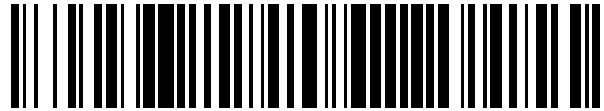


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 877**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 513/20 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2014 PCT/FI2014/050432**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191632**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2014 E 14734525 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3004118**

54 Título: **Uso de derivados de benzo[b]tiazina fusionados como citoprotectores**

30 Prioridad:

31.05.2013 FI 20135602

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

06.06.2019

73 Titular/es:

**ARANDA PHARMA LTD (100.0%)
Microkatu 1 N
70210 Kuopio, FI**

72 Inventor/es:

**RATILAINEN, JARI y
GOLDSTEINS, GUNDARS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 715 877 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

Uso de derivados de benzo[b]tiazina fusionados como citoprotectores

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la química medicinal y se relaciona con compuestos de ariltiazina, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos, y a su uso como citoprotectores en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados, ya sea agudos o crónicos, que involucran la peroxidación aberrante de lípidos celulares en el sistema nervioso central o en la periferia del cuerpo. La presente invención también se refiere a un procedimiento para su preparación y a una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, uno o varios de los compuestos anteriormente mencionados.

Antecedentes de la invención

10 El envejecimiento de un organismo se asocia con un deterioro gradual de las funciones y la viabilidad celular. Esto se debe a un mayor impacto de diversos ataques metabólicos, dietarios o ambientales sobre las células y se asocia con una capacidad disminuida de las células para lidiar con estos cambios durante el envejecimiento. Este desequilibrio entre la exposición perniciosa y la protección conduce a enfermedades crónicas progresivas heterogéneas, tales como aterosclerosis y neurodegeneración, y además predispone a los órganos blanco a un daño celular adicional en las afecciones agudas, como el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular isquémico.

15 Debido a los cambios en los estilos de vida y al mayor número de personas de edad avanzada en el mundo, la carga socioeconómica de las enfermedades y los estados asociados con el daño celular está aumentando exponencialmente. Aunque la terapia sintomática de muchas enfermedades y afecciones asociadas con la edad ha progresado considerablemente, sigue existiendo una enorme necesidad de prevenir, demorar el inicio o retardar la progresión esperada de la degeneración celular que subyace a estas enfermedades. Dichas enfermedades y afecciones degenerativas periféricas y centrales asociadas con el envejecimiento incluyen enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia, esclerosis lateral amiotrófica, aterosclerosis, cáncer, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, cirrosis hepática y enfermedades hepáticas no alcohólicas, trastornos metabólicos, esclerosis múltiple, pérdida de la audición inducida por ruido, enfermedad de Parkinson, degeneración retiniana y enfermedades renales.

20 Se ha hecho evidente que, aunque estas enfermedades o estados pueden tener sus factores etiológicos singulares, comparten muchos mecanismos moleculares comunes que conducen a un deterioro de la función y a una reducida viabilidad celular en distintos órganos blanco y sus compartimientos. Los lípidos, las proteínas y el ADN son sensibles al daño oxidativo. Una característica patológica común de las enfermedades asociadas con la edad es la oxidación aumentada y aberrante de lípidos (analizada, por ejemplo, en Negre-Salvayre y col. Free Radic Res 2010 44(10):1125-1171), que se sabe es un importante factor que conduce a la muerte celular.

25 El proceso de peroxidación lipídica se media a través de vías tanto enzimáticas como no enzimáticas. Las vías enzimáticas involucran lipo-oxigenasas y ciclo-oxigenasas que actúan en los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) presentes en forma libre o unida en los complejos lipídicos, tales como fosfolípidos de membrana celular o lipoproteínas. Las reacciones no enzimáticas en los PUFA (tales como ácido linoleico, ácido araquidónico) involucran radicales ferrilo, peroxinitrito, hidroperóxido e hidroxilo, entre otros, como posibles mediadores. Varios factores, tales como el deterioro de la función mitocondrial o la inflamación, que se producen en el sistema nervioso central, y trastornos periféricos pueden contribuir a la generación de los mediadores de oxígeno y nitrógeno reactivos antes mencionados, que atacan componentes fosfolípidos vitales en las membranas biológicas. Los hidroperóxidos de lípidos (LOOH) mismos son especies de oxígeno reactivo capaces de oxidar otras macromoléculas. Sin embargo, la mayoría de los hidroperóxidos de lípidos se convierten, de forma no enzimática, en productos secundarios, incluidos electrófilos, que causan mayor disfunción y daño en las células y conducen a la aceleración de la peroxidación de lípidos secundaria y, en última instancia, a la muerte celular. La mayor peroxidación de lípidos también contribuye a la generación de respuestas inflamatorias y a la propagación de procesos inflamatorios en tejidos enfermos.

30 Se sabe que las enfermedades o los estados, ya sean agudos o crónicos, que involucran una peroxidación de lípidos celulares aberrante en el sistema nervioso central o en la periferia del cuerpo incluyen enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia, incluidas tauopatías, tales como demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica, aterosclerosis, cáncer, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, enfermedad intestinal isquémica e isquemia de extremidades, cirrosis hepática y enfermedades hepáticas no alcohólicas, trastornos metabólicos, esclerosis múltiple, isquemia miocárdica, pérdida de la audición inducida por ruido, enfermedad de Parkinson, degeneración retiniana, enfermedades renales, así como lesión traumática de cerebro o médula ósea, lesión de tejidos normales asociada con radiación, estenosis inducida por trasplante hepático, lesión hipóxica-isquémica neonatal, resultados cerebrales adversos después de una cirugía por bypass cardíaco y trastornos neurocognitivos asociados con el VIH.

Las células emplean diversas reacciones enzimáticas y químicas para defenderse contra la formación y acumulación

de hidroperóxidos de lípidos. Sin embargo, la función de la mayoría de los sistemas antioxidantes celulares depende de la reducción de equivalentes tales como glutatona, la cual se agota con la edad y en etapas tempranas de los procesos patogénicos, lo cual hace que estos mecanismos de defensa sean vulnerables.

