actividades de BACE, se asociaron recientemente con la hiperglucemia y la obesidad en seres humanos (véase Meakin y col., *Biochem J.*, 2012, 441(1):285-96.; Martins, *Journal of Alzheimer's Disease*, 8 (2005) 269-282). Además, una mayor producción de  $A\beta$  estimula el inicio de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en ratones (Cózar-Castellano, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 302:E1373-E1380, 2012; Delibegovic, *Diabetologia* (2011) 54:2143-2151). Finalmente, también se ha sugerido que el  $A\beta$  en circulación podría participar en el desarrollo de la aterosclerosis tanto en seres humanos como en ratones (De Meyer, *Atherosclerosis* 216 (2011) 54-58; Catapano, *Atherosclerosis* 210 (2010) 78-87; Roher, *Biochimica et Biophysica Acta* 1812 (2011) 1508-1514).

55 Por lo tanto, se cree que los niveles de BACE1 pueden tener un papel crítico en la homeostasia de la glucosa y de los lípidos en condiciones de un exceso de nutrientes crónico. Específicamente, los inhibidores de BACE1 pueden ser potencialmente útiles para aumentar la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético y el hígado, como se ilustra por el hecho de que una reducción en BACE1 disminuye el peso corporal, protege contra la obesidad inducida

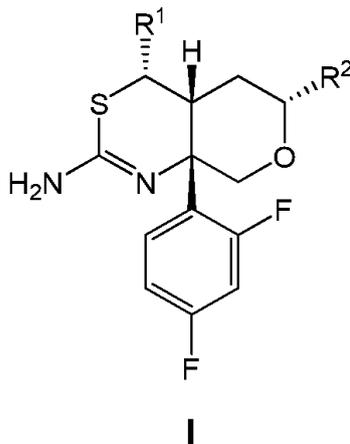
por la dieta y potencia la sensibilidad a la insulina en ratones (véase Meakin y col., *Biochem. J.* 2012, 441(1):285-96). De igual interés es la identificación de LRP1 como sustrato de BACE1 y su vinculación potencial con la aterosclerosis (Strickland, *Physiol. Rev.*, 88: 887-918, 2008; Hyman, *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, N.º 18, 17777-17785, 2005).

5 Igualmente, se ha propuesto la inhibición de BACE2 como tratamiento de la diabetes de Tipo 2 con el potencial de preservar y restaurar la masa de células  $\beta$  y estimular la secreción de insulina en pacientes prediabéticos y diabéticos (documento WO2011/020806). BACE2 es una proteasa enriquecida en células  $\beta$  que regula la función y la masa de las células  $\beta$  pancreáticas y es un homólogo cercano de BACE1. La inhibición farmacológica de BACE2  
10 aumenta la función y la masa de las células  $\beta$ , llevando a la estabilización de Tmem27. (Véase Esterhazy y col., *Cell Metabolism* 2011, 14(3): 365-377). Se ha sugerido que los inhibidores de BACE2 son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la inhibición de BACE2 (por ejemplo, diabetes de Tipo 2, con el potencial de preservar y restaurar la masa de células  $\beta$  y estimular la secreción de insulina en pacientes prediabéticos y diabéticos) (documento WO2011/020806).

15 Los compuestos de aminodihidrotiazina o tioamidina se describen en los documentos US 2010/093999, US 2009/0082560, WO 2009/091016 y WO 2010/038686 y son inhibidores útiles de la enzima  $\beta$ -secretasa. La solicitud PCT pendiente de tramitación con la presente, WO 2013/030713, presentada por Pfizer Inc el 17 de agosto de 2012 y el documento WO 2013/164730 describen también compuestos de aminodihidrotiazina que son inhibidores útiles de la enzima  $\beta$ -secretasa. La presente invención se refiere a novedosos compuestos de tioamidina y a su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA, así como en el tratamiento de  
20 enfermedades y dolencias metabólicas tales como la diabetes y la obesidad.

### Sumario de la invención

Una primera realización de un primer aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I:



en la que

- 25 R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo, en la que dicho metilo está opcionalmente sustituido con uno a tres flúor;  
R<sup>2</sup> es fenilo sustituido con uno a cinco R<sup>3</sup>;  
R<sup>3</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-(CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>)<sub>m</sub><sup>-</sup>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>-(CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>)<sub>m</sub><sup>-</sup>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-(CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>)<sub>m</sub><sup>-</sup>-O- o (heterocicloalquil de 4 a 6 miembros)-(CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>)<sub>m</sub><sup>-</sup>; en la que dicho  
30 alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor y en el que dichos restos cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub> y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, metilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo; o dos R<sup>3</sup>, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes del fenilo, y tomados juntos, pueden ser -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-;  
35 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son independientemente hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi; m en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2;  
n es 2 o 3;  
o es 1 o 2; y  
p es 3 o 4;
- 40 o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende compuestos de Fórmula I, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un vehículo, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente

documento se pueden utilizar para inhibir la producción de la proteína amiloide  $\beta$  y para inhibir la enzima de escisión 1 (BACE1) de la proteína del precursor amiloide en el sitio beta; para tratar una enfermedad neurodegenerativa y, en particular, la enfermedad de Alzheimer; para inhibir la actividad de BACE1 y/o BACE2 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de  $\beta$ -amiloide, incluida la diabetes o la diabetes de Tipo 2; para aumentar la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético y el hígado de un mamífero, incluyendo seres humanos; y para tratar y/o prevenir la obesidad. También se desvelan procedimientos de tratamiento que utilizan los compuestos de Fórmula I tales como:

(1) Procedimientos para inhibir la actividad de la enzima BACE, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de tioamidina de cualquiera de las realizaciones de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, a un mamífero o paciente que lo necesita.

(2) Procedimientos para tratar dolencias o enfermedades del sistema nervioso central, y trastornos neurológicos, en los que está implicada la enzima  $\beta$ -secretasa (tales como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; lesión cerebral; ictus; enfermedades cerebrovasculares (incluyendo arteriosclerosis cerebral, angiopatía cerebral amiloidea, hemorragia cerebral hereditaria, e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada a VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, discinesia tardía, mioclonías, distonía, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad del VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular o la debilidad, incluyendo temblores, y la alteración cognitiva leve ("MCI"); deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome de X frágil); trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastornos del ritmo circadiano del sueño, insomnio, parasomnia, y privación del sueño) y trastornos psiquiátricos tales como la ansiedad (incluyendo trastorno por estrés agudo, trastorno por ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático, agorafobia, y trastorno obsesivo-compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos del control de los impulsos (incluyendo juego compulsivo y trastorno explosivo intermitente); trastornos del estado de ánimo (incluyendo el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión estacional, síndrome premenstrual (PMS), trastorno premenstrual disfórico (PDD), y depresión postparto); trastorno psicomotor; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y trastorno delirante); farmacodependencia (incluyendo dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas, adicción a la cocaína, dependencia de la nicotina, y síndrome de abstinencia); trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno por comer de forma copiosa, hiperfagia, obesidad, trastornos por alimentación compulsiva y pagofagia); trastornos de disfunción sexual; incontinencia urinaria; trastornos por lesión neuronal (incluyendo lesión ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, alteración y pérdida de la audición, y edema cerebral), tratamiento de lesiones nerviosas (incluyendo acelerar la regeneración y la recuperación después de una lesión en los nervios periféricos) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo el trastorno por déficit de atención, trastorno de déficit de atención por hiperactividad, trastornos de la conducta, y autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de Fórmula I también pueden ser útiles para mejorar la memoria (tanto la memoria a corto plazo como la memoria a largo plazo), y la capacidad de aprendizaje. La revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) proporciona una herramienta diagnóstica para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, incluidos los descritos en el DSM-IV-TR, y que esta terminología y sistemas de clasificación evolucionan junto con el progreso científico médico;

(3) Procedimientos para tratar un trastorno neurológico (tales 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 facticio; trastorno del control de los impulsos; trastorno del estado de ánimo; trastorno psicomotor; trastorno psicótico; farmacodependencia; trastorno de la alimentación; y trastorno psiquiátrico pediátrico) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(4) Procedimientos para el tratamiento (por ejemplo, retrasar la progresión o el inicio) de la diabetes o de los trastornos relacionados con la diabetes incluyendo diabetes de Tipo 1 y Tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, y complicaciones diabéticas tales como aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía, y retinopatía;

(5) Procedimientos para el tratamiento de las comorbilidades de la obesidad, tales como síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, dolencias o trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo 2) enfermedad de las arterias coronarias, e insuficiencia cardíaca. Para un información más detallada sobre el síndrome metabólico, véanse, por ejemplo, Zimmet, P.Z. y col., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does

the International Diabetes Federation Stand?," Medscape Diabetes & Endocrinology, 7(2), (2005); y Alberti, K.G. y col., "The Metabolic Syndrome -A New Worldwide Definition," Lancet, 366, 1059-62 (2005); y (6) Procedimientos para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD) y la resistencia hepática a la insulina;

- 5 También se desvelan terapias de combinación en las que los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, dolencias y/o trastornos descritos en el presente documento. Por lo tanto, también se desvelan procedimientos de tratamiento que incluyen la administración de los compuestos de la presente invención combinados con otros agentes farmacéuticos. Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas que describen la invención. Debe apreciarse que tanto lo anterior como la siguiente descripción detallada son meramente ilustrativas, y no son restrictivas de la invención tal como se ha reivindicado.

### **Descripción detallada de la invención**

- 15 La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones ilustrativas de la invención y los ejemplos incluidos en el presente documento. Debe apreciarse que la presente invención no está limitada a procedimientos de síntesis específicos, que por supuesto pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene como objeto describir solamente realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se citarán varios términos que deberán definirse para que tengan los siguientes significados:

- 20 Tal como se usa en el presente documento, los "trastornos de la alimentación" se refieren a enfermedades en las que el paciente padece perturbaciones en su conducta alimentaria y pensamientos y emociones relacionados. Los ejemplos representativos de trastornos de la alimentación relacionados con la obesidad incluyen la ingesta en exceso, bulimia, trastorno por comer de forma copiosa, dieta de adelgazamiento compulsiva, trastorno de la alimentación relacionado con el sueño nocturno, picoteo, síndrome de Prader-Willi y síndrome de ingesta nocturna.

"Paciente" se refiere a animales de sangre caliente tales como, por ejemplo, cobayas, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, ganado, cabras, oveja, caballos, monos, chimpancés, y seres humanos.

- 30 El término "farmacéuticamente aceptables" significa que la sustancia o composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con el resto de ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se trata con el mismo.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, dolencia o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, dolencia o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, dolencia o trastorno particular descritos en el presente documento.

- 35 El término "tratar", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, significa invertir, mitigar, inhibir el progreso de, retrasar el progreso de, retrasar el inicio de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente con anterioridad. El término "tratar" también incluye el tratamiento de un sujeto con tratamientos auxiliares y complementarios. Para evitar dudas, la referencia que se haga en el presente documento a un "tratamiento" incluye referencias a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, y a la administración de un medicamento para su uso en dicho tratamiento.

- 45 El término "alquilo" se refiere a un sustituyente de 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 que contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

- 50 El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada unido a un radical oxígeno (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo alcohólico por eliminación de un hidrógeno del OH); en una realización que contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de dichos sustituyentes incluyen metoxi, etoxi, propoxi (incluyendo *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (incluyendo *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi), pentoxi, hexoxi y similares.

- 55 En algunos casos, el número de átomos de carbono de un sustituyente de hidrocarbilo (es decir, alquilo, cicloalquilo, etc.) se indica por el prefijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>-" o "C<sub>x-y</sub>", en la que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>

se refiere a un grupo cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido al eliminar un hidrógeno de una molécula de carbocíclico saturado, por ejemplo una que tenga de tres a seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" significa un radical de un anillo de tres a seis miembros que incluye los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>" se refiere a un grupo cicloalquilo de tres a seis miembros unido a un radical oxígeno. Los ejemplos incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi.

En algunos casos, el número de átomos de un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica por el prefijo "x a y miembros", en la que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 4 a 6 átomos, incluyendo de uno a tres heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo. Los heteroátomos presentes en estos sistemas de anillo se seleccionan entre N, O y S.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usan junto con otro(s) término(s), el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que se une el prefijo está substituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que tienen un átomo de carbono al que se unen uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenil.

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

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido eliminando un hidrógeno de una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado que contiene un total del número especificado de átomos, tal como de 4 a 6 átomos en el anillo, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose independientemente el resto de los átomos entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está unido al grupo puede ser un heteroátomo de nitrógeno, o puede ser un átomo de carbono del anillo. De manera similar, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez substituido con un grupo o sustituyente, el grupo o el sustituyente puede estar unido a un heteroátomo de nitrógeno, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo. En una realización determinada, el heterocicloalquilo puede estar condensado con el grupo fenilo en R<sup>2</sup>.

El término "fenilo" se refiere a un sustituyente obtenido al eliminar un hidrógeno de un anillo de benceno. En el caso de la presente invención, el fenilo está substituido con uno a tres grupos R<sup>3</sup> que son como se definen en el presente documento.

Si los sustituyentes se describen como "independientemente" teniendo más de una variable, cada instancia de un sustituyente selecciona independientemente de los demás entre la lista de variables disponible. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del resto de sustituyente(s).

Si se describe que los sustituyentes están "seleccionados independientemente" de un grupo, cada instancia de un sustituyente selecciona independientemente del resto. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del resto de sustituyente(s).

Tal como se usa en el presente documento, el término "Formula I" puede denominarse a partir de ahora en el presente documento como "compuesto(s) de la invención", "la presente invención", y "compuesto de Fórmula I". Dichos términos también se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmula I, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En esos casos, la no estequiometría será lo habitual.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de clatratos u otros complejos. Incluidos en el ámbito de la invención se encuentran complejos como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos 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 estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975).

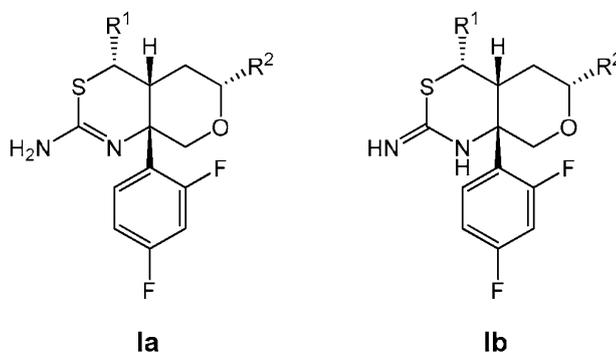
Los compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención se pueden representar gráficamente en el presente documento usando una línea continua (—), una cuña continua (▬) o una cuña discontinua (⋯▬). El uso de una línea continua para

representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) de dicho átomo de carbono están incluidos. El uso de una cuña tanto continua como discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretende incluir solamente el estereoisómero mostrado. El posible que los compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En dichos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que pretenden incluir todos los posibles estereoisómeros. Por ejemplo, salvo que se indique otra cosa, se pretende que los compuestos de Fórmula I puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de Fórmula I y el uso de una cuña continua o discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que está presente una mezcla de diastereómeros.

Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, y tautómeros de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tales como racematos y parejas diastereoisoméricas). También están incluidas las sales de adición de ácido o las sales 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.

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

Los compuestos de Fórmula I pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo; dichos tautómeros también se consideran compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en varias formas tautómeras, incluida la forma de la 2-aminodihidrotiazina, **1a**, y la forma de la 2-imino-tetrahidrotiazina, **1b**. Todas estas formas tautoméricas, y mezclas de las mismas, están incluidas en el ámbito de los compuestos de Fórmula I. Los tautómeros existen como mezclas de una configuración tautomérica en disolución. En forma sólida, predomina usualmente un tautómero. Incluso aunque solamente se describa un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula I y sales de los mismos. Los ejemplos de tautómeros se describen mediante los compuestos de Fórmula **1a** y **1b** y, de una forma colectiva y general, se citan como compuestos de Fórmula I.