5 Por lo tanto, se espera que las estrategias de tratamiento basadas en la eliminación de los hidroperóxidos lipídicos y la limitación de sus efectos perniciosos sobre las macromoléculas celulares brinde citoprotección y constituya una gran ventaja en el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades degenerativas asociadas con la edad y otros estados relacionados con la peroxidación lipídica aberrante. Un objeto de la presente divulgación consiste en proporcionar compuestos útiles como citoprotectores, que puedan usarse para el tratamiento o la profilaxis de trastornos degenerativos periféricos y centrales, en particular en el tratamiento de mamíferos, incluidos seres humanos.

10 El US 4.861.878 desvela 1H-pirido-[2,3-b][1,4]-tiazinas, que son potentes inhibidores de la lipoxigenasa. El WO 2008/009935 desvela el uso de ciertos derivados de fenotiazina en el tratamiento de trastornos mediados por la peroxidación de lípidos.

15 A partir de la base de datos CAPlus y disponibles de proveedores comerciales se encuentran 4,4-dimetil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4,3-c]fenotiazina y 4,4-dimetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidropirazolo[4,3-c]fenotiazina, las cuales entran dentro de la definición de la presente invención. Sin embargo, no se da campo de uso ni datos de identificación para estas moléculas.

Breve descripción de la invención

20 Se ha descubierto sorprendentemente que un grupo específico de compuestos que contienen una estructura central de ariltiazina, como se desvela en la presente solicitud, puede limitar el daño causado por hidroperóxidos lipídicos y/o aumentar la viabilidad de las células expuestas a hidroperóxidos lipídicos nocivos, actuar como potentes moléculas que previenen la muerte celular inducida por disfunción oxidativa, nitrosativa y/o mitocondrial *in vitro* y/o suprimir la producción de mediadores inflamatorios. También pueden aumentar la viabilidad e integridad de las neuronas dopaminérgicas tras el ataque neurotóxico en nemátodos *C. elegans in vivo*.

25 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para usar como medicamentos, en particular para usar en el tratamiento de una afección en la cual se desea eliminar los hidroperóxidos lipídicos y/o limitar sus efectos nocivos sobre las macromoléculas celulares. La presente invención además proporciona compuestos de fórmula (I) para usar en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados, ya sea agudos o crónicos, que involucran la peroxidación lipídica celular aberrante en el sistema nervioso central o en la periferia del cuerpo.

30 La presente invención también proporciona nuevos compuestos de ariltiazina de fórmula (I). La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o varios compuestos de fórmula (I). La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula (I).

Breve descripción de los dibujos

35 En lo que sigue, se describirá la invención en mayor detalle por medio de formas de realización preferidas con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

La Figura 1 es una síntesis de datos que muestran el porcentaje de células viables cuando se incuban en presencia de concentraciones crecientes (0-10 μ M) de compuestos ilustrativos específicos de la presente invención a) sin hidroperóxido de ácido linoleico (LOOH) o b) tras la muerte celular inducida por LOOH en células PC12 no diferenciadas;

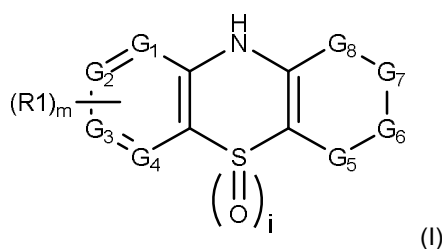
40 La Figura 2 es una síntesis de datos que muestran el porcentaje de células viables en presencia de concentraciones crecientes (0-10 μ M) del ejemplo específico a) solos o b) tras la muerte celular inducida por paraquat y nitroprusiato de sodio combinados (PQ + SNP) en células PC12 no diferenciadas;

45 La Figura 3 es una síntesis de datos que muestran los efectos de aumentar las concentraciones de los compuestos de ejemplos específicos sobre la liberación de óxido nítrico (NO) desde células BV2 microgliales tras la estimulación con 50 ng/ml de lipopolisacárido (LPS) a las 24 h. momento en el cual la liberación de NO desde células BV2 expuestas a LPS sólo se normalizó al 100 %;

50 La Figura 4 es una síntesis de datos que muestran el porcentaje de células dopaminérgicas viables tras la muerte celular inducida por MPP+ en *C. elegans* en placas en presencia de compuestos de ejemplos específicos de la presente invención; el número de células dopaminérgicas viables en el grupo no tratado con MPP+ (control) se normalizó al 100 %, y los resultados se presenta n como media + SEM.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de ariltiazina de fórmula (I):



en la que

(i) G1, G2, G3 y G4 son cada uno C o N, con la condición de que al menos uno de G1, G2, G3 y G4 sea C;

(ii-a) G5 es C=O; y

G6 es N(R6);

(iii) G7 es C(R7)₂; y

(iv) G8 es [CH₂]_kC(R8)₂, C(R8)₂CH₂, C(R8)₂C(R8)₂, [CH₂]_n, o (C=O);

por lo cual

cada R1 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxiC₁₋₆, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR' y CON(R')₂; y/o dos R1 adyacentes, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en particular de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR' y CON(R')₂; y/o dos R1 adyacentes, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R5 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', oxo, (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR', CON(R')₂, -[CH₂]_kAr y alquil C₁₋₃-(C=O)-, en particular del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR', CON(R')₂, -[CH₂]_kAr y alquil C₁₋₃-(C=O)-;

cada R6 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, OR', N(R'')₂, alquil C₁₋₃-(C=O)-, alquil C₁₋₃-(C=O)-NH-, -[CH₂]_kAr y -[CH₂]_kCy;

cada R7 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, OR''-alquilenilo C₁₋₃, N(R')₂-alquilenilo C₁₋₃, (R')₂NCO-alquilenilo C₁₋₃, COOR', -[CH₂]_kAr y -[CH₂]_kCy; o dos R7 unidos al mismo carbono del anillo juntos forman, con dicho carbono del anillo, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