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

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, usarse en un contexto in vitro), la sal es preferentemente una sal 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 con una base cuyo catión, se considere generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad en medio acuoso con respecto al compuesto precursor. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales abarcadas por la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan, de forma general, mediante reacción entre la base libre y un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, cuando sea posible, incluyen los obtenidos a partir de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico,

fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico, y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico, y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluye, de forma general, por ejemplo,

5 clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glucolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclohexilaminosulfonato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, y undecanoato.

15 Además, donde los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir las sales de metales alcalinos más ligeros, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo aluminio, arginina, benzatrina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

20 Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior ( $C_1$ - $C_6$ ) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga

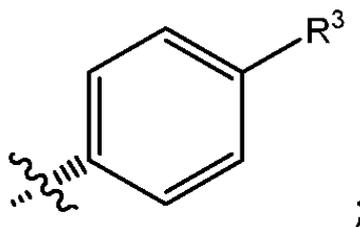
25 (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de alquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

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

30 La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los enumerados en la Fórmula I, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, 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, profármacos de los

35 mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención isotópicamente marcados, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como  $^3H$  y  $^{14}C$ , son útiles en análisis de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos tritados, es decir,  $^3H$ , y los isótopos de carbono-14, es decir,  $^{14}C$ , son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2H$ , puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior y, de este modo, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos de Fórmula I isotópicamente

40 marcados de la presente invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar, generalmente, llevando a cabo los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Una segunda realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la primera realización del primer aspecto el que  $R^2$  es



50 y  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, y 1-metoxietilo; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una tercera realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda realización en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

5 Una cuarta realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda realización en el que R<sup>1</sup> es metilo; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una quinta realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la tercera realización seleccionado entre el grupo que consiste en:

10 (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;  
 (4aR,6R,8aS)-6-(4-clorofenil)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;  
 (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-  
 amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-  
 15 d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-  
 d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(1-metoxietil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-  
 2-amina; 4-[(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-  
 20 il]benzocitrilo; y (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(difluorometil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-  
 d][1,3]tiazin-2-amina; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

25 Una sexta realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la cuarta realización seleccionado entre el grupo que consiste en: (4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; y (4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una séptima realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la primera realización en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>2</sup> es



y R<sup>3</sup> se selecciona entre flúor, ciano, trifluorometilo o metoximetilo; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

35 Una octava realización de un primer aspecto de la invención es el compuesto de la séptima realización seleccionado entre el grupo que consiste en: (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;  
 (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;  
 (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(metoximetil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; 3-  
 40 [(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]benzocitrilo; y  
 (4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-cianofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-  
 amina; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una novena realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la primera realización en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno; y R<sup>2</sup> es

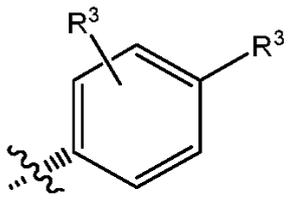


o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una décima realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la novena realización seleccionado entre (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; y (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

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

Una undécima realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto del primer aspecto en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno; y R<sup>2</sup> es

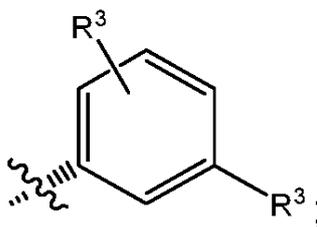


o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una duodécima realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la undécima realización en el que R<sup>3</sup> en cada aparición se selecciona independientemente entre flúor, metilo o metoxi; o los dos R<sup>3</sup>, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes del fenilo, y tomados juntos, pueden ser -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- o -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-; n es 2; y o es 1; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimotercera realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la duodécima realización seleccionado entre el grupo que consiste en: (4aR,6R,8aS)-6,8a-bis(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-4-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; y (4aR,6R,8aS)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimocuarta realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la primera realización en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>2</sup> es



y R<sup>3</sup> en cada aparición se selecciona independientemente entre flúor, metilo y metoxi; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimoquinta realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la decimocuarta realización seleccionado entre el grupo que consiste en (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-5-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; y (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Otra realización más de la presente invención es un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo, en la que dicho metilo está opcionalmente sustituido con uno a tres flúor; R<sup>2</sup> es fenilo que está condensado con un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en el que dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros contiene de

uno a dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y en el que dicho fenilo puede estar adicionalmente sustituido con de uno a dos R<sup>3</sup>; y R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son como se han descrito anteriormente para la primera realización; o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

5 Una primera realización de un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones primera a decimoquinta del primer aspecto de la presente invención, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un vehículo, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

10 Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula I para su uso en procedimientos de tratamiento. Una primera realización de un tercer aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para inhibir la producción de la proteína amiloide  $\beta$  en un paciente; comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a decimoquinta del primer aspecto de la presente invención, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero a un paciente que necesita inhibir la producción de la proteína amiloide  $\beta$ .

15 Una segunda realización de un tercer aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para inhibir la enzima de escisión 1 (BACE1) de la proteína del precursor amiloide en el sitio beta en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a decimoquinta del primer aspecto de la presente invención, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero a un paciente que necesita inhibir la enzima de escisión 1 (BACE1) de la proteína del precursor amiloide en el sitio beta.

20 Una tercera realización de un tercer aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a decimoquinta del primer aspecto de la presente invención, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero a un paciente que necesita tratamiento del mismo.

25 Una cuarta realización de un tercer aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento de la tercera realización del tercer aspecto en el que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.

30 Una quinta realización de un tercer aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I para su uso un procedimiento para tratar o prevenir la diabetes en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a decimoquinta del primer aspecto de la presente invención, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero a un paciente que necesita tratamiento o prevención del mismo.

35 Una sexta realización de un tercer aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento de la quinta realización del tercer aspecto, en el que la diabetes es diabetes de Tipo 2. También se desvela el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones primera a decimoquinta del primer aspecto de la presente invención en la preparación de un medicamento útil para tratar las dolencias, enfermedades y trastornos que se describen en el presente documento.

40 Típicamente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una dolencia que se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Una persona normalmente experta en la materia puede dilucidar fácilmente las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos necesarias para tratar el progreso de la dolencia médica usando enfoques clínicos y preclínicos habituales en las técnicas médicas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de tal forma que el compuesto entra en el tracto intestinal, o bien se puede utilizar la administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

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

55 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por 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 directamente en el ojo o en el oído.

5 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una variedad de factores, incluidos el tipo, edad, peso, sexo y dolencia médica del paciente; de la gravedad de la dolencia; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. De esta forma, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Niveles de dosificación 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 dolencias anteriormente indicadas. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis unitarias o divididas) es típicamente 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 (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones en dosis unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente, no más de 4 veces). Se pueden usar típicamente múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

20 Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en 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 estar comprendidas de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

25 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, can, felino, bovino, caprino, equino, ovino, porcino, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarcan los mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier sexo y estar en cualquier estado del desarrollo.

En otra realización, se desvela el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las dolencias citadas en el presente documento.

30 Para el tratamiento de las dolencias a la que se ha hecho referencia anteriormente, el compuesto de la invención se pueden administrar como un compuesto por sí mismo. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas en aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad en medio acuoso con respecto al compuesto precursor.

35 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 transportador puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y se puede formular con el compuesto en forma de composición en dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05% al 95% en peso de los principios activos. Un compuesto de la invención se puede acoplar con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos dirigibles. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

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

45 La administración oral de una forma farmacéutica sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas para chupar, o comprimidos, conteniendo cada una de ellos una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvos o gránulos. En otra realización, la forma farmacéutica oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmula I se suelen combinar con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes tamponantes, o se pueden preparar con revestimientos entéricos.

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

55 En otra realización, la presente invención comprende una forma farmacéutica 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 formularse de acuerdo con la técnica conocida

usando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes suspensores adecuados.

En otra realización, la presente invención comprende una forma farmacéutica tópica. "Administraciones tópicas" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tales como parches transdérmicos, o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o intranasal o administración por inhalación. Las composiciones para administración  
 5 tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizadores, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche, bien del tipo de depósito y membrana porosa o de la variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones,  
 10 soluciones, cremas, pomadas, formulaciones para empolvado, aderezos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véanse, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (Octubre de 1999).

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un transportador adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o aural puede ser en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en suero salino isotónico estéril de pH ajustado. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradable (por  
 20 ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como un poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, o metil celulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran de manera conveniente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que el paciente sacude o bombea o en forma de una presentación en forma de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por  
 30 ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor 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 farmacéutica rectal. Dichas formas farmacéuticas rectales pueden estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, pero pueden usarse varias alternativas, según sea necesario.

También se pueden usar otros materiales transportadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como las formulaciones eficaces y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones eficaces y los procedimientos de administración son bien conocidas en la materia y se describen en los libros de texto habituales. Las formulaciones de fármacos se describen en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar, solos o junto con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias dolencias o patologías. El uno o varios compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos se pueden administrar simultáneamente (bien en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación independientes) o secuencialmente.

Dos o más compuestos se pueden administrar simultáneamente, de forma paralela o secuencial. Además, la administración simultánea puede realizarse mezclando los compuestos antes de su administración o administrando los compuestos en el mismo punto temporal pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes rutas de administración.

Las expresiones "administración paralela", "coadministración", "administración simultánea," y "administrado de forma simultánea" significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención desvela una combinación de un compuesto inhibidor de BACE tal como se proporciona en la

Fórmula I y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de principios activos, entonces, se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente, en formas de dosificación independientes o combinados en una única forma de dosificación. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, dolencias y/o trastornos descritos en el presente documento. Por lo tanto, también se desvelan procedimientos de tratamiento que incluyen la administración de los compuestos de la presente invención combinados con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación:

(i) agentes antiobesidad (incluyendo supresores del apetito), incluye inhibidores de MTP selectivos del intestino (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, agonistas de CCKa (por ejemplo, *N*-bencil-2-[4-(1*H*-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-*N*-isopropil-acetamida descrita en la publicación PCT n.º WO 2005/116034 o en la publicación estadounidense n.º 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2c (por ejemplo, lorcaserina), agonistas de MCR4 (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidores de la lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY<sub>3-36</sub> (tal como se usa en el presente documento "PYY<sub>3-36</sub>" incluye análogos, tales como PYY<sub>3-36</sub> pegilado, por ejemplo, los descritos en la publicación estadounidense 2006/0178501), antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (n.º CAS. 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 (n.º CAS. 221231-10-3) y sibutramina.

(ii) agentes antidiabéticos, tales como un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC) que se describe en los documentos WO 2009144554, WO 2003072197, WO 2009144555 y WO 2008065508, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), tales como los que se describen en los documentos WO 09016462 o WO 2010086820, AZD7687 o LCQ908, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), un inhibidor de la monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de la  $\alpha$ -glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradicicina Q, y salbostatina), un agonista de PPAR  $\gamma$  (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona y rosiglitazona), un agonista de PPAR  $\alpha/\gamma$  (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un modulador del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) tal como un antagonista (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la tirosina fosfatasa-1B (PTP-1 B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal, y los compuestos desvelados por Zhang, S. y col., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), un inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los del documento WO 2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), un secretagogo de la insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de la quinasa c-jun del extremo amino (JNK), un activador de la glucoquinasa (GKa) como los descritos en los documentos WO 2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glicógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), un agonista del receptor VPAC2, un inhibidor de SGLT2, tales como los descritos en E.C. Chao y col., Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (julio 2010) incluidas dapaglifozina, canaglifozina, BI-10733, tofoglifozina (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211 así como los del documento WO 2010023594, un modulador del receptor del glucagón como los descritos en Demong, D.E. y col., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, un modulador de GPR119, especialmente un agonista, tales como los descritos en los documentos WO 2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. y col., en Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), un derivado o análogo de FGF21 tales como los descritos en Kharitonov, A. y col., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4), 359-364, moduladores del receptor TGR5 (también denominado GPBAR1), particularmente los agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, un agonista de GPR40, tales como los descritos en Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, que incluyen, aunque no de forma limitativa, TAK-875, un modulador de GPR120, especialmente un agonista, un activador del receptor del ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A), y un inhibidor de SGLT1, tal como GSK1614235. Un listado representativo adicional de agentes antidiabéticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención se puede encontrar, por ejemplo, de la página 28, línea 35 hasta la página 30, línea 19 del documento WO 2011005611. Los agentes antidiabéticos preferidos son la metformina y los inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina). Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor mineralocorticoideo, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores

de isoformas de PKC (por ejemplo, PKCa, PKCb, PKCg), inhibidores de la ácido graso sintetasa, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína 4 de unión a retinol, receptor glucocorticoideo, receptores de la somatostaina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia de IL1, incluidas IL1beta, y moduladores de RXRalfa. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos listados por Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51;

(iii) agentes antihiperlipemiantes, por ejemplo, los descritos desde la página 31, línea 31 hasta la página 32, línea 18 del documento WO 2011005611;

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

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

(vi) amiloide  $\beta$  (o sus fragmentos), tales como A $\beta$ <sub>1-15</sub> conjugados con el panepitopo de unión HLA DR (PADRE®), ACC-001 (Elan/Wyeth), y Affitope;

(vii) anticuerpos dirigidos contra el amiloide  $\beta$  (o sus fragmentos), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), Gantenerumab, Ig intravenosa (GAMMAGARD®), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), y los desvelados en las publicaciones de patente internacional con números WO 04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las publicaciones de patentes estadounidenses números US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las publicaciones de patente europea números EP0994728 y 1257584, y en la patente de Estados Unidos n.º 5.750.349;

(viii) agentes que disminuyen o inhiben el amiloide (incluyendo los que reducen la producción, acumulación y fibrilización del amiloide) tales como eprodisato (KIACTA®), celecoxib, lovastatina, anapsos, colostrina, pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID®, FROBEN®) y su enantiómero R tarenflurbilo (FLURIZAN®), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON®), ibuprofeno (ADVIL®, MOTRIN®, NUROFEN®), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sodio (MECLOMEN®), indometacina (INDOCIN®), diclofenaco sodio (VOLTAREN®), diclofenaco potasio, sulindaco (CLINORIL®), disulfuro de sulindaco, difunisal (DOLOBID®), naproxeno (NAPROSYN®), naproxeno sodio (ANAPROX®, ALEVE®), enzima degradadora de la insulina (también conocida como insuliasina), el extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN®, TEBONIN®), tramiprosato (CEREBRIL®, ALZHEMED®), neprilisina (también conocida como endopeptidasa neutra (NEP)), esciloinositol (también conocidos como escilitol), atorvastatina (LIPITOR®), simvastatina (ZOCOR®), ibutamoreno mesilato, inhibidores de BACE tales como LY450139 (Lilly), BMS-782450, y GSK-188909; moduladores e inhibidores de la gamma secretasa tales como ELND-007, BMS-708163 (Avagacestat), y DSP8658 (Dainippon); e inhibidores de RAGE (receptor de productos finales de la glicación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los desvelados en la patente de Estados Unidos n.º 7.285.293, incluyendo PTI-777;

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

(x) agonistas de la histamina 3 (H3), tales como PF-3654746 y los desvelados en las publicaciones de patentes estadounidenses números US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175, y US2008-0176925; publicaciones de patentes internacionales con números WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431, y WO2007/088462; y en la patente de Estados Unidos n.º 7.115.600;

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

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

(xiii) inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), incluyendo (a) inhibidores de PDE1 (b) inhibidores de PDE2 (c) inhibidores de PDE3 (d) inhibidores de PDE4 (e) inhibidores de PDE5 (f) inhibidores de PDE9 i(por ejemplo, PF-

04447943, BAY 73-6691 (Bayer AG) y los desvelados en las publicaciones de patente estadounidense 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 PDE10 tales como 2-({4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenoxi}metil)quinolina (PF-2545920);

(xiv) antagonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT<sub>1A</sub>), tales como espiperona, *levo*-pindolol, lecozotan;

(xv) agonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT<sub>2c</sub>), tales como vabicaserina, y ziconapina; agonistas/antagonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT<sub>4</sub>), tales como PRX-03140 (Epix) y PF-04995274;

(xvi) antagonistas del receptor de la serotonina (5-hidroxitriptamina) 3C (5-HT<sub>3c</sub>), tales como Ondansetron (Zofran);

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

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

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

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

(xxi) inhibidores de P450, tales como ritonavir;

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

La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso para llevar a cabo los procedimientos de tratamiento anteriormente descritos. 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 cantidad suficiente para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

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

#### Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar según los procedimientos descritos a continuación, junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones o transformaciones que son conocidas de las personas normalmente expertas en la técnica. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles en el mercado o se pueden preparar por procedimientos rutinarios conocidos en la técnica [tales como los procedimientos desvelados en los libros de referencia habituales como el Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas siguientes puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir mediante grupos protectores convencionales, tales como los 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, 1999, que se incorporan al presente documento por referencia mediante la presente.

Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción que se analizan seguidamente en el presente documento. Salvo que se indique otra cosa, los sustituyentes de los Esquemas son como se han definido anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se lleva a cabo según procedimientos convencionales, que son conocidos de un químico normalmente experto.

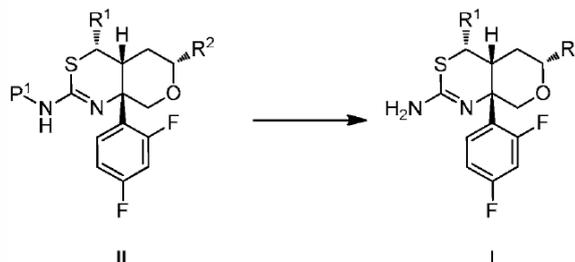
Un experto en la técnica reconocerá que, en muchos casos, los compuestos de los Esquemas 1 hasta 6 se generará como una mezcla de diastereómeros y/o enantiómeros; estos se pueden separar en diferentes etapas de los esquemas sintéticos usando técnicas convencionales o una combinación de dichas técnicas, tales como, aunque no de forma limitativa, cristalización, cromatografía en fase normal, cromatografía en fase invertida y cromatografía quiral, para dar como resultado los enantiómeros únicos de la invención.

Un experto en la técnica entenderá que los diferentes símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se utilizan por comodidad de la representación y/o reflejan el orden en el que se introducen en los esquemas, y no está previsto que necesariamente se correspondan con los símbolos, superíndices o subíndices de las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles para

sintetizar los compuestos de la presente invención. No limitan el ámbito de la invención en forma alguna.

El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 1, el compuesto de Fórmula I se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula II mediante la eliminación del grupo protector P<sup>1</sup>. P<sup>1</sup> en este caso se refiere a grupos bien conocidos del experto en la técnica para la protección de aminas. Por ejemplo, P<sup>1</sup> puede ser un grupo benzoilo (Bz), que se puede escindir en condiciones ácidas, o mediante tratamiento con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en metanol. Como alternativa P<sup>1</sup> puede ser uno de los muchos grupos protectores adecuados para aminas, incluidos 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) o *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y se pueden escindir en condiciones convencionales conocidas del experto en la técnica.

Esquema 1



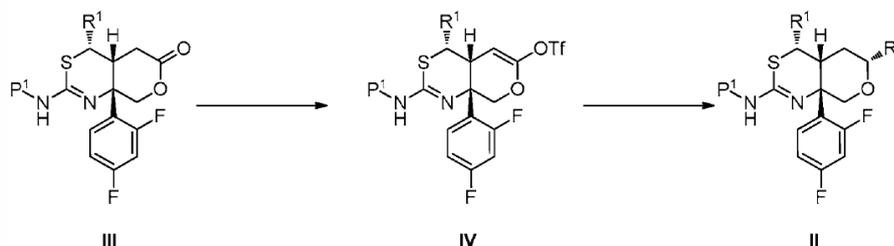
10

El Esquema 2 se refiere a la preparación de los compuestos II en los que P<sup>1</sup> es Bz o Fmoc. El tratamiento de las lactonas de Fórmula III con base, por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDS), y N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida (reactivo de Comins) proporciona compuestos de Fórmula IV. La reacción de enol triflato IV con el correspondiente ácido borónico que contiene R<sup>2</sup> usando condiciones de reacción de Suzuki convencionales (A. Suzuki, Journal of Organometallic Chemistry 1999, 576, 147-168; N. Miyaura y A. Suzuki, Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke y col., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028) sustituye el triflato por R<sup>2</sup>; la posterior reducción del enol éter resultante utilizando condiciones de reducción convencionales, por ejemplo trimetilsilil trifluorometanosulfonato (TMSOTf) y trietilsilano, proporciona compuestos de Fórmula II. Como alternativa, el correspondiente yoduro de heteroarilo que contiene R<sup>2</sup> se puede acoplar con el compuesto de Fórmula IV en condiciones mediadas por paladio con hexabutildiestannano. El compuesto II se puede convertir en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1.

15

20

Esquema 2

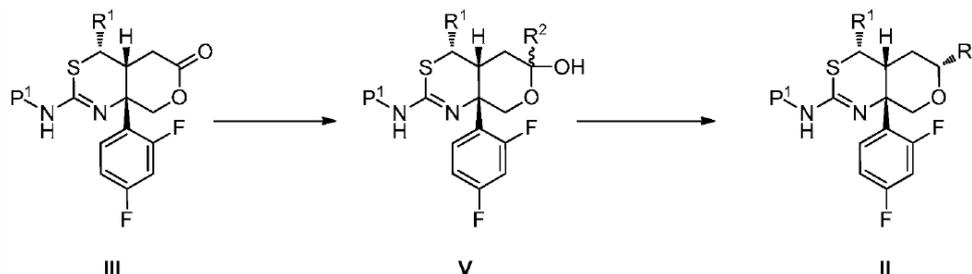


25

El Esquema 3 se refiere a la preparación de los compuestos II en los que P<sup>1</sup> es Bz o Boc. La adición de un derivado organometálico (magnesiato o litiato) de R<sup>2</sup> a los compuestos de Fórmula III en condiciones aniónicas convencionales, por ejemplo en tetrahidrofurano (THF) a -78 °C, proporciona compuestos de Fórmula V. La posterior reducción del lactol resultante usando condiciones de reducción convencionales, por ejemplo trimetilsilil trifluorometanosulfonato (TMSOTf) y trietilsilano, proporciona compuestos de Fórmula II. El compuesto II se puede convertir en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1.

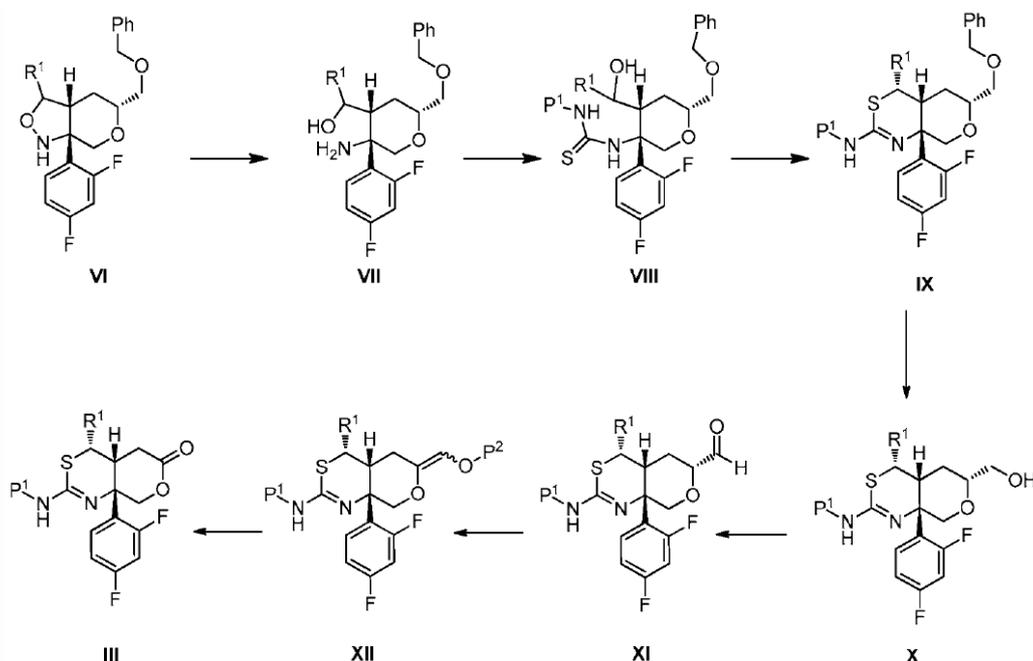
30

Esquema 3



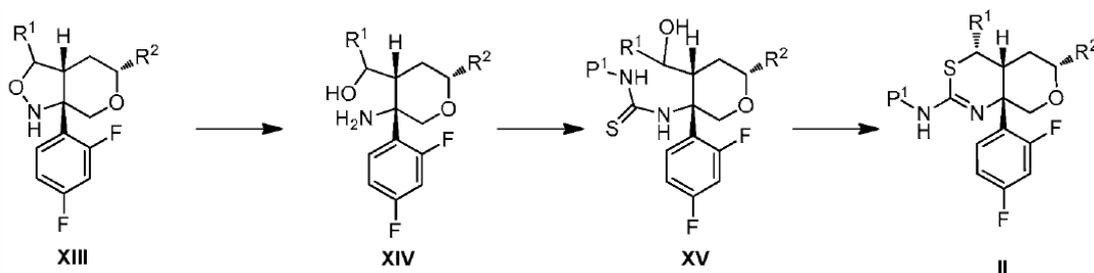
El Esquema 4 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula III en los que P<sup>1</sup> es Bz o Fmoc. Las isoxazolidinas de Fórmula VI (que se pueden obtener mediante la química representada gráficamente en el Esquema 6, utilizando un grupo benciloximetilo en lugar de R<sup>2</sup>) se someten a condiciones reductoras, por ejemplo zinc en ácido acético, dando como resultado compuestos de Fórmula VII. Los aminoalcoholes VII se tratan con un isotiocianato, por ejemplo isotiocianato de benzoilo, para proporcionar ureas de Fórmula VIII. La ciclación se induce usando un ácido fuerte, que incluye, por ejemplo ácido sulfúrico o, como alternativa, condiciones de Mitsunobu convencionales, para dar compuestos de Fórmula IX. La escisión del éter de bencilo en condiciones convencionales, por ejemplo usando triclóruo de boro, proporciona alcoholes de Fórmula X. La oxidación de los compuestos de Fórmula X se puede ver afectada por numerosos protocolos de oxidación convencionales, por ejemplo usando peryodinano de Dess-Martin o sulfuro de trióxidepiridina con dimetilsulfóxido (condiciones de Parikh-Doering). Los aldehídos de Fórmula XI se someten a condiciones básicas, por ejemplo carbonato potásico en acetonitrilo, y se atrapan usando el anhídrido adecuado, por ejemplo anhídrido acético, para dar como resultado éteres enólicos protegidos de Fórmula XII, en la que P<sup>2</sup> es un grupo acilo. La escisión oxidativa del resto enol resultante usando condiciones convencionales, incluyendo por ejemplo cloruro de rutenio y peryodato sódico, da como resultado las lactonas de Fórmula III. El compuesto III se puede convertir en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas 2 o 3, y 1.

Esquema 4



El Esquema 5 se refiere a la preparación de los compuestos II en los que P<sup>1</sup> es Bz o Fmoc. Las isoxazolidinas de Fórmula XIII se someten a condiciones reductoras, por ejemplo zinc en ácido acético, dando como resultado compuestos de Fórmula XIV. Los aminoalcoholes resultantes se tratan con un isotiocianato, por ejemplo isotiocianato de benzoilo, para proporcionar tioureas de Fórmula XV. La ciclación se induce usando un ácido fuerte, que incluye, por ejemplo ácido sulfúrico o, como alternativa, condiciones de Mitsunobu convencionales, para dar compuestos de Fórmula II. El compuesto II se puede convertir directamente en un compuesto de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1.

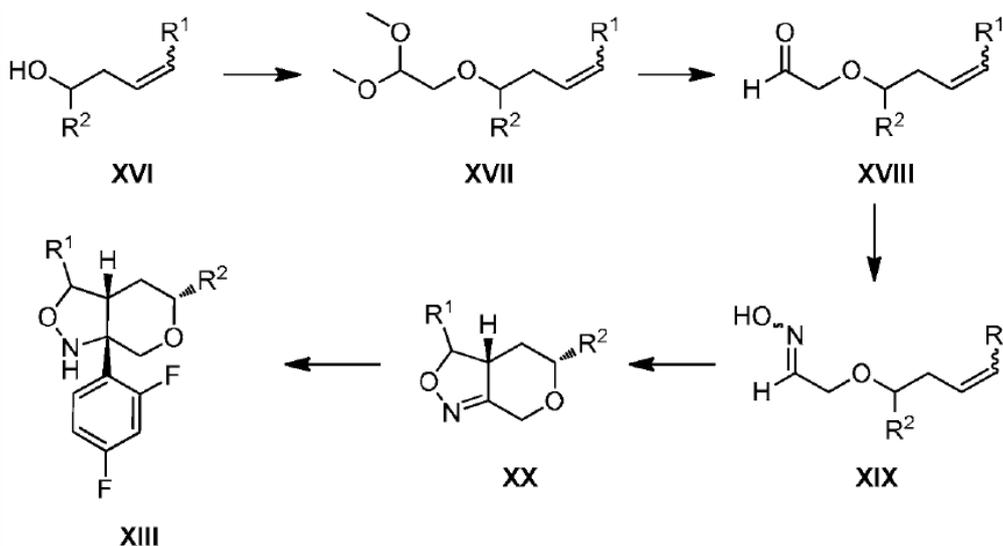
Esquema 5



El Esquema 6 se refiere a la preparación de compuestos XIII. El alcohol homoalílico XVI se alquila con 2-bromo-1,1-dimetoxietano en condiciones básicas, tal como tratamiento con hidruro potásico, para proporcionar el

5 correspondiente éter **XVII**. El acetal se escinde en condiciones ácidas, una solución acuosa de HCl como ejemplo, para dar el aldehído **XVIII**. La condensación con una sal de hidroxilamina, como sulfato de hidroxilamina, proporciona una mezcla geométrica de la correspondiente oxima **XIX**. La cicloadición para formar la isoxazolina **XX** puede realizarse por tratamiento de la oxima **XIX** con un agente oxidante, tal como hipoclorito sódico o *N*-clorosuccinimida. La reacción de la isoxazolina **XX** con un reactivo arilmético adecuado (por ejemplo, un arillitio tal como as 2,4-difluorofenillitio, o el correspondiente reactivo de Grignard de arilo) a baja temperatura, por ejemplo, -78 °C, proporciona compuestos de Fórmula **XIII**. Una persona normalmente experta en la materia reconocerá que la estereoquímica de la adición del reactivo arilmético viene determinada por la estereoquímica del centro metino adyacente, proporcionando una mezcla racémica de diastereómeros condensados en *cis*, que se puede convertir en los compuestos de Fórmula I de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas 5 y 1.