cada R8 es independientemente alquilo C₁₋₆ o (per)haloalquilo C₁₋₆; o dos R8 junto con el carbono del anillo al cual están unidos forman un anillo alifático o heteroalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

o un R7 y un R8 ubicados en G7 y G8, respectivamente, juntos forman con los carbonos del anillo a los cuales están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5; y el otro R7 y el otro R8 son cada uno H;

cada R' es independientemente H o alquil^oC₁₋₆; o cuando están unidos a N, cada R' puede ser alternativamente alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, o dos R' pueden formar, junto con el N al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que opcionalmente comprende otro heteroátomo seleccionado de N, O y S;

cada R'' se selecciona independientemente de un grupo que consiste en R', CN-alquilenilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆ y alquil C₁₋₃-(C=O)-; o cada R'' forma, junto con un R7 o R8, respectivamente, un puente alqueno C₁₋₃, en particular cada R'' se selecciona independientemente de un grupo que consiste en R', alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆ y alquil C₁₋₃-(C=O)-; o cada R'' forma, junto con un R7 o R8, respectivamente, un puente alqueno^oC₁₋₃;

Ar es fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de N, en el que dicho fenilo o anillo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

Cy es un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

i es 0, 1 o 2;

k es 0 o 1;

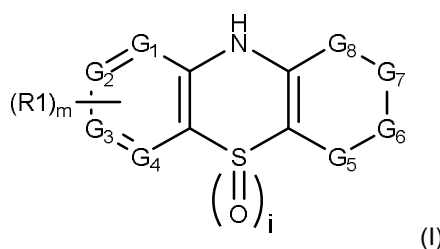
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

o un N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo;

para usar en el tratamiento de una afección en la cual se desea eliminar los hidroperóxidos lipídicos y/o limitar sus efectos nocivos sobre las macromoléculas celulares, o en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado, ya sea agudo o crónico, que involucra la peroxidación lipídica celular aberrante en el sistema nervioso central o en la periferia del cuerpo.

La presente invención se refiere a compuestos de ariltiazina que tienen fórmula (I):



en la que

(i) G1, G2, G3 y G4 son cada uno C o N, con la condición de que al menos uno de G1, G2, G3 y G4 sea C;

(ii-a) G5 es C=O; y

G6 es N(R6);

(iii) G7 es C(R7)₂; y

(iv) G8 es [CH₂]_kC(R8)₂, C(R8)₂CH₂, C(R8)₂C(R8)₂, [CH₂]_n, o (C=O); por lo cual

cada R1 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR' y CON(R')₂; y/o dos R1 adyacentes, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en particular de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR' y CON(R')₂; y/o dos R1 adyacentes, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R5 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', oxo, (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR', CON(R')₂; -[CH₂]_kAr y alquil C₁₋₃-(C=O)-, en particular del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR', CON(R')₂; -[CH₂]_kAr y alquil C₁₋₃-(C=O)-;

cada R6 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, OR', N(R'')₂, alquil C₁₋₃-(C=O)-, alquil C₁₋₃-(C=O)-NH-, -[CH₂]_kAr y -[CH₂]_kCy;

cada R7 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, OR''-alquilenilo C₁₋₃, N(R')₂-alquilenilo C₁₋₃, (R')₂NCO-alquilenilo C₁₋₃, COOR', -[CH₂]_kAr y -[CH₂]_kCy; o dos R7 unidos al mismo carbono del anillo juntos forman, con dicho carbono del anillo, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

cada R8 es independientemente alquilo C₁₋₆ o (per)haloalquilo C₁₋₆; o dos R8 junto con el carbono del anillo al cual están unidos forman un anillo alifático o heteroalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

o un R7 y un R8 ubicados en G7 y G8, respectivamente, juntos forman con los carbonos del anillo a los cuales están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5; y el otro R7 y el otro R8 son cada uno H;

cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆; o cuando están unidos a N, cada R' puede ser alternativamente alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, o dos R' pueden formar, junto con el N al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que opcionalmente comprende otro heteroátomo seleccionado de N, O y S;

cada R'' se selecciona independientemente de un grupo que consiste en R', CN-alquilenilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆ y alquil C₁₋₃-(C=O)-; o cada R'' forma, junto con un R7 o R8, respectivamente, un puente alqueno C₁₋₃, en particular cada R'' se selecciona independientemente de un grupo que consiste en R', alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆ y alquil C₁₋₃-(C=O)-; o cada R'' forma, junto con un R7 o R8, respectivamente, un puente alqueno C₁₋₃;

Ar es fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de N, en el que dicho fenilo o anillo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

Cy es un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

i es 0, 1 o 2;

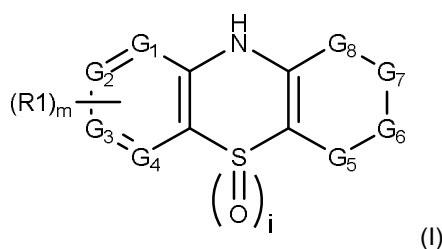
k es 0 o 1;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

o un N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo; para su uso como un medicamento.

La presente invención se refiere además a compuestos nuevos de ariltiazina que tienen fórmula (I):



en la que

(i) G1, G2, G3 y G4 son cada uno C o N, con la condición de que al menos uno de G1, G2, G3 y G4 sea C;

(ii-a) G5 es C=O; y

G6 es N(R6);