Esquema 6



#### Procedimientos experimentales y Ejemplos de trabajo

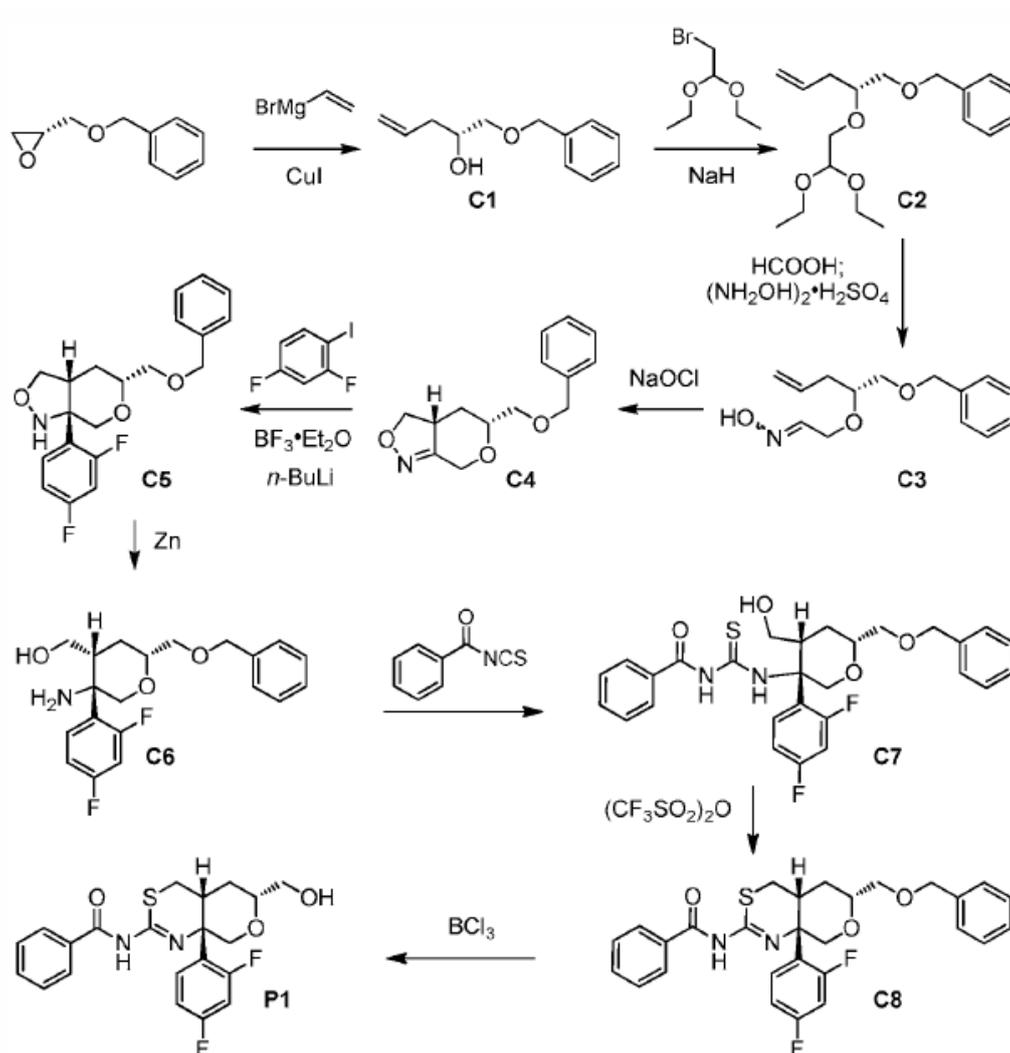
15 Lo siguiente ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Otros compuestos dentro del ámbito de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos ilustrados en dichos Ejemplos, tanto en solitario o junto con otras técnicas conocidas de forma general en la materia.

20 Los experimentos se llevaron a cabo de forma general en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos donde se emplearon reactivos o compuestos intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Se utilizaron de forma general disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros en los casos adecuados (por lo general, productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals.). De forma general, los productos se secaron al vacío antes de iniciar reacciones posteriores, o enviarse para ensayos biológicos. Los datos de espectrometría de masas se notificaron tanto para la cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), la ionización química a presión atmosférica (APCI), o la cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS). Los desplazamientos químicos en los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm,  $\delta$ ) referidos a los picos residuales de los disolventes deuterados utilizados.

30 Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y la temperatura) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a elaboración en caso preciso. La purificación puede variar entre experimentos: por lo general, los disolventes y las relaciones de disolvente utilizadas para los eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar valores adecuados de  $R_f$  o de tiempo de retención.

#### Preparación P1

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



#### Etapas 1. Síntesis de (2R)-1-(benciloxi)pent-4-en-2-ol (C1).

A una solución de (2R)-2-[(benciloxi)metil]oxirano (167 g, 1,02 mol) en tetrahidrofurano (2 l) se añadió yoduro de cobre (I) (11,62 g, 61,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se enfrió a -78 °C. Una solución de bromuro de vinilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano, 1,12 l, 1,12 mol) se añadió gota a gota durante 1 hora mientras que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -70 °C. Tras terminar la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se inactivó mediante adición lenta de una solución acuosa de cloruro de amonio (200 ml). Después de diluir con una solución acuosa de cloruro de amonio (1,5 l) y acetato de etilo (1,5 l), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de amonio (1,5 l), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se realizaron tres lotes de esta reacción, que se combinaron para dar el producto en forma de un aceite de color naranja. Rendimiento: 600 g, 3,1 mol, cuantitativo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,40 (m, 5H), 5,78-5,90 (m, 1 H), 5,08-5,17 (m, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,86-3,94 (m, 1 H), 3,53 (dd,  $J = 9,6, 3,3$  Hz, 1 H), 3,39 (dd,  $J = 9,6, 7,4$  Hz, 1 H), 2,26-2,34 (m, 3 H).

#### Etapas 2. Síntesis de ([(2R)-2-(2,2-dietoxietoxi)pent-4-en-1-il]oxi)metil)benceno (C2).

Esta reacción se realizó en dos experimentos idénticos. A una suspensión a 0 °C de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 124,8 g, 3,12 mol) en tetrahidrofurano (1 l) se añadió una solución de (2R)-1-(benciloxi)pent-4-en-2-ol (C1) (200 g, 1,04 mol) en tetrahidrofurano (500 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual, se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (528 g, 2,68 mol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se inactivó cuidadosamente con agua (2 x 300 ml) y los experimentos combinados se concentraron al vacío. El residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (5 l) y agua (5 l). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 l), se secó, y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo 20:1) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 300 g, 0,97 mol, 47%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,37 (m,

5H), 5,78-5,90 (m, 1H), 5,01-5,13 (m, 2 H), 4,61 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,48-3,74 (m, 9H), 2,30-2,36 (m, 2 H), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,21 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H).

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

5 Una solución de ([[*(2R)*-2-(2,2-dietoxietoxi)pent-4-en-1-il]oxi]metil)benceno (**C2**) (234 g, 0,759 mol) en ácido fórmico (400 ml) y agua (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Un análisis mediante CLEM reveló una pequeña cantidad de material de partida remanente, se añadió ácido fórmico (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (1 l) y agua (400 ml). Se añadieron sulfato de hidroxilamina (435 g, 2,65 mol) y acetato sódico (217 g, 2,64 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (1 l), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 500 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color naranja. Según la RMN  $^1\text{H}$ , este material consistía en una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros de oxima. Rendimiento: 234 g, que se llevó directamente a la siguiente etapa. CLEM  $m/z$  250,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), picos característicos:  $\delta$  [7,52 (t,  $J=5,5$  Hz) y 6,96 (t,  $J=3,6$  Hz), total 1 H], 7,28-7,39 (m, 5H), 5,74-5,87 (m, 1 H), 5,04-5,14 (m, 2 H), 4,55 y 4,56 (2 s, total 2 H), {4,45-4,55 (m) y [4,27 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=13,2$ , 5,4 Hz) y 4,21 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=13,2$ , 5,6 Hz)], total 2 H}, 2,30-2,37 (m, 2 H).

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

20 Una solución acuosa de hipoclorito sódico (solución al 14,5%, 600 ml) se añadió gota a gota a una solución a 0 °C de 2-[[*(2R)*-1-(benciloxi)pent-4-en-2-il]oxi]-*N*-hidroxietanimina (**C3**) (224 g procedente de la etapa anterior,  $\leq 0,759$  mol) en diclorometano (1 l), mientras que la temperatura interna se mantenía por debajo de 15 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1,5 horas, a continuación se diluyó con agua (1 l) y diclorometano (500 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml), agua (500 ml) y de nuevo con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml). Posteriormente se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% al 25% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. La estereoquímica relativa indicada del compuesto **C4** se asignó según los estudios de mejora nuclear Overhauser, que revelaron una interacción entre los protones del metino en los átomos de carbono 3*a* y 5. Rendimiento: 85,3 g, 345 mmol, 45% en 2 etapas. CLEM  $m/z$  248,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27-7,40 (m, 5H), 4,77 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1 H), 4,54-4,65 (m, 3H), 4,22 (dd,  $J = 13,5$ , 1 Hz, 1H), 3,79 (dd,  $J = 11,7$ , 8,0 Hz, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,57 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=10,1$ , 5,9 Hz, 1 H), 3,49 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=10,1$ , 4,3 Hz, 1H), 3,39-3,5 (m, 1 H), 2,20 (ddd,  $J = 12,9$ , 6,5, 1,6 Hz, 1H), 1,51-1,62 (m, 1 H).

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

40 Se añadió dietileterato de trifluoruro de dietilo (60,1 mol, 474 mmol) a 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 (**C4**) (50,0 g, 202 mmol) en una mezcla 1:1 de tolueno y diisopropil éter (2 l) a una temperatura interna de -76 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después se trató con 2,4-difluoro-1-yodobenceno (27,1 mol, 226 mmol). Mientras la temperatura de reacción se mantenía de -76 a -71 °C, *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 85,7 mol, 214 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó a -76 °C durante 1,5 horas, a continuación se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 l) y se repartió entre agua (1 l) y acetato de etilo (750 ml). Después de que la mezcla heterogénea se calentó a temperatura ambiente, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (550 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 70% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 48,14 g, 133,2 mmol, 66%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (ddd,  $J = 9$ , 9, 7 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 6,87-6,93 (m, 1H), 6,80 (ddd,  $J = 12,0$ , 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (AB cuatriplete,  $J_{AB}=12,1$  Hz,  $\Delta\nu_{AB}=21,4$  Hz, 2 H), 4,14 (dda,  $J=12,8$ , 1,3 Hz, 1 H), 3,82-3,90 (m, 2 H), 3,72 (d,  $J=7,2$  Hz, 1 H), 3,54-3,60 (m, 2 H), 3,50 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=10,3$ , 4,1 Hz, 1 H), 3,04-3,13 (m, 1H), 1,86 (ddd,  $J = 14,0$ , 7,0, 2,0 Hz, 1H), 1,49-1,61 (m, 1 H).

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

55 (3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(Benciloxi)metil]-7*a*-(2,4-difluorofenil)hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C5**) (48,1 g, 133 mmol) se disolvió en ácido acético (444 ml) y se trató con polvo de zinc (113 g, 1,73 mol). Se preparó la mezcla de reacción, que se había calentado a 40 °C, se dejó enfriar a temperatura ambiente se agitó durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas, y el lecho se lavó con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los filtrados combinados se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2,5 l), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 l), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a

presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite espeso de color amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 48,7 g, supuestamente cuantitativo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos: δ 7,62-7,80 (m a, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5H), 6,94-7,06 (m, 1H), 6,83 (ddd, J = 12,7, 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,61 (AB cuatriplete, el doblete a campo alto está ampliado, J<sub>AB</sub>=12,2 Hz, Δ<sub>vAB</sub>=30,5 Hz, 2 H), 4,22 (dd, J = 11,6, 2,2 Hz, 1 H), 3,83-3,92 (m a, 1 H), 3,62-3,73 (m a, 1 H), 3,56 (dd, J = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 2,26-2,43 (m a, 1 H), 2,00-2,17 (m a, 1 H), 1,65 (ddd, J=14,1, 4,5, 2,5 Hz, 1 H).

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

Se añadió isotiocianato de benzoilo (17,8 mol, 132 mmol) a una solución de [(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il]metanol (**C6**) (48,7 g, 134 mmol) en diclorometano (1.34 l), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La retirada del disolvente al vacío dio como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 72,2 g, supuestamente cuantitativo. CLEM m/z 527,2 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), picos característicos: δ 7,89-7,93 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,42-7,54 (m a, 1 H), 7,31-7,36 (m, 2 H), 7,17-7,28 (m, 3H), 6,86-6,98 (m, 2 H), 4,57 (AB cuatriplete, J<sub>AB</sub>=11,9 Hz, Δ<sub>vAB</sub>=11,8 Hz, 2 H), 3,84-3,91 (m, 1 H), 3,64 (dda, mitad del patrón ABX, J=10,6, 6,0 Hz, 1 H), 3,58 (dd, mitad del patrón ABX, J=10,6, 3,8 Hz, 1 H), 3,44-3,54 (m a, 1 H), 2,32-2,59 (m a, 1 H), 1,82-2,06 (m, 2 H).

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

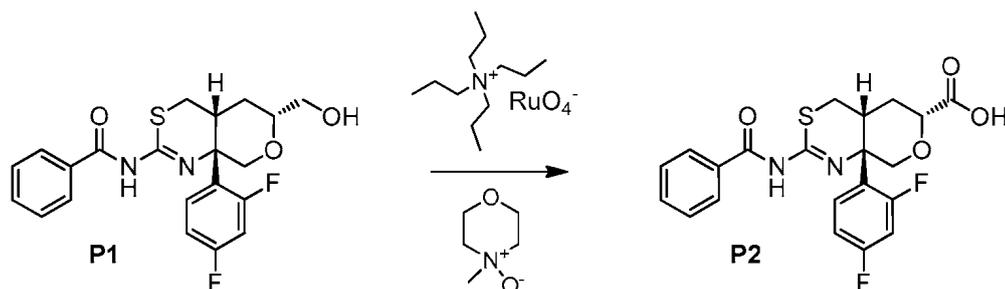
Se añadió piridina (11,0 mol, 137 mmol) a una solución de N-[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il]carbamotioil]benzamida (**C7**) (19,00 g, 36,08 mmol) en diclorometano (150 ml), y la solución resultante se enfrió de -50 a -60 °C. Se añadió anhídrido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

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

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

**Preparación P2**

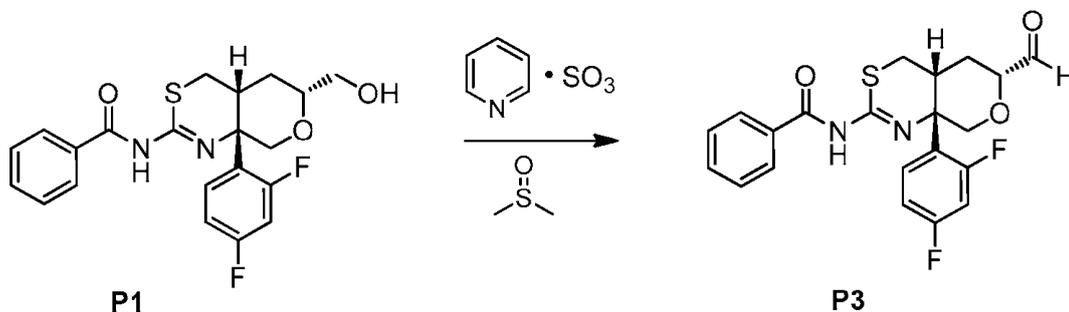
Ácido (4aR,6R,8aS)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxílico (**P2**)



Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (1,09 g, 3,10 mmol) a una mezcla de *N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**P1**) (13,0 g, 31,1 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina monohidrato (25,2 g, 186 mmol) en acetonitrilo (207 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de 2-propanol (100 ml), se agitó durante 2 horas más y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M. La capa orgánica se extrajo dos veces con solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 M, y las capas acuosas combinadas se acidificaron hasta un pH de aproximadamente 1 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M, a continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida; el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 20% de metanol en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color rojizo. Rendimiento: 12,36 g, 28,58 mmol, 92%. CLEM *m/z* 433,2 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09-8,13 (m, 2 H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,03-7,11 (m, 2 H), 4,35 (dd, *J* = 11,2, 3,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 12,0, 1,4 Hz, 1 H), 3,97 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 2,96 (dd, mitad del patrón ABX, *J*=13,1, 4,0 Hz, 1 H), 2,78 (dd, mitad del patrón ABX, *J*=13,2, 2,8 Hz, 1 H), 2,03-2,15 (m, 2 H).

#### Preparación P3

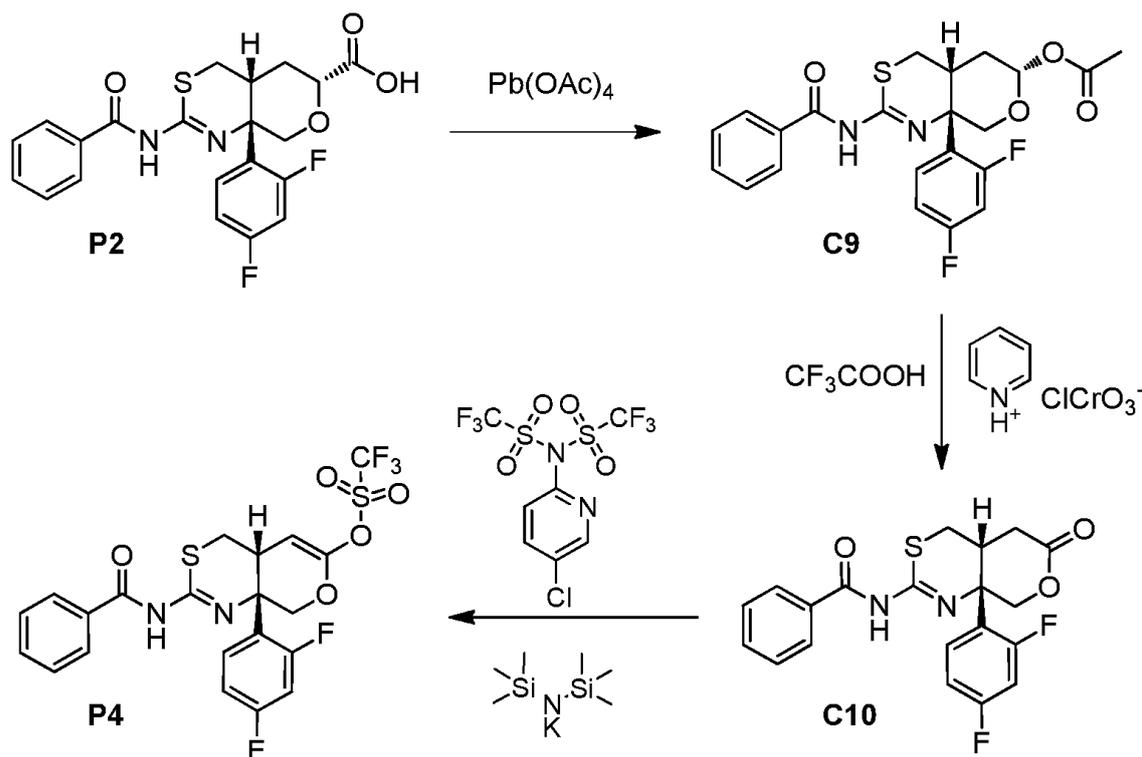
*N*-[(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-Difluorofenil)-6-formil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**P3**)



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

#### Preparación P4

Trifluorometanosulfonato de (4a*R*,8a*S*)-2-(Benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,8,8a-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-ilo (**P4**).



**Etapa 1.** Síntesis de acetato de (4a*R*,6*S*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-ilo (**C9**).

5 A una solución de ácido (4a*R*,6*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazina-6-carboxílico (**P2**) (3,0 g, 6,9 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y ácido acético (15 ml) se añadió acetato de plomo (IV) (19,3 g, 43,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano), dando como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,38 g, 3,09 mmol, 45%.  
 10 CLEM *m/z* 445,1 [M-H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d a, *J*=7 Hz, 2 H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,36-7,49 (m, 3H), 6,87-6,98 (m, 2 H), 6,31 (d a, *J*=3 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J*=12,2 Hz, 1 H), 3,59 (d a, *J*=12 Hz, 1 H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,05 (dd, *J* = 13,0, 4,2 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J* = 13,0, 2,8 Hz, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,80 (dda, *J*=14, 4 Hz, 1 H).

15 **Etapa 2.** Síntesis de *N*-[(4a*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-4,4a,5,6,8,8a-hexa hidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C10**).

La reacción se realizó en dos lotes. A una solución de acetato de (4a*R*,6*S*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-ilo (**C9**) (2,5 g, 5,6 mmol / 1,66 g, 3,72 mmol) en acetonitrilo (25 ml / 15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6 ml / 4 ml) a temperatura ambiente, seguido de clorocromiato de piridinio (6,02 g, 28 mmol / 3,98 g, 18,5 mmol) en una porción. Las mezclas de reacción resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 3,5 horas, a continuación se combinaron y se vertieron lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (350 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco que contenía diclorometano residual. Rendimiento corregido: 2,51 g, 6,24 mmol, 67%. CLEM *m/z* 403,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (d a, *J*=7 Hz, 2 H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 2 H), 7,31-7,39 (m, 1H), 6,88-6,99 (m, 2 H), 4,90 (d, *J*=11,5 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H), 3,39-3,48 (m, 1 H), 2,94-3,05 (m, 2 H), 2,84 (dd, mitad del patrón ABX, *J*=18,5, 7,6 Hz, 1 H), 2,68 (dd, *J* = 13,2, 3,1 Hz, 1 H).

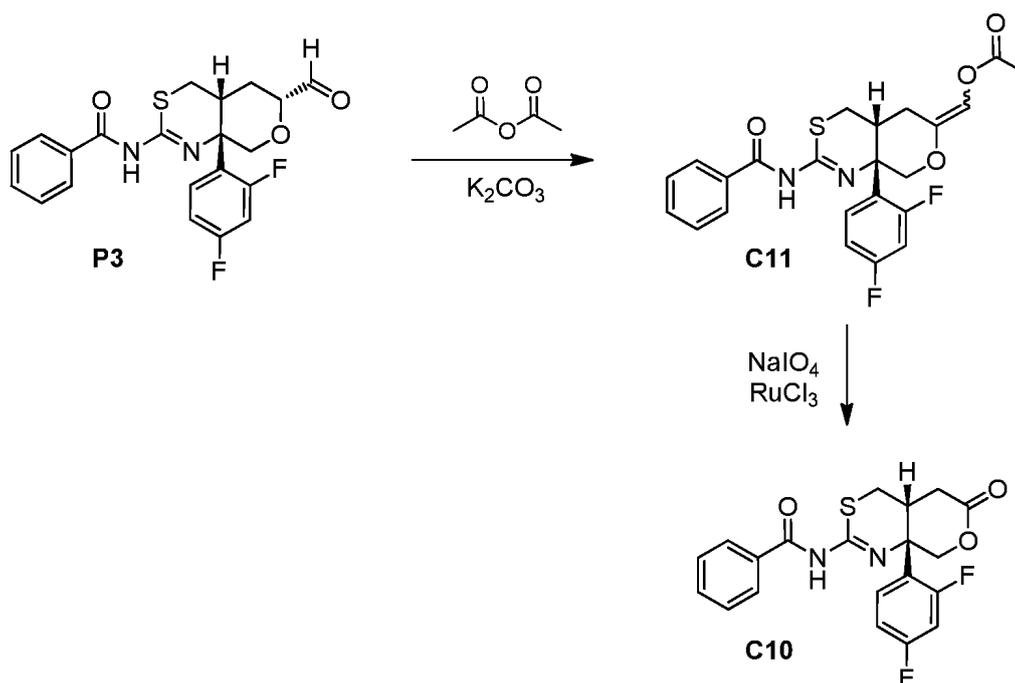
30 **Etapa 3.** Síntesis de trifluorometanosulfonato de (4a*R*,8a*S*)-2-(benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,8,8a-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-ilo (**P4**).

Una mezcla de *N*-[(4a*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C10**) [2,51 g, 6,24 mmol; destilada azeotrópicamente con tolueno (2 x 10 ml)] y *N*-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (reactivo de Comins, 96%, 10,2 g, 24,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió a -78 °C. Una solución de bis(trimetililil)amida de potasio (solución 0,5 M en

35

tolueno, 62,4 ml, 31,2 mmol) se añadió gota a gota durante 20 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1,1 horas; después de añadir una solución acuosa de bicarbonato sódico (50 ml), se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 60% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 2,43 g, 4,55 mmol, 73%. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (d a,  $J=8$  Hz, 2 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,49 (dda,  $J=8$ , 7 Hz, 2H), 7,39 (ddd,  $J=9$ , 6,4 Hz, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 6,90 (ddd,  $J=12,4$ , 8,4, 2,6 Hz, 1 H), 4,82 (d,  $J=10,7$  Hz, 1 H), 4,77 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 4,17 (d,  $J=10,7$  Hz, 1 H), 3,63-3,69 (m, 1H), 2,97 (dd,  $J=13,3$ , 3,1 Hz, 1H), 2,68 (dd,  $J=13,3$ , 4,3 Hz, 1 H).

- 10 Síntesis alternativa de *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C10**), a partir de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-formil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**P3**)



- 15 Etapa 1. Síntesis de acetato de [(4*aR*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-ilideno]metilo (**C11**).

Se añadió anhídrido acético (1,5 ml, 16 mmol) a una suspensión de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-formil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**P3**) (661 mg, 1,59 mmol) y carbonato potásico (1,34 g, 9,70 mmol) en acetonitrilo (16 ml). Una vez que el matraz se hubo purgado con nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2,5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, y en agitación durante 18 horas. La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se filtró; los sólidos se lavaron con acetato de etilo, y los filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco, al que se asignó una mezcla aproximadamente 4:1 de isómeros geométricos según la RMN  $^1\text{H}$ . Rendimiento: 437 mg, 0,953 mmol, 60%. CLEM  $m/z$  459,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), solamente el isómero principal:  $\delta$  8,09-8,32 (s a, 2 H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 6,85-6,99 (m, 2 H), 6,75 (d,  $J=1,9$  Hz, 1 H), 4,31 (dd,  $J=11,7$ , 1,2 Hz, 1 H), 4,02 (d,  $J=11,8$  Hz, 1 H), 3,13-3,26 (m, 1 H), 2,97-3,07 (m, 1 H), 2,70-2,87 (m, 2 H), 2,19 (s, 3H), 2,17-2,25 (m, 1 H).

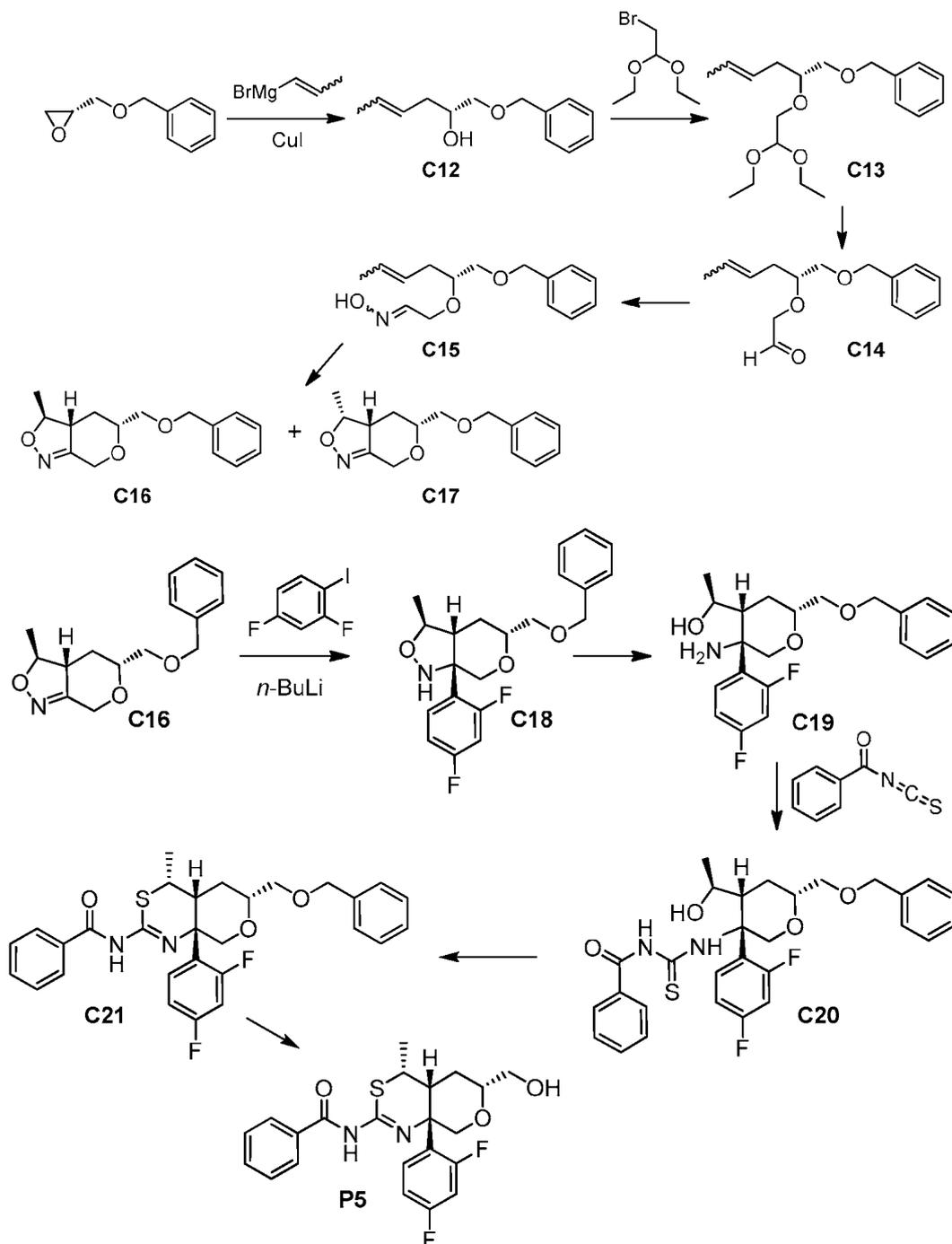
- 25 Etapa 2. Síntesis de *N*-[(4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C10**).

30 Una solución de acetato de [(4*aR*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-ilideno]metilo (**C11**) (430 mg, 0,938 mmol), cloruro de rutenio(III) (5,8 mg, 28  $\mu\text{mol}$ ) y peryodato sódico (98,5%, 407 mg, 1,87 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y una mezcla 1:1 de 1,2-dicloroetano y agua (5 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se dejó reposar durante 18 horas sin agitación. Después de la dilución con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (25 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 80% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 237 mg, 0,589 mmol, 63%. CLEM  $m/z$  403,1 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. RMN  $^1\text{H}$  (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d a, *J*=8 Hz, 2 H), 7,49-7,54 (m, 1 H), 7,43 (dda, *J*=8, 7 Hz, 2H), 7,32 (ddd, *J*=9,0, 9,0, 6,3 Hz, 1H), 6,81-6,93 (m, 2 H), 4,85 (d, *J*= 11,7 Hz, 1 H), 4,24 (d, *J*=11,5 Hz, 1 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 2,87-2,97 (m, 2 H), 2,80 (dd, mitad del patrón ABX, *J*=18,7, 7,5 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J*= 13,1, 3,1 Hz, 1 H).

#### Preparación P5

- 5 *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**P5**)



#### Etapas 1. Síntesis de (2*R*)-1-(benciloxi)hex-4-en-2-ol (**C12**).

- 10 El producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis de (2*R*)-1-(benciloxi)pent-4-en-2-ol (**C1**) en la Preparación P1, salvo que se usó bromuro de 1-propenilmagnesio en lugar de bromuro de vinilmagnesio. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional; según la RMN <sup>1</sup>H, este material consistía en una mezcla 1:1 de isómeros geométricos. Rendimiento: 140 g, 0,679 mol, 100%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,42 (m, 5H), 5,39-5,67 (m, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,80-3,92 (m, 1 H),

3,48-3,57 (m, 1 H), 3,35-3,43 (m, 1 H), 2,36-2,50 (m a, 1 H), 2,24-2,33 (m, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), [1,68 (d a,  $J=6$  Hz) y 1,64 (d a,  $J=7$  Hz), total 3 H].

**Etapa 2.** Síntesis de (((2*R*)-2-(2,2-dietoxietoxi)hex-4-en-1-il]oxi)metil)benzoceno (**C13**).

5 (2*R*)-1-(Benciloxi)hex-4-en-2-ol (C12) (150 g, 0,73 mol) se convirtió en el producto de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis de (((2*R*)-2-(2,2-dietoxietoxi)pent-4-en-1-il]oxi)metil)benzoceno (**C2**) en la Preparación P1, excepto que la combinación inicial de reactivos se realizó a 0 °C. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (400 g,  $\leq 0,73$  mol), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Según el análisis mediante RMN <sup>1</sup>H, este material contenía una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros geométricos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos del producto:  $\delta$  7,25-7,38 (m, 5H), 5,38-5,60 (m, 2 H), 4,55 y 4,55 (2 s, total 2 H), 2,22-2,37 (m, 2 H), 1,60-1,68 (m, 3 H).