(iii) G7 es C(R7)₂; y

(iv) G8 es [CH₂]_kC(R8)₂, C(R8)₂CH₂, C(R8)₂C(R8)₂, [CH₂]_n o (C=O);

por lo cual

cada R1 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR' y CON(R')₂; y/o dos R1 adyacentes, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en particular de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR' y CON(R')₂; y/o dos R1 adyacentes, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R5 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', oxo, (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR', CON(R')₂, -[CH₂]_kAr y alquil C₁₋₃-(C=O)-, en particular del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', (per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR', CON(R')₂, -[CH₂]_kAr y alquil C₁₋₃-(C=O)-;

cada R6 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, OR', N(R'')₂, alquil C₁₋₃-(C=O)-, alquil C₁₋₃-(C=O)-NH-, -[CH₂]_kAr y -[CH₂]_kCy;

cada R7 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, OR''-alquilenilo C₁₋₃, N(R')₂-alquilenilo C₁₋₃, (R')₂NCO-alquilenilo C₁₋₃, COOR', -[CH₂]_kAr y -[CH₂]_kCy; o dos R7 unidos al mismo carbono del anillo juntos forman, con dicho carbono del anillo, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

cada R8 es independientemente alquilo C₁₋₆ o (per)haloalquilo C₁₋₆; o dos R8, junto con el carbono del anillo al cual están unidos, forman un anillo alifático o heteroalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

o un R7 y un R8 ubicados en G7 y G8, respectivamente, juntos forman con los carbonos del anillo a los cuales están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5; y el otro R7 y el otro R8 son cada uno H;

cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆; o cuando están unidos a N, cada R' puede ser alternativamente alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, o dos R' pueden formar, junto con el N al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que opcionalmente comprende otro heteroátomo seleccionado de N, O y S;

cada R'' se selecciona independientemente del grupo que consiste en R', CN-alquilenilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₃-(C=O)-; o cada R'' forma, junto con un R7 o R8, respectivamente, un puente alquilenilo C₁₋₃, en particular, cada R'' se selecciona independientemente de un grupo que consiste en R', alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, y alquil C₁₋₃-(C=O)-; o cada R'' forma, junto con un R7 o R8, respectivamente, un puente alquilenilo C₁₋₃;

Ar es fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de N, en el que dicho fenilo o anillo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

Cy es un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;

i es 0, 1 o 2;

k es 0 o 1;

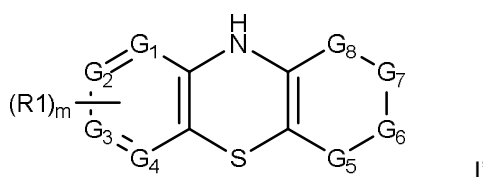
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

o un N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos;

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que i es 0, es decir, que tiene fórmula (I')



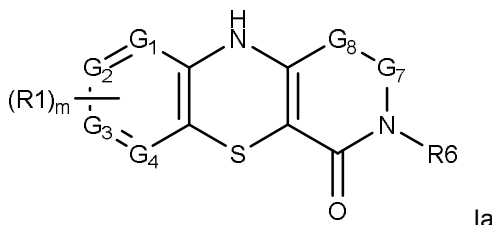
en la que G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, R1 y m son como se define en el presente documento.

Más en particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que G5 es $-(C=O)-$; y G6 es NR6 o CH₂.

- 5 En una clase de la presente invención, G1, G2, G3 y G4 son cada uno C. En otra clase de la invención, G1, G2 y G4 son cada uno N o C, con la condición de que al menos dos de G1, G2 y G4 sean C, y G3 sea C. En incluso otra clase de la invención, G1, G2 y G4 son cada uno N o C, con la condición de que al menos uno de G1, G2 y G4 sea C, y G3 sea C. En otra clase adicional de la invención, G1, G2 y G4 son cada uno N, y G3 es C.

En otra clase de la presente invención, m es 0, 1 o 2; y cada R1 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, (per)haloalcoxi C₁₋₆ y N(R')₂.

- 10 La invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que G5 es $-(C=O)-$; y G6 es NR6; en particular, a compuestos que tienen fórmula (Ia):



en la que G1, G2, G3, G4, R1, m, G7, G8 y R6 son como se define en el presente documento.

- 15 En un aspecto R6 es H. En un aspecto alternativo R6 es alquilo C₁₋₂ o (per)haloalquilo C₁₋₂. En otro aspecto alternativo R6 es OH.

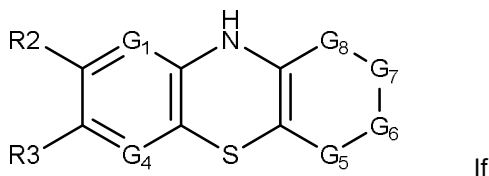
En un aspecto adicional G1, G2, G3 y G4 son cada uno C. En otro aspecto aún de esta subclase, m es 0, 1 o 2. En particular, cada R1 se selecciona de un grupo que consiste en halógeno, metoxi, trifluorometoxi, -NHMe y -NMe₂.

- 20 En otro aspecto más, G7 es C(R7)₂. En particular, ambos R7 son alquilo C₁₋₆, tal como metilo o etilo, o metoxi-alquilenilo C₁₋₃; o juntos forman, con el carbono del anillo al cual están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5. Alternativamente, un R7 es H y el otro R7 es como se define en el presente documento, en particular alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_kAr$, $-(CH_2)_kCy$ o alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃.

- 25 Aún en otro aspecto, G8 es CH₂ o $-(C=O)-$, en particular CH₂. En un aspecto alternativo de esta subclase, G8 es C(R8)₂. En particular, ambos R8 son alquilo C₁₋₆, tal como metilo o etilo, o juntos forman, con el carbono del anillo al cual están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5. En otro aspecto alternativo, G7 es CH₂ y G8 es $[CH_2]_n$, en el que n es preferentemente 1 o 2.

En otro aspecto alternativo más, G7 es C(R7)₂ y G8 es C(R8)₂. En particular, ambos R7 y ambos R8 son alquilo C₁₋₃, tal como metilo o etilo, o juntos forman, con el respectivo carbono del anillo al cual están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces con R5.

- 30 Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que G2 y G3 son cada uno C, y m es 0, 1 o 2; y en la que los compuestos tienen fórmula (If):



en la que R2 y R3 son, cada uno independientemente, H o R1; y G1, G2, G5, G6, G7 y G8 son cada uno como se define en el presente documento, en particular de acuerdo con cualquier subclase definida en el presente documento.