**Etapa 3.** Síntesis de (((2*R*)-1-(benciloxi)hex-4-en-2-il]oxi)acetaldehído (**C14**).

15 A una solución de (((2*R*)-2-(2,2-dietoxietoxi)hex-4-en-1-il]oxi)metil)benzoceno (**C13**) (350 g procedente de la etapa anterior,  $\leq 0,64$  mol) en tetrahidrofurano (1,4 l) se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 700 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2,0 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 500 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo pálido (210 g,  $\leq 0,64$  mol), que se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 4. Síntesis de 2-(((2*R*)-1-(benciloxi)hex-4-en-2-il]oxi)-*N*-hidroxietanimina (**C15**).

20 A una mezcla de (((2*R*)-1-(benciloxi)hex-4-en-2-il]oxi)acetaldehído (**C14**) (207 g,  $\leq 0,63$  mol) y acetato sódico (342 g, 4,17 mol) en una solución acuosa de etanol (etanol / agua 2:1, 2,1 l) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (207 g, 2,98 mol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, después se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo (2,0 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color pardo. Según la RMN <sup>1</sup>H, se le asignó una mezcla de isómeros geométricos para los grupos funcionales oxima y olefina. Rendimiento: 117 g, 0,444 mol, 70% en tres etapas. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos:  $\delta$  [7,42-7,48 (m) y 6,88-6,92 (m), total 1 H], 7,20-7,36 (m, 5H), 5,29-5,61 (m, 2 H), [4,48-4,54 (m) y 4,41-4,45 (m), total 3 H], 2,13-2,32 (m, 2 H), 1,54-1,65 (m, 3 H).

30 **Etapa 5.** Síntesis de (3*S*,3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3-metil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C16**) and (3*R*,3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3-metil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C17**).

35 Una solución acuosa de hipoclorito sódico (solución al 6,15%, 6,6 l) se añadió lentamente a una solución de 2-(((2*R*)-1-(benciloxi)hex-4-en-2-il]oxi)-*N*-hidroxietanimina (**C15**) (660 g, 2,51 mol) y trietilamina (19 g, 0,19 mol) en diclorometano (6,6 l) a 25 °C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 l), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó (3*S*,3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3-metil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C16**) en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 90 g, 0,34 mol, 14%. La estereoquímica relativa indicada del compuesto **C16** se asignó según los estudios de mejora nuclear Overhauser, que reveló interacciones entre el protón del metino en el átomo de carbono 3*a* tanto con los protones del grupo metilo en el átomo de carbono 3 como con el protón del metino en el átomo de carbono 5. CLEM  $m/z$  261,9 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,24-7,39 (m, 5H), 4,69 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1 H), 4,57 (AB cuatriplete,  $J_{AB}=12,2$  Hz,  $\Delta v_{AB}=13,8$  Hz, 2 H), 4,13-4,25 (m, 2 H), 3,62-3,70 (m, 1 H), 3,55 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=10, 6$  Hz, 1 H), 3,47 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=10, 4$  Hz, 1H), 2,93 (ddd a,  $J=11,11, 7$  Hz, 1H), 2,11 (dd a,  $J=12,6, 6,8$  Hz, 1 H), 1,45-1,56 (m, 1 H), 1,45 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3 H).

45 De la separación cromatográfica, también se obtuvo el (3*R*,3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3-metil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C17**), en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 126 g, 0,482 mol, 19%. La estereoquímica relativa indicada del compuesto **C17** se asignó según los estudios de mejora nuclear Overhauser, que reveló interacciones entre el protón del metino en el átomo de carbono 3*a* tanto con el protón del metino del átomo de carbono 3 como con el protón del metino en el átomo de carbono 5. CLEM  $m/z$  261,9 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,26-7,39 (m, 5H), 4,76-4,86 (m, 1H), 4,75 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1 H), 4,58 (AB cuatriplete,  $J_{AB}=12,2$  Hz,  $\Delta v_{AB}=12,4$  Hz, 2 H), 4,19 (dd,  $J = 13,5, 1,2$  Hz, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,57 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=10,2, 6,0$  Hz, 1H), 3,49 (dd, mitad del patrón ABX,  $J=10,1, 4,2$  Hz, 1 H), 3,36 (ddd a,  $J=11,4, 11,4, 6,3$  Hz, 1H), 1,86 (ddd,  $J = 12,8, 6,4, 1,2$  Hz, 1H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,16 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H).

**Etapa 6.** Síntesis de (3*S*,3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(benciloxi)metil]-7*a*-(2,4-difluorofenil)-3-metilhexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C18**).

55 El producto, obtenido en forma de un aceite de color amarillo, se preparó a partir de (3*S*,3*aR*,5*R*)-5-[(benciloxi)metil]-3-metil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C16**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-[(benciloxi)metil]-7*a*-(2,4-difluorofenil)hexahidro-1*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**C5**) en la

Preparación P1. Rendimiento: 21,5 g, 57,2 mmol, 48%. CLEM  $m/z$  376,2 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (ddd,  $J = 9,1, 9,1, 6,8$  Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 6,87-6,93 (m, 1H), 6,80 (ddd,  $J = 11,9, 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 4,60 (AB cuatriplete,  $J_{AB} = 12,1$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 19,9$  Hz, 2 H), 3,99-4,06 (m, 1 H), 3,97 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 12,9, 2,0$  Hz, 1H), 3,80-3,88 (m, 2 H), 3,56 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 10,2, 6,3$  Hz, 1H), 3,49 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 10,2, 4,1$  Hz, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,04 (ddd,  $J = 14,2, 7,6, 2,8$  Hz, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H), 0,79 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H).

**Etapa 7.** Síntesis de (1S)-1-[(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-pirano-4-il]etanol (**C19**).

El producto, obtenido en forma de un aceite de color amarillo, se preparó a partir de (3S,3aR,5R,7aS)-5-[(benciloxi)metil]-7a-(2,4-difluorofenil)-3-metilhexahidro-1H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol (**C18**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de [(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-pirano-4-il]metanol (C6) en la Preparación P1. Rendimiento: 13,96 g, 37,00 mmol, 98%. CLEM  $m/z$  378,2 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), picos característicos: δ 7,65-7,78 (m a, 1 H), 7,27-7,40 (m, 5H), 6,93-7,02 (m a, 1 H), 6,80 (ddd,  $J = 12,6, 8,5, 2,6$  Hz, 1H), 4,06 (dd,  $J = 11,7, 2,2$  Hz, 1H), 3,53 (dd,  $J = 10,2, 3,7$  Hz, 1H), 2,50-2,61 (m a, 1 H), 1,62 (ddd,  $J = 14, 4, 2,5$  Hz, 1H), 0,89 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3 H).

**Etapa 8.** Síntesis de *N*-[[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-[(1S)-1-hidroxietil]tetrahidro-2H-pirano-3-il]carbamotioil]benzamida (**C20**).

El producto se preparó a partir de (1S)-1-[(2R,4R,5S)-5-amino-2-[(benciloxi)metil]-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-pirano-4-il]etanol (**C19**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *N*-[[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-pirano-3-il]carbamotioil]benzamida (C7) en la Preparación P1. En este caso, tras concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 13,36 g, 24,71 mmol, 67%. CLEM  $m/z$  539,2 [M-H<sup>+</sup>].

**Etapa 9.** Síntesis de *N*-[(4R,4aR,6R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C21**).

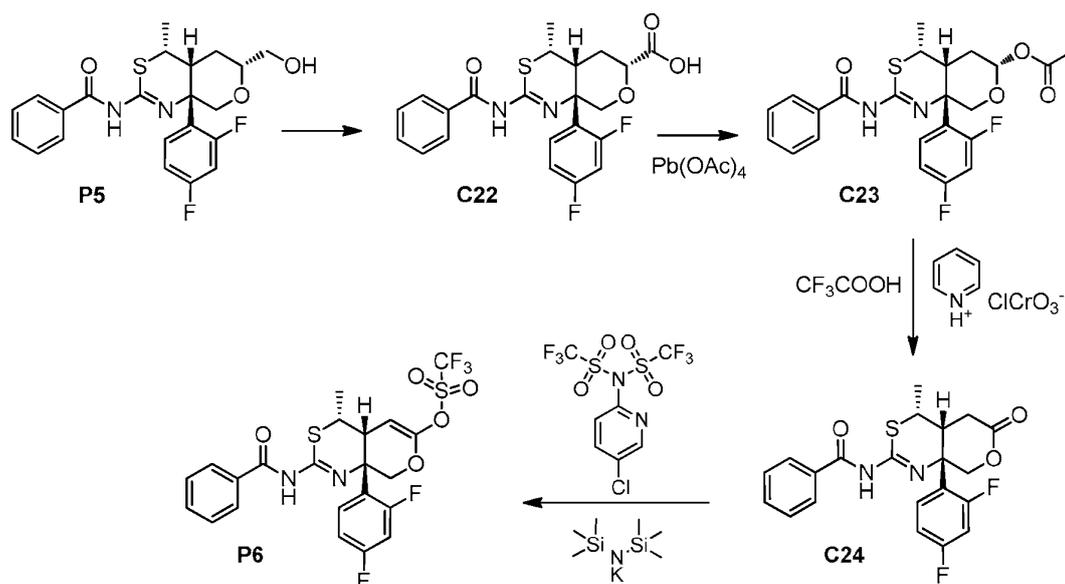
Se añadió azodicarboxilato de dietilo (21,3 ml, 136 mmol) gota a gota a una solución de trifenilfosfina (35,7 g, 136 mmol) en tetrahidrofurano (850 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de enfriarse en un baño de hielo. Una solución de *N*-[[(3S,4R,6R)-6-[(benciloxi)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-4-[(1S)-1-hidroxietil]tetrahidro-2H-pirano-3-il]carbamotioil]benzamida (**C20**) (24,5 g, 45,3 mmol) en tetrahidrofurano (115 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó durante 1 hora con enfriamiento por hielo. Después de concentrar al vacío, el residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice que se había equilibrado con diclorometano, y la columna se eluyó con de acetato de etilo / heptano 1:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida; el material resultante se trituró con acetato de etilo al 15 % en heptano, y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se cromatografió sobre gel de sílice (Gradiente: 20% a 40% de acetato de etilo en heptano), dando como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 17,23 g, 32,97 mmol, 73%. CLEM  $m/z$  523,2 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (d a,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,24-7,36 (m, 5H), 6,84-6,96 (m, 2 H), 4,58 (AB cuatriplete,  $J_{AB} = 12,0$  Hz,  $\Delta\nu_{AB} = 25,0$  Hz, 2 H), 4,18 (dd,  $J = 12,2, 1,7$  Hz, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,84 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1 H), 3,63 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 10,2, 6,4$  Hz, 1 H), 3,50 (dd, mitad del patrón ABX,  $J = 10,2, 4,4$  Hz, 1 H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 2 H), 1,25 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3 H).

**Etapa 10.** Síntesis de *N*-[(4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**P5**).

El producto se preparó a partir de *N*-[(4R,4aR,6R,8aS)-6-[(benciloxi)metil]-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C21**) de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *N*-[(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**P1**) en la Preparación P1. En este caso, el producto en bruto combinado procedente de dos reacciones similares se trituró con diclorometano en lugar de purificarse mediante cromatografía. El filtrado de la trituración se concentró al vacío, y se obtuvo una segunda cosecha de material mediante una segunda trituración con diclorometano, dando como resultado el producto, en ambos casos, en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento total: 23,12 g, 53,46 mmol, 79%. CLEM  $m/z$  433,2 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (d a,  $J = 7$  Hz, 2 H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,02-7,11 (m, 2 H), 4,15 (d a,  $J = 12$  Hz, 1 H), 3,91 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1 H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,60 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2 H), 3,19-3,28 (m a, 1 H), 2,97-3,06 (m a, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,49-1,62 (m, 1H), 1,26 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3 H).

**Preparación P6**

Trifluorometanosulfonato de (4R,4aR,8aS)-2-(Benzoilamino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4a,8,8a-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-ilo (**P6**).



**Etapa 1.** Síntesis de ácido (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazina-6-carboxílico (**C22**)

5 El producto, obtenido en forma de un sólido de color rosa/blanco, se preparó a partir de *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazina-2-il]benzamida (**P5**) de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de ácido (4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazina-6-carboxílico (**P2**) en la Preparación 2. Rendimiento: 2,92 g, 6,54 mmol, 95%. CLEM *m/z* 447,2 [M+H<sup>+</sup>]. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08-8,12 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,02-7,11 (m, 2 H), 4,34 (dd, *J* = 12,1, 2,7 Hz, 1 H), 4,20 (d a, *J*=11,9 Hz, 1 H), 3,98 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,06 (ddd, *J*=12,1, 3,9, 3,9 Hz, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 13,6, 4,0, 2,9 Hz, 1H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

**Etapa 2.** Síntesis de acetato de (4*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-ilo (**C23**).

15 A una solución de ácido (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazina-6-carboxílico (**C22**) (5,0 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) y ácido acético (25 ml) se añadió acetato de plomo(IV) (31,2 g, 70,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano), dando como resultado el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,75 g, 5,98 mmol, 50%. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) picos característicos δ 8,20 (d a, *J*=7,0 Hz, 2 H), 7,35-7,55 (m, 4H), 6,87-7,01 (m, 2 H), 6,34 (d a, *J*=2,5 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 3,21-3,31 (m, 2 H), 1,84 (dd, *J* = 14,6, 3,4 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

**Etapa 3.** Síntesis de *N*-[(4*R*,4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-oxo-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C24**).

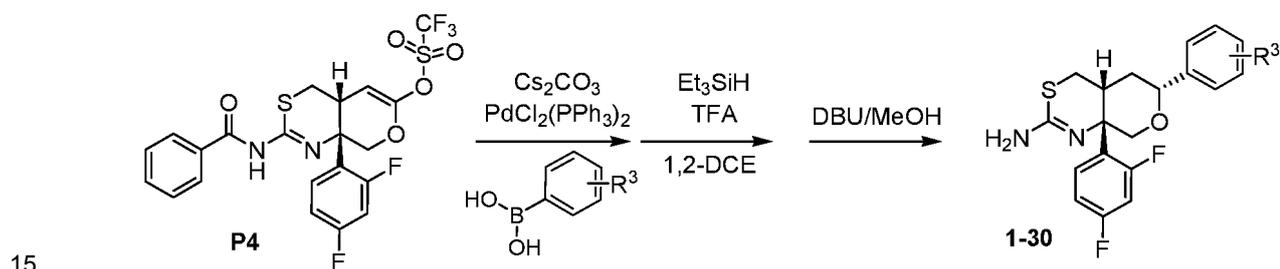
25 La reacción se realizó en dos lotes. A una solución de acetato de (4*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-ilo (**C23**) (2,75 g, 6,0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (11,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de clorocromiato de piridinio (6,57 g, 29,9 mmol) en una porción. Las mezclas de reacción resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se combinaron y se vertieron lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (350 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco que contenía diclorometano residual. Rendimiento: 1,36 g, 3,27 mmol, 55%. CLEM *m/z* 417,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (s a, 2 H), 7,58-7,62 (m, 1 H), 7,49-7,53 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 6,88-7,01 (m, 2 H), 4,92 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 3,20-3,26 (m, 2 H), 2,78-2,81 (m, 2 H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H).

**Etapa 4.** Síntesis de trifluorometanosulfonato de (4*R*,4*aR*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4*a*,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-ilo (**P6**).

Una mezcla de *N*-[(4*R*,4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-oxo-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C24**) [1,36 g, 3,27 mmol; destilada azeotrópicamente con tolueno (2 x 10 ml)] y *N*-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil) sulfonil]metanosulfonamida (reactivo de Comin, 96%, 5,34 g, 13,1 mmol) en tetrahidrofurano (53 ml) se enfrió a -78 °C. Una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio (solución 0,5 M en tolueno, 32,7 ml, 16,3 mmol) se añadió gota a gota durante 20 minutos, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,1 horas; después de añadir una solución acuosa de bicarbonato sódico (30 ml), se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,55 g, 2,83 mmol, 87%. CLEM *m/z* 549,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97-7,99 (m, 2 H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 2 H), 7,35 (d t, *J*=9,0, 6,5 Hz, 1H), 6,87-6,97 (m, 2 H), 4,83 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H), 3,43 (d a, *J*=2,0 Hz, 1 H), 3,12 (cd, *J*=7,0, 2,4 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplos 1-30

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-fenil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-aminas (**1-30**)



En el esquema anterior, se debe entender que el ácido borónico adecuadamente sustituido puede tener un grupo R<sup>3</sup> tal como se ha representado gráficamente o bien hasta tres grupos R<sup>3</sup> seleccionados independientemente. Entonces, los compuestos finales tienen, en correspondencia, entre uno y tres grupos R<sup>3</sup> en el fenilo.

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

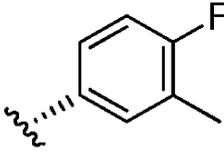
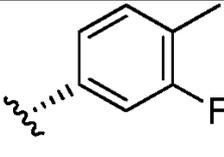
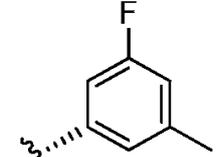
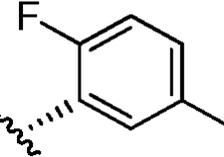
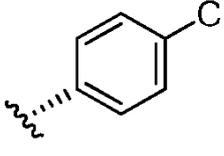
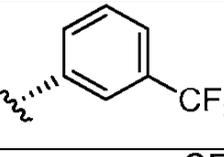
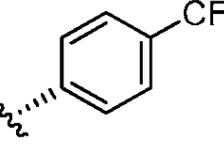
A los ácidos arilborónicos necesarios (0,15 mmol, 2,0 equiv.) en viales de 2 dracmas (7,2 ml) se añadió una solución de (trifluorometanosulfonato de 4*aR*,8*aS*)-2-(benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il (**P4**) (40 mg, 75 μmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml). Una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,19 ml, 0,38 mmol, 5,0 equiv.) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (~3 mg, 4 μmol, 0,05 equiv.) se añadieron a cada vial. Las reacciones se desgasificaron u se agitaron a 65 °C durante 17 horas. Cada una de las mezclas de reacción se repartió entre agua (1,5 ml) y acetato de etilo (2,4 ml) y la capa orgánica se separó. La extracción se repitió dos veces y las fases orgánicas de cada reacción individual se combinaron y se hicieron pasar a través de cartuchos de extracción en fase sólida que contenían sulfato sódico (cartucho de 6 ml, peso del lecho aproximadamente 1 g). Los filtrados se concentraron al vacío. Los residuos brutos (~0,1 mmol, 1 equiv.) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (0,25 ml) y se enfriaron en una caja de hielo seco durante ~2 minutos. Se añadieron trietil silano (0,25 ml, 1,5 mmol, 15 equiv.) y ácido trifluoroacético (0,25 ml), y los viales se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Las mezclas de reacción se concentraron y cada residuo se repartió entre una solución semisaturada de bicarbonato sódico (1,5 ml) y acetato de etilo (2,5 ml). La extracción se repitió dos veces y las fases orgánicas de cada reacción individual se combinaron y se hicieron pasar a través de cartuchos de extracción en fase sólida que contenían sulfato sódico (cartucho de 6 ml, peso del lecho aproximadamente 1 g). Los filtrados se concentraron al vacío. Los residuos brutos (~75 μmol) se disolvieron en metanol (0,5 ml) y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (13 μl, 85 μmol, 1 equiv.). Los viales de reacción se agitaron a 65 °C durante 16 horas y después se concentraron al vacío. Las fases orgánicas de cada reacción individual se combinaron y se hicieron pasar a través de cartuchos de extracción en fase sólida que contenían sulfato sódico (cartucho de 6 ml, peso del lecho aproximadamente 1 g). Después de concentrar al vacío, se llevó a cabo la disolución en dimetilsulfóxido (1 ml) y la filtración a través de una placa filtrante de Waters Oasis® para retirar el material en forma de partículas, la purificación se llevó a cabo mediante una HPLC de fase invertida (Columna: Waters XBridge C18, 5 μm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03% en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 20% a 100% de B, o 5% a 100% de B). Véase la Tabla 1 donde se incluyen los datos de caracterización.

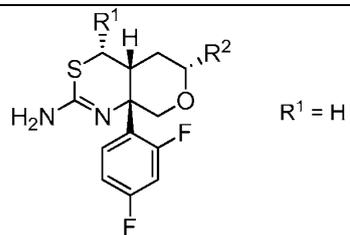
45

TABLA 1

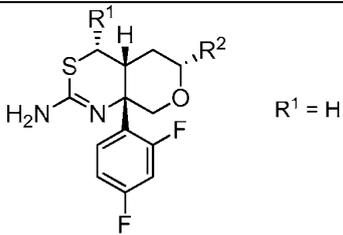
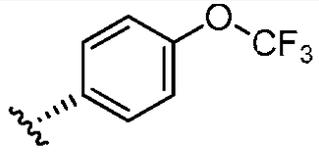
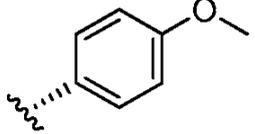
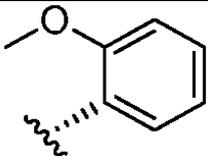
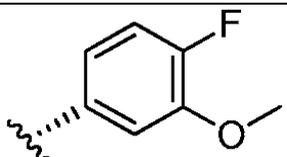
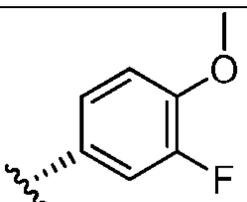
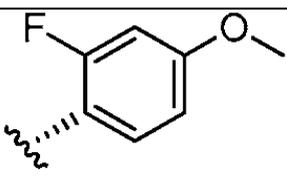
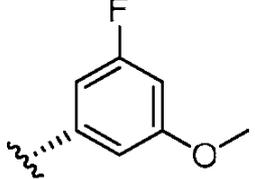
Ejemplo N°	Estructura	PM exacto calc.	Espec. Masas m/z (M+H <sup>+</sup> )	Tiempo de retención HPLC (min)
1		378,10	379,38	2,45 <sup>1</sup>
2		378,10	379,42	2,28 <sup>1</sup>
3		378,10	379,44	2,30 <sup>1</sup>
4		396,09	397,38	2,35 <sup>1</sup>
5		396,09	397,37	2,51 <sup>1</sup>
6		374,13	375,40	2,55 <sup>1</sup>
7		374,13	375,44	2,34 <sup>1</sup>

(continuación)

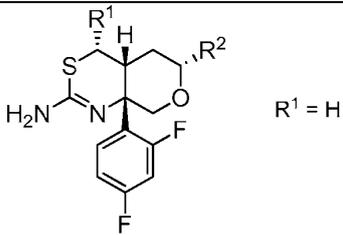
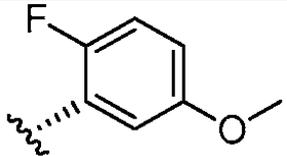
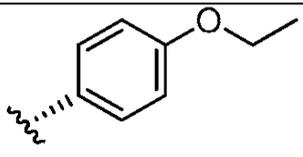
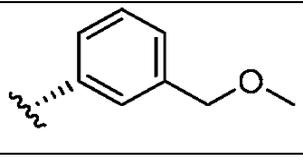
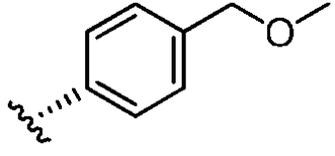
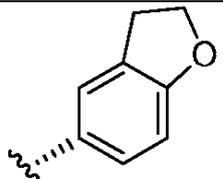
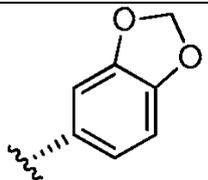
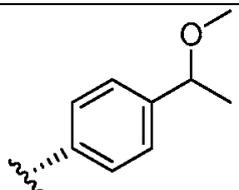
Ejemplo N°	Estructura	PM exacto calc.	Espec. Masas m/z (M+H <sup>+</sup> )	Tiempo de retención HPLC (min)
8		392,12	393,45	2,43 <sup>1</sup>
9		392,12	393,45	2,44 <sup>1</sup>
10		392,12	393,45	2,45 <sup>1</sup>
11		392,12	393,45	2,44 <sup>1</sup>
12		394,07	395,32	2,45 <sup>1</sup>
13		428,10	429,40	2,53 <sup>1</sup>
14		428,10	429,41	2,55 <sup>1</sup>



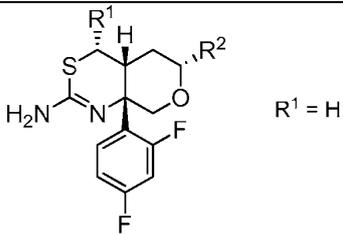
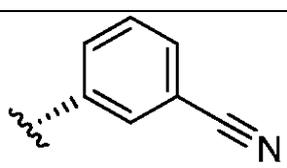
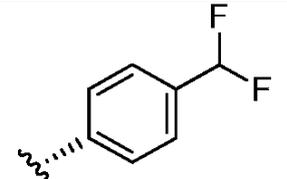
(continuación)

				
Ejemplo N°	Estructura	PM exacto calc.	Espec. Masas m/z (M+H <sup>+</sup> )	Tiempo de retención HPLC (min)
				
15		444,09	445,41	2,60 <sup>1</sup>
16		390,12	391,45	2,25 <sup>1</sup>
17		390,12	391,45	2,30 <sup>1</sup>
18		408,11	409,41	2,29 <sup>1</sup>
19		408,11	409,45	2,60 <sup>1</sup>
20		408,11	409,46	2,35 <sup>1</sup>
21		408,11	409,46	2,37 <sup>1</sup>

(continuación)

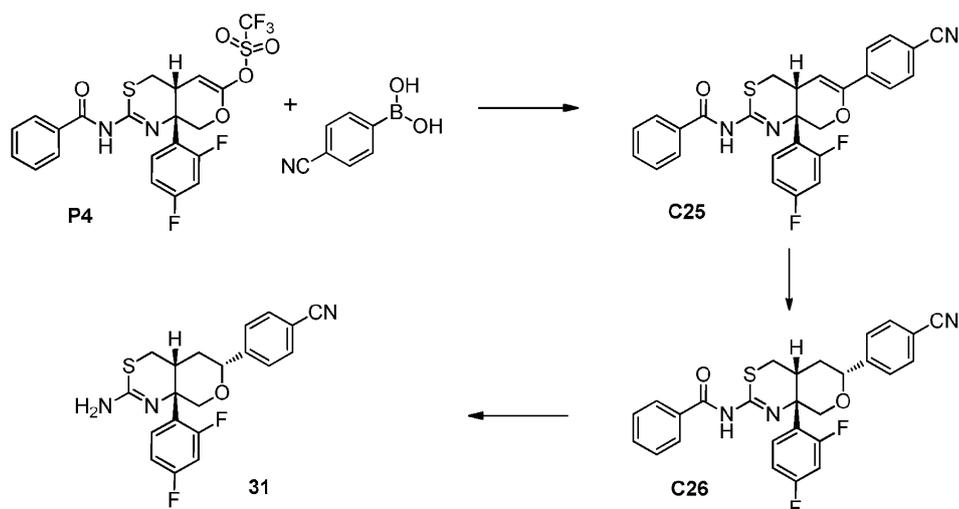
				
Ejemplo N°	Estructura	PM exacto calc.	Espec. Masas m/z (M+H <sup>+</sup> )	Tiempo de retención HPLC (min)
22		408,11	409,43	2,36 <sup>1</sup>
23		404,14	405,46	2,40 <sup>1</sup>
24		404,14	405,46	2,20 <sup>1</sup>
25		404,14	405,46	2,19 <sup>1</sup>
26		402,12	403,39	2,26 <sup>1</sup>
27		404,10	405,39	2,23 <sup>1</sup>
28		418,15	419,47	2,30 <sup>1</sup>

(continuación)

				
Ejemplo N°	Estructura	PM exacto calc.	Espec. Masas m/z (M+H <sup>+</sup> )	Tiempo de retención HPLC (min)
29		385,11	386,06	2,39 <sup>1</sup>
30		410,11	411,33	2,37 <sup>1</sup>

1. Condiciones de HPLC: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05% en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5% a 95% de B, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/min.

## Ejemplo 31

4-[(4aR,6R,8aS)-2-Amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]benzonitrilo (**31**)

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

Se añadió ácido (4-cianofenil)borónico (55 mg, 0,37 mmol, 2,0 equiv.) a una solución de trifluorometanosulfonato de (4aR,8aS)-2-(benzamilino)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,8,8a-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-ilo (**P4**) (100 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (1,5 ml). Se añadieron una solución acuosa de carbonato de cesio 2 M (0,47 ml, 0,935 mmol, 5,0 equiv.) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,4 mg, 9 μmol, 0,05 equiv.). La reacción se

desgasificó y se agitó a 65 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se separó. La extracción se repitió dos veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 64 mg, 70%. CLEM  $m/z$  488,3  $[M+H]^+$ .

**Etapas 2.** Síntesis de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(4-cianofenil)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C26**).

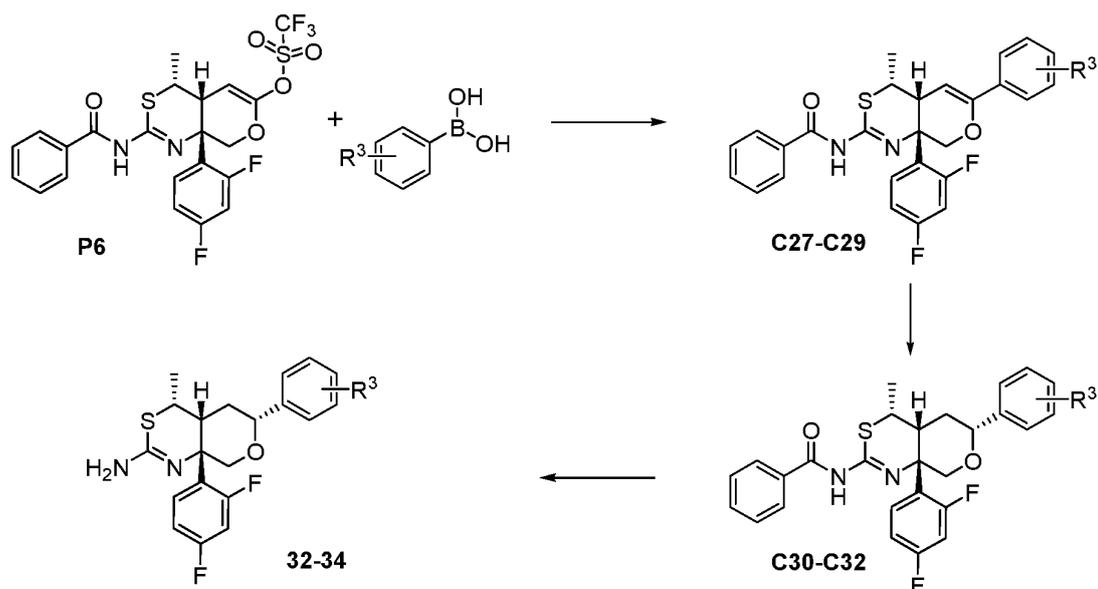
*N*-[(4*aR*,8*aS*)-6-(4-Cianofenil)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C25**) (64 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2,0 mol) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron trietilsilano (0,32 ml, 2,0 mmol, 15 equiv.) y ácido trifluoroacético (0,5 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 37 mg, 58%. CLEM  $m/z$  490,3  $[M+H]^+$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 7,63-7,66 (m, 2 H), 7,41-7,56 (m, 5H), 6,90-7,01 (m, 2 H), 4,78 (dd, *J* = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 12,3, 1,6 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 3,32-3,36 (m, 1 H), 3,07 (dd, *J* = 12,9, 4,1 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 12,9, 2,7 Hz, 1H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 1,91-1,96 (m, 1 H).

**Etapas 3.** Síntesis de 4-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-amino-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]benzonitrilo (**31**).