- 35

En un aspecto de la invención, cada R1 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₃, (per)haloalcoxi C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)amino. En otro aspecto adicional de la invención, cada R5 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₃, (per)haloalcoxi C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)amino.

5 En un aspecto preferido de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de los compuestos de la Tabla 1, en particular de un grupo que consiste en:

- 7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (1);
 3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (2);
 7-cloro-8-(dimetilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (3);
 10 8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (4);
 9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[5,6][1,4]tiazino[2,3-c]azepin-1(6H)-ona (9);
 9-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[5,6][1,4]tiazino[2,3-c]azepin-1(6H)-ona (10);
 3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1,4(5H)-diona (11);
 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (12);
 15 3,3-dietil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (13);
 8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopentan]-1(5H)-ona (14);
 8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona (15);
 2-etil-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (16);
 2-etil-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona (17);
 20 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (18);
 2-etil-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (19);
 2,3,3-trietil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (29);
 10-óxido de 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (30).

25 En otro aspecto preferido de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de un grupo que consiste en:

- 3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (2);
 8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona (15);
 2-etil-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona (17);

30 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), y/o (If), o N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o solvatos de los mismos; preferentemente a dichos compuestos o N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; más preferentemente a dichos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como medicamentos, en particular en el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados, ya sea agudos o crónicos, que involucran la peroxidación lipídica celular aberrante en el sistema nervioso central o en la periferia del cuerpo.

40 Los ejemplos de enfermedades o estados que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque no a modo de limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia, tauopatías, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica, aterosclerosis, cáncer, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, enfermedad intestinal isquémica, isquemia de extremidades, cirrosis hepática, enfermedades hepáticas no alcohólicas, trastornos metabólicos, esclerosis múltiple, isquemia miocárdica, pérdida de la audición inducida por ruido, enfermedad de Parkinson, degeneración retiniana, enfermedades renales, lesión traumática de cerebro o médula ósea, lesión de tejidos normales asociada con radiación, estenosis inducida por trasplante hepático, lesión hipóxica-isquémica neonatal, resultados cerebrales adversos después de una cirugía por bypass cardíaco y trastornos neurocognitivos asociados con el VIH.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente que lo necesita en cantidades terapéuticamente efectivas que van por lo general de aproximadamente 0,1 a 2000 mg por día dependiendo de la edad, el peso, el sexo, el grupo étnico, la salud del paciente, la enfermedad o el trastorno tratado, la vía de administración, el principio activo usado, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiere, la frecuencia de
 50 tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado. Los compuestos de la invención se pueden formular en formas posológicas usando procedimientos conocidos en la materia.

55 La expresión "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto brinda una indicación o siente un efecto). Tal tratamiento no necesariamente debe paliar por completo la condición de la enfermedad. Además, tal tratamiento o prevención se puede usar junto con otros tratamientos tradicionales para reducir la condición conocida para el especialista en la materia.

En un aspecto de esta invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos de fórmula (I) de la presente invención junto con un portador, diluyente o

excipiente farmacéuticamente aceptable y/u otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o varios de los compuestos de la invención. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. En su mayoría, tales animales son mamíferos, incluidos humanos, aunque la invención no está limitada de ese modo. El producto que comprende uno o varios compuestos de la invención y uno o varios principios activos adicionales se puede usar como preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por medios que alcancen su fin pretendido. Los ejemplos de tales administraciones incluyen, aunque no a modo de limitación, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarticular, intratecal, intramuscular, intraperitoneal, inyección intradérmica, vía transdérmica, rectal, bucal, oromucosal, nasal, ocular, por inhalación y a través de implantes. En forma alternativa o concurrente, la administración puede ser por vía oral.

Además de los compuestos farmacológicamente activos, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se elaboran por medio de procedimientos convencionales.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros ingredientes farmacéuticamente activos, los cuales se pueden obtener partir de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, por introducción de sustituyentes o por modificación de grupos funcionales.

La expresión "alquilo C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₃", como se usa en el presente documento como tal o como parte de un grupo sustituyente, por ejemplo, (per)haloalquilo, alcoxi o hidroxialquilo, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene adecuadamente de 1 a 6 o de 1 a 3, respectivamente, átomos de carbono, y de esta forma alquilo C₁₋₂ incluye metilo (Me) y etilo (Et), n-propilo (n-Pr), isopropilo (iPr); y alquilo C₁₋₆ además incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, y pentilo y hexilo de cadena recta y ramificada.

La expresión "alqueno C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene adecuadamente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alqueno incluyen, aunque no a modo de limitación, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-. Como se usa en el presente documento, el término hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo) se usa de manera indistinta con el término hidroxialqueno.

La expresión "alqueno C₂₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado recto o ramificado que tiene uno o más enlaces dobles olefínicos entre cualesquiera dos átomos de carbono y que contiene adecuadamente de 2 a 6 átomos de carbonos, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alqueno preferidos de la presente invención son grupos alqueno rectos que tienen un doble enlace terminal, tales como grupos vinilo y alilo.

La expresión "alquino C₂₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado recto o ramificado que tiene al menos un enlace triple olefínico entre cualesquiera dos átomos de carbonos, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Los ejemplos de grupos alquino preferidos incluyen, aunque no a modo de limitación, grupos alquino rectos que tienen un enlace triple terminal.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, y de esta forma incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otros grupos, se refiere a elementos del Grupo 17 IUPAC de la tabla periódica e incluye Cl, Br, F e I. Los halógenos preferidos son Cl y F.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores, en el que uno o varios átomos de hidrógeno son reemplazados por halógenos, preferentemente F o Cl. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, sin limitación, clorometilo y fluorometilo. El término "perhaloalquilo" se entiende como un grupo alquilo en el cual todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de halógeno. Los ejemplos preferidos incluyen trifluorometilo (-CF₃) y triclorometilo (-CCl₃).

La expresión "alcoxi C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-(alquilo C₁₋₆) en el que el "alquilo C₁₋₆" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi y n-propiloxi.