*N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(4-Cianofenil)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C26**) (37 mg, 76 μmol, 1 equiv.) se disolvió en metanol (1,9 ml) y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]un-dec-7-eno (0,01 ml, 0,06 mmol, 0,8 equiv.). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: 0% a 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 27 mg, 91%. CLEM  $m/z$  386,2  $[M+H]^+$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64-7,67 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 2 H), 7,4 (d t, *J*=9,0, 6,7 Hz, 1 H), 6,82-6,95 (m, 2 H), 4,73 (dd, *J* = 11,4, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 11,4, 2,2 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 3,11-3,17 (m, 1 H), 3,04 (dd, *J* = 12,5, 4,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,78-1,83 (m, 1 H).

Ejemplos 32 - 34

(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-fenil-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-aminas (**32-34**)



En el esquema anterior, se debe entender que el ácido borónico adecuadamente sustituido puede tener un grupo R<sup>3</sup> tal como se ha representado gráficamente o bien hasta tres grupos R<sup>3</sup> seleccionados independientemente. Entonces, los compuestos finales tienen, en correspondencia, entre uno y tres grupos R<sup>3</sup> en el fenilo.

**Etapas 1.** Síntesis de *N*-[(4*R*,4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-fenil-4,4*a*,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-

2-il]benzamidas (**C27-C29**).

(4*R*,4*aR*,8*aS*)-2-(Benzoilamino)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-4,4*a*,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il trifluorometanosulfonato (**P6**) se convirtió en los productos usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C25** como en el Ejemplo 31.

- 5 Etapa 2. Síntesis de *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-fenil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamidas (**C30-32**).

10 *N*-[(4*R*,4*aR*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4-metil-6-fenil-4,4*a*,8,8*a*-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamidas (**C27-C29**) se convirtieron en los correspondientes productos usando el procedimiento descrito para la síntesis de *N*-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-6-(4-cianofenil)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C26**) como en el Ejemplo 31.

Etapa 3. Síntesis de (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-fenil-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-aminas (**32-34**).

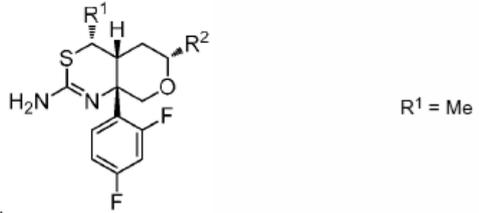
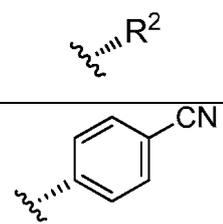
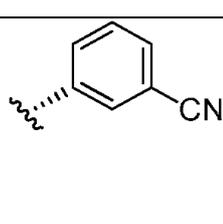
15 *N*-[(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-6-fenil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il]benzamidas (**C30-C32**) se convirtieron en los correspondientes productos usando el procedimiento descrito para la síntesis de 4-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-amino-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]benzonitrilo (**31**) como en el Ejemplo 31. Véase la Tabla 1A para ver los datos de caracterización de los ejemplos 32-34.

(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**32**); Rendimiento: 27 mg, 65%.

- 20 (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**33**); Rendimiento: 14 mg, 58%.

(4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-Difluorofenil)-6-(3-cianofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**34**); Rendimiento: 16 mg, 83%.

TABLA 1A

		
Ejemplo N°	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD), δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> [M+H <sup>+</sup> ]
33		7,64-7,68 (m, 2 H), 7,53-7,55 (m, 2 H), 7,38 (d t, <i>J</i> =9,0, 6,7 Hz, 1 H), 6,88-6,93 (m, 1H), 6,84 (ddd, <i>J</i> =12,0, 8,6, 2,5 Hz, 1H), 4,7 (dd, <i>J</i> = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 4,01 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1 H), 3,22 (cd, <i>J</i> =7,0, 3,1 Hz, 1H), 2,90 (dt, <i>J</i> = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,21 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H); 400,2
34		7,75 (t, <i>J</i> =1,7 Hz, 1 H), 7,67 (dt, <i>J</i> =7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dt, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1 H), 7,39 (d t, <i>J</i> =9,0, 6,7 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 2 H), 4,68 (dd, <i>J</i> = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,27 (dd, <i>J</i> = 11,2, 2,3 Hz, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1 H), 3,21 (cd, <i>J</i> =7,0, 3,3 Hz, 1H), 2,88 (dt, <i>J</i> = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,21 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H); 400,3

25 Ensayos Biológicos

Ensayo BACE1 sin células: La beta-secretasa (BACE) es una de las enzimas implicadas en la generación del

péptido beta amiloide que se encuentra en las placas amiloides de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este ensayo mide la inhibición de la enzima beta-secretasa, ya que esta escinde el péptido no nativo.

Un sustrato APP sintético que se puede escindir mediante una beta-secretasa que tiene una biotina en el extremo N y que se ha convertido en fluorescente mediante la unión covalente de Oregon Green al resto Cys se utiliza para analizar la actividad beta secretasa en presencia o ausencia de los compuestos inhibidores. El sustrato es Biotina-KEISEISYEVEFR-C(Oregon green)-KK-OH. La enzima BACE1 es un material purificado por afinidad procedente de un medio acondicionado de células CHO-K1 que se han transfectado con una construcción BACE soluble (BACE1deltaTM96His). Los compuestos se incubaron en una curva de respuesta a dosis semilogarítmica desde una concentración máxima de 100 µM con enzima BACE1 y el péptido biotinilado fluorescente en placas de 384 pocillos de color negro (Thermo Scientific n.º de catálogo 4318). BACE1 está a una concentración final de 0,1 nM con una concentración final del sustrato peptídico de 150 nM en un volumen de reacción de 30 µl de tampón de ensayo [acetato sódico 100 mM, pH 4,5 (llevado hasta el pH con ácido acético) y Tween-20 al 0,001%]. Las placas se cubrieron y se incubaron durante 3 horas a 37 °C. La reacción se detuvo con la adición de 30 µl de Estreptavidina 1,5 µM (Pierce, n.º de catálogo 21125). Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, las placas se leyeron en un instrumento PerkinElmer EnVision para determinar la polarización de fluorescencia (Ex485 nm/ Em530 nm). La actividad de la enzima beta-secretasa se detecta por los cambios en la polarización de fluorescencia que se producen cuando el sustrato se escinde mediante la enzima. La incubación en presencia del compuesto inhibidor demuestra la inhibición específica de la escisión enzimática de la beta-secretasa del sustrato APP sintético.

Ensayo en células completas (ensayo in vitro sAPPβ): Células de neuroglioma humano H4 que expresan en exceso el APP<sub>695</sub> humano natural se trataron durante 18 horas con compuesto a una concentración final en DMSO al 1%. Los niveles de sAPPβ se midieron usando TMB-ELISA con el anticuerpo de captura del extremo N de APP (Affinity BioReagents, OMA1-03132), el indicador p192 específico de sAPPβ natural (Elan), y anticuerpo terciario dirigido contra IgG de ratón-HRP (GE Healthcare).

Ensayo BACE2: Este ensayo mide la inhibición de la enzima BACE2, ya que esta escinde un péptido no natural. Un sustrato sintético que se puede escindir mediante una BACE2 que tiene una biotina en el extremo N y que se ha convertido en fluorescente mediante la unión covalente de Oregon Green al resto Cys se utiliza para analizar la actividad BACE2 en presencia o ausencia de los compuestos inhibidores. El sustrato es Biotina-KEISEISYEVEFR-C(Oregon green)-KK-OH. La enzima BACE2 está disponible de Enzo Life Sciences (n.º cat. BML-SE550). Los compuestos se incubaron en una curva de respuesta a dosis semilogarítmica desde una concentración máxima de 100 µM con enzima BACE2 y el péptido biotinilado fluorescente en placas de 384 pocillos de color negro (Thermo Scientific n.º de catálogo 4318). BACE2 está a una concentración final de 2,5 nM con una concentración final del sustrato peptídico de 150 nM en un volumen de reacción de 30 µl de tampón de ensayo [acetato sódico 100 mM, pH 4,5 (llevado hasta el pH con ácido acético) y Tween-20 al 0,001%]. Las placas se cubrieron y se incubaron durante 3 horas a 37 °C. La reacción se detuvo con la adición de 30 µl de Estreptavidina 1,5 µM (Pierce, n.º de catálogo 21125). Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, las placas se leyeron en un instrumento PerkinElmer EnVision para determinar la polarización de fluorescencia (Ex485 nm/ Em530 nm). La actividad de la enzima beta-secretasa se detecta por los cambios en la polarización de fluorescencia que se producen cuando el sustrato se escinde mediante la enzima. La incubación en presencia del compuesto inhibidor demuestra la inhibición específica de la escisión enzimática de la BACE2 del sustrato sintético.

Los datos de los ensayos biológicos de los Ejemplos 1-34 se encuentran a continuación en la Tabla 2:

**Tabla 2**

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Ensayo sin células BACE1 Cl <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup>	Ensayo con células completas sAPPβ Cl <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>
1	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,014	0,006
2	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,022	0,009
3	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,086	0,055
4	(4aR,6R,8aS)-6,8a-bis(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,039	0,025

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Ensayo sin células BACE1 CI <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup>	Ensayo con células completas sAPPβ CI <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>
5	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,010	0,007
6	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,024	0,005
7	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,970	0,665
8	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,006	0,008
9	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-4-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,013	0,012
10	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-5-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,016	0,038
11	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,021	0,017
12	(4aR,6R,8aS)-6-(4-clorofenil)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,015	0,016
13	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,097	0,222
14	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	n.d. <sup>c</sup>	0,176
15	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,021	0,142
16	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,029	0,018
17	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	2,212	0,691
18	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,214	0,095
19	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,044	0,023
20	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,083	0,039

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Ensayo sin células BACE1 Cl <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup>	Ensayo con células completas sAPPβ Cl <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>
21	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,335	0,216
22	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,397	0,248
23	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-etoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,011	0,021
24	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(metoximetil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,161	0,071
25	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(metoximetil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,022	0,010
26	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,006	0,005
27	(4aR,6R,8aS)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,019	0,008
28	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(1-metoxietil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,210	0,055
29	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]benzotrilo	0,099	0,012
30	4-[(4aR,6R,8aS)-2-amino-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]benzotrilo	0,042	0,022
31	(4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(difluorometil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,028	0,004
32	(4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,015 <sup>b</sup>	0,004 <sup>b</sup>
33	(4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-cianofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,011 <sup>b</sup>	0,006 <sup>b</sup>
34	(4R,4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-cianofenil)-4-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	0,014 <sup>b</sup>	0,004 <sup>b</sup>

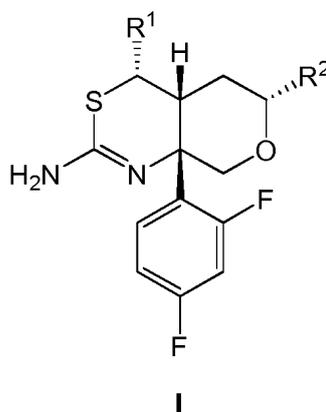
a. Los valores de Cl<sub>50</sub> notificados son la media geométrica de 2-3 determinaciones.

b. Los valores de Cl<sub>50</sub> para una sola determinación.

c. Sin determinar

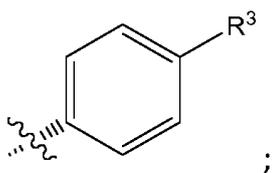
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en la que

- 5  $R^1$  es hidrógeno o metilo, en la que dicho metilo está opcionalmente sustituido con uno a tres flúor;  
 $R^2$  es fenilo sustituido con uno a cinco  $R^3$ ;  
 $R^3$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$ , cicloalquil  $C_{3-6}$ -( $CR^{4a}R^{4b}$ ) $_m$ -, cicloalcoxi  $C_{3-6}$ -( $CR^{4a}R^{4b}$ ) $_m$ -, cicloalquil  $C_{3-6}$ -( $CR^{4a}R^{4b}$ ) $_m$ -O- o (heterocicloalquil de 4 a 6 miembros)-( $CR^{4a}R^{4b}$ ) $_m$ -; en la que dicho alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$ - $C_{1-6}$ alquilo están, cada uno de ellos, opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor y en el que dichos restos cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalcoxi  $C_{3-6}$  y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, metilo, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo; o dos  $R^3$ , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes del fenilo, y tomados juntos, pueden ser  $-(CH_2)_n-O-$ ,  $-O-(CH_2)_o-O-$  o  $-(CH_2)_p-$ ;  
10  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son independientemente hidrógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o metoxi;  $m$  en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2;  
 $n$  es 2 o 3;  
 $o$  es 1 o 2; y  
 $p$  es 3 o 4;
- 15 o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
- 20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que  $R^2$  es



- y  
25  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, y 1-metoxietilo;  
o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es hidrógeno;  
o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
- 30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2. en el que  $R^1$  es metilo;  
o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste en:

- 35 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
(4a*R*,6*R*,8a*S*)-6-(4-clorofenil)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(trifluorometil)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(4-etoxifenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
 (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(metoximetil)fenil]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
 (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(1-metoxietil)fenil]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
 4-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-amino-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]benzoniitrilo; y  
 (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-[4-(difluorometil)fenil]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

5

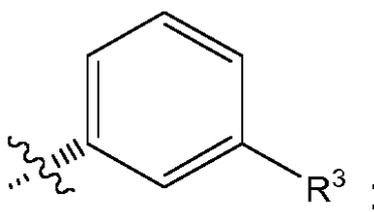
o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

10 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, seleccionado del grupo que consiste en

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

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

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo;  
 R<sup>2</sup> es



20 y  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre flúor, ciano, trifluorometilo o metoximetilo;  
 o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, seleccionado del grupo que consiste en

(4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
 (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(trifluorometil)fenil]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
 (4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-[3-(metoximetil)fenil]-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;  
 3-[(4*aR*,6*R*,8*aS*)-2-amino-8*a*-(2,4-difluorofenil)-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-6-il]benzoniitrilo; y  
 (4*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-8*a*-(2,4-difluorofenil)-6-(3-cianofenil)-4-metil-4,4*a*,5,6,8,8*a*-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

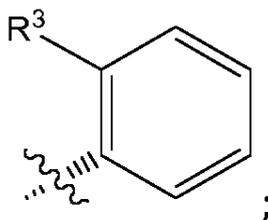
25

30

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

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno; y  
 R<sup>2</sup> es

35



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

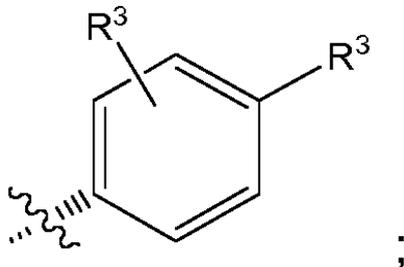
10. El compuesto de la reivindicación 9, seleccionado entre

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

40

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

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  
 $R^1$  es hidrógeno; y  
 $R^2$  es



5

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

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que  
 $R^3$  en cada aparición se selecciona independientemente entre flúor, metilo o metoxi; o los dos  $R^3$ , cuando están  
 unidos a átomos de carbono adyacentes del fenilo, y tomados juntos, pueden ser  $-(CH_2)_n-O-$  o  $-O-(CH_2)_o-O-$ ;  
 $n$  es 2; y  
 $o$  es 1;

10

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

13. El compuesto de la reivindicación 12, seleccionado del grupo que consiste en

- (4aR,6R,8aS)-6,8a-bis(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-4-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4aR,6R,8aS)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina; y
- (4aR,6R,8aS)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-8a-(2,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

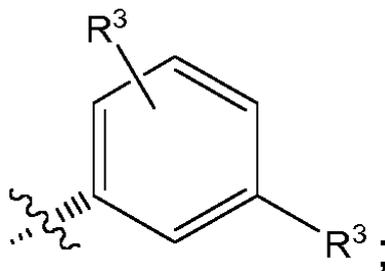
20

25

30

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

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  
 $R^1$  es hidrógeno;  
 $R^2$  es



35

y  
 $R^3$  en cada aparición se selecciona independientemente entre flúor, metilo y metoxi;  
 o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, seleccionado del grupo que consiste en

- (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-5-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina; y
- 5 (4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

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

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un vehículo, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.
- 10

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa o diabetes.

18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer.
- 15

19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que diabetes es diabetes de Tipo 2.