La expresión "di(alquil C₁₋₆)amino", usado en el presente documento, se refiere a un grupo de amina terciaria, en la que el átomo de nitrógeno está conectado con dos grupos alquilo C₁₋₆, en el que el "alquilo C₁₋₆" tiene el significado definido anteriormente y en el cual dos grupos alquilo se pueden fusionar opcionalmente para formar, junto con el

átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que tiene el significado definido en el presente documento.

La expresión "anillo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo insaturado o aromático con 5 a 6 átomos del anillo, de los cuales de 1 a 3 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos insaturados incluyen, aunque no a modo de limitación, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (tienilo), imidazolilo, imidazonililo, pirazolilo, dihidropirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, dioxolanilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazolil-1ilo, tetrazolilo y piridinilo.

La expresión "anillo de 5 a 7 miembros" se refiere a cualquier anillo carbocíclico o heterocíclico parcialmente saturado, insaturado o aromático que consiste en átomos de carbono del anillo en el caso del anillo heterocíclico, de 1 a 4, preferentemente de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de un grupo que consiste en N, O y S, en el que N, cuando es aplicable, representa NH o puede estar adicionalmente sustituido de otra forma. Los anillos saturados preferidos son anillos carbocíclicos o heterocíclicos saturados de 5 a 7 miembros. Los anillos insaturados preferidos son anillos carbocíclicos o heterocíclicos insaturados de 5 a 6 miembros.

La expresión "anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros", como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros estable que consiste en átomos de carbono del anillo y, en el caso de un anillo heterocíclico, de 1 a 4, preferentemente de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de un grupo que consiste en N, O y S, en el que N, cuando es aplicable, representa NH o puede estar adicionalmente sustituido de otro modo.

La expresión "anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros", como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros estable y consiste en átomos de carbono del anillo y de 1 a 4 heteroátomos, preferentemente de 1 a 2 heteroátomos en el caso de anillos heterocíclicos saturados, cada uno independientemente seleccionado de un grupo que consiste en N, O y S, en el que N, cuando es aplicable, representa NH o pueden estar adicionalmente sustituidos de otro modo. El anillo heterocíclico puede estar adicionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono o heteroátomo de nitrógeno adecuado para sustitución, en el que el sustituyente es preferentemente hidroxilo, tiol, benciloxi o un alquilo según se definió antes, más preferentemente metilo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos saturados preferidos incluyen, aunque no a modo de limitación, pirrolidinilo, piperidinilo, N-metil piperidinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo y morfolinilo.

El término "opcional" u "opcionalmente" denota que el evento o circunstancia descrito subsiguientemente puede producirse pero no necesariamente, y que la descripción incluye instancias en las cuales el evento o la circunstancia se produce, e instancias en las que no. El término "comprende" o "que comprende" denota que el conjunto descrito subsiguientemente puede, aunque no necesariamente, incluir otros elementos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" representa ser útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y no indeseable desde el punto de vista biológico u otro, e incluye ser útil para uso tanto veterinario como farmacéutico humano.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier sal de adición de ácido o base orgánica e inorgánica no tóxica que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Los ácidos inorgánicos ilustrativos, que forman sales adecuadas, incluyen, aunque no a modo de limitación, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos ilustrativos, los cuales forman sales adecuadas, incluyen, aunque no a modo de limitación, ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido metansulfónico, ácido salicílico y similares. El término también comprende solvatos que los compuestos y sales de ellos son capaces de formar, tales como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. Estas sales también incluyen sales útiles para la resolución quiral de racematos. Las sales de bases adecuadas incluyen, aunque no a modo de limitación, aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio y zinc.

El término "N-óxido" se refiere a un compuesto que es oxidado en cualquier átomo de nitrógeno adecuado. El término también incluye derivados de ácido hidroxámico de los compuestos de la presente invención. De esta forma, el átomo de oxígeno puede residir adecuadamente, por ejemplo, en el átomo de nitrógeno de tiazina o en el átomo de nitrógeno de G6 o G7, o en ambos.

Algunos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener uno o varios centros asimétricos y, de esta forma, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente invención también tiene por objeto incluir mezclas racémicas y/o estereoisoméricas, formas resueltas y mezclas de ellas en toda proporción, así como los enantiómeros y/o diastereómeros individuales que se pueden separar de acuerdo con procedimientos conocidos por el especialista en la materia. La presente invención incluye además todo metabolito, profármaco y forma tautomérica final de los compuestos de la presente invención.

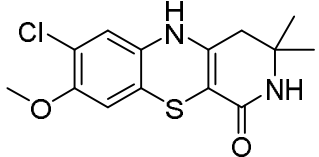
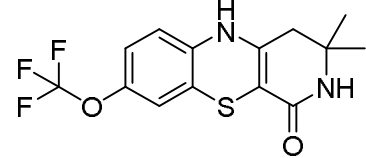
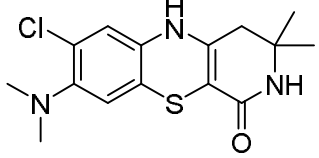
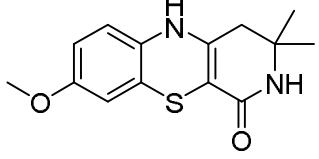
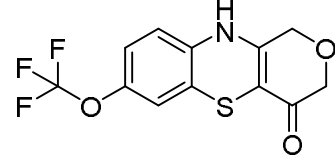
Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula (I), su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en cualquier otra ocurrencia. Además, las combinaciones de

sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si dichos resultados de combinación dan por resultado un compuesto estable.

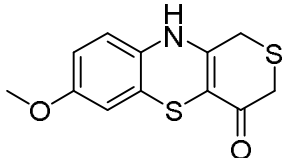
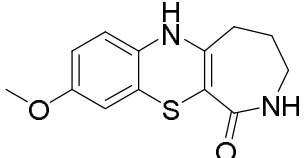
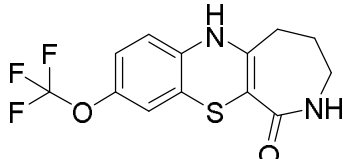
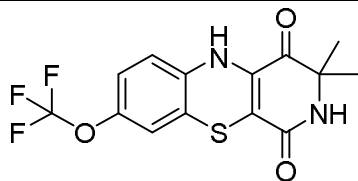
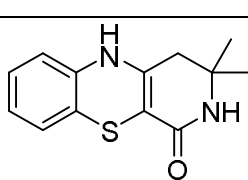
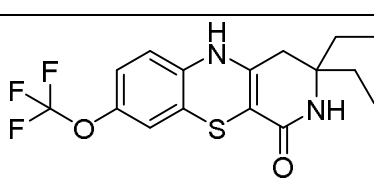
Ejemplos de la invención

5 Los ejemplos ilustrativos, aunque no limitativos, de compuestos de la presente invención son aquellos presentados en la siguiente Tabla 1.

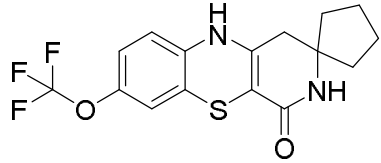
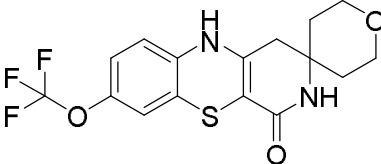
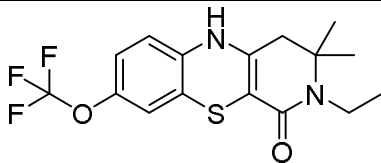
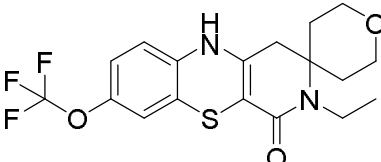
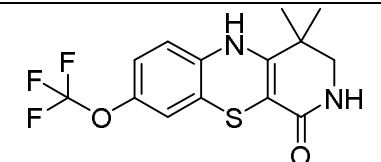
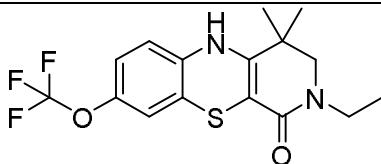
Tabla 1

n.º		RMN/EM
1	 <p>7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,17 (6H, s), 2,15 (2H, s), 3,71 (3H, s), 6,50 (1H, s), 6,55 (1H, s), 7,10 (1H, s), 8,17 (1H, s), m/z 309 (M-1)
2	 <p>3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,17 (6H, s), 2,16 (2H, s), 6,47 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,17 (1H, s), 8,40 (1H, s), m/z 331 (M+1)
3	 <p>7-cloro-8-(dimetilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,17 (6H, s), 2,15 (2H, s), 2,57 (6H, s), 6,47 (1H, s), 6,50 (1H, s), 7,11 (1H, s), 8,21 (1H, s), m/z 324 (M+1)
4	 <p>8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,16 (6H, s), 2,15 (2H, s), 3,61 (3H, s), 6,30 (1H, m), 6,39 (2H, m), 7,01 (1H, s), 8,13 (1H, s), m/z 277 (M+1)
6	 <p>7-(trifluorometoxi)-1H,3H-benzo[b]pirano[3,4-e][1,4]tiazin-4(10H)-ona</p>	RMN ¹ H (MeOH-d4): 4,10 (2H, s), 4,26 (2H, s), 6,56 (1H, m), 6,72 (1H, m), 6,81 (1H, m), m/z 304 (M+1)

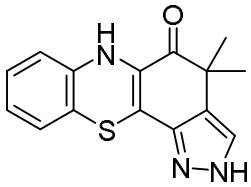
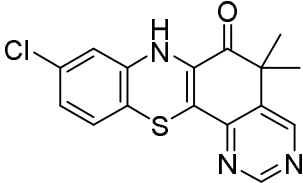
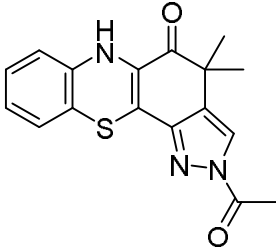
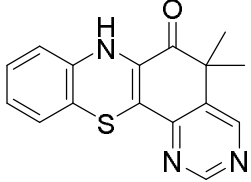
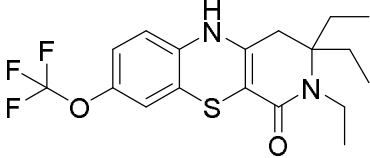
(continuación)

n.º		RMN/EM
8	 <p data-bbox="244 589 790 645">7-metoxi-1H,3H-benzo[b]tiopirano[3,4-e][1,4]tiazin-4(10H)-ona</p>	<p data-bbox="895 398 1426 488">RMN ¹H (DMSO-d₆): 3,29 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,64 (3H, s), 6,42 (1H, m), 6,48 (1H, m), 6,55 (1H, m), 9,21 (1H, s), m/z 266 (M+1)</p>
9	 <p data-bbox="244 857 810 913">9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[5,6][1,4]tiazino[2,3-c]azepin-1(6H)-ona</p>	<p data-bbox="895 667 1426 757">RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,80 (2H, m), 2,31 (2H, m), 3,04 (2H, m), 3,62 (3H, s), 6,36 (1H, m), 6,46 (2H, m), 7,44 (1H, s), 8,18 (1H, s), m/z 263 (M+1)</p>
10	 <p data-bbox="244 1126 834 1182">9-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[5,6][1,4]tiazino[2,3-c]azepin-1(6H)-ona</p>	<p data-bbox="895 936 1426 1025">RMN ¹H (MeOH-d₄): 1,94 (2H, m), 2,42 (2H, m), 3,23 (2H, m), 6,54 (1H, m), 6,68 (1H, m), 6,79 (1H, m), m/z 317 (M+1)</p>
11	 <p data-bbox="244 1417 726 1473">3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1,4(5H)-diona</p>	<p data-bbox="895 1205 1426 1272">RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,48 (6H, s), 7,03 (3H, m), 8,19 (1H, s), 9,49 (1H, s), m/z 345 (M+1)</p>
12	 <p data-bbox="244 1686 858 1742">3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1473 1426 1585">RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,17 (6H, s), 2,16 (2H, s), 6,42 (1H, m), 6,67 (2H, m), 6,82 (1H, m), 7,09 (1H, s), 8,23 (1H, s), m/z 247 (M+1)</p>
13	 <p data-bbox="244 1955 707 2011">3,3-dietil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1742 1426 1877">RMN ¹H (DMSO-d₆): 0,78 (6H, t, J = 7,52 Hz), 1,39 (2H, m), 1,51 (2H, m), 2,14 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,16 (1H, s), 8,40 (1H, s), m/z 359 (M+1)</p>

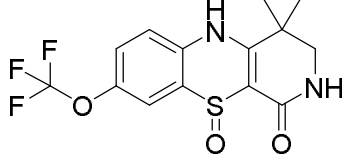
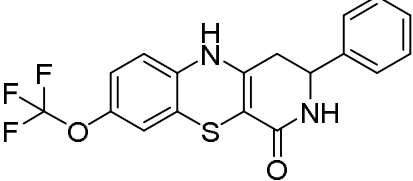
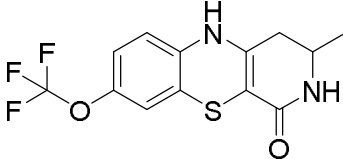
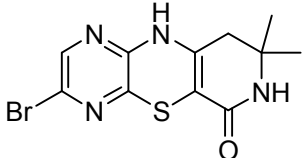
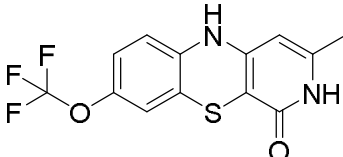
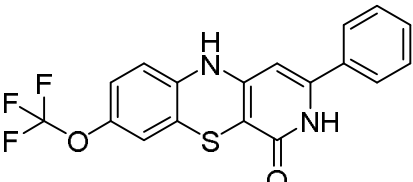
(continuación)

n.º		RMN/EM
14	 <p>8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopentan]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,52 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,68 (2H, m), 2,24 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,37 (1H, s), 8,42 (1H, s), m/z 355 (M-1)
15	 <p>8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,62 (4H, m), 2,33 (2H, s), 3,44 (2H, m), 3,71 (2H, m), 6,47 (1H, m), 6,75 (1H, m), 6,83 (1H, m), 7,44 (1H, s), 8,47 (1H, s), m/z 373 (M+1)
16	 <p>2-etil-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,01 (3H, t, J = 6,96 Hz), 1,25 (6H, s), 2,22 (2H, s), 3,24 (2H, q, J = 6,96 Hz), 6,46 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,81 (1H, m), 8,38 (1H, s), m/z 357 (M-1)
17	 <p>2-etil-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 0,99 (3H, t, J = 7,00 Hz), 1,66 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,57 (2H, s), 3,31 (2H, q, J = 7,00 Hz), 3,38 (2H, m), 3,81 (2H, m), 6,44 (1H, m), 6,75 (1H, m), 6,82 (1H, m), 8,41 (1H, s), m/z 399 (M-1)
18	 <p>4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,12 (6H, s), 2,92 (2H, m), 6,77 (1H, m), 6,82 (1H, m), 6,87 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,76 (1H, s), m/z 331 (M+1)
19	 <p>2-etil-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 0,99 (3H, t, J = 7,12 Hz), 1,13 (6H, s), 3,06 (2H, s), 3,28 (2H, q, J = 7,12 Hz), 6,76 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,85 (1H, m), 7,75 (1H, s), m/z 359 (M+1)

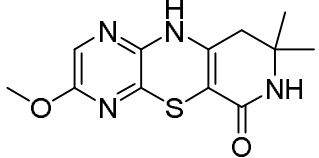
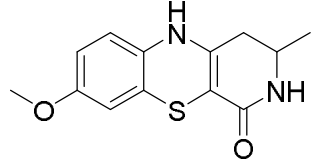
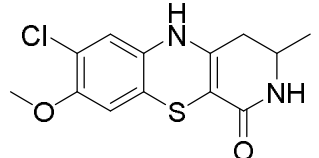
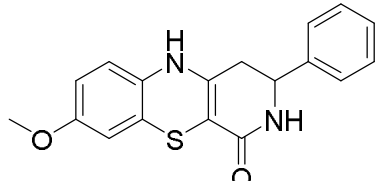
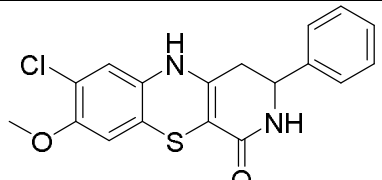
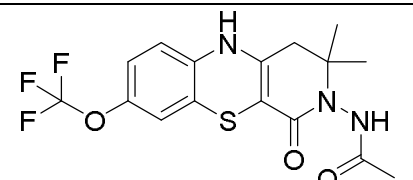
(continuación)

n.º		RMN/EM
21	 <p>4,4-dimetil-2,6-dihidropirazolo[4,3-c]fenotiazin-5(4H)-ona</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,54 (6H, s), 6,61 (1H, m), 6,65 (1H, bs), 6,83 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,01 (1H, m), 7,68 (1H, s), m/z 284 (M+1)
24	 <p>9-cloro-5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-c]fenotiazin-6-ona</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,66 (6H, s), 6,64 (1H, m), 6,78 (1H, bs), 6,82 (2H, m), 9,12 (1H, s), 9,38 (1H, s), m/z 330 (M+1)
26	 <p>2-acetil-4,4-dimetil-2,6-dihidropirazolo[4,3-c]fenotiazin-5(4H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 1,53 (6H, s), 2,73 (3H, s), 6,80 (1H, m), 6,96 (1H, m), 7,00 (1H, m), 7,07 (1H, m), 8,01 (1H, s), 8,86 (1H, s), m/z 326 (M+1)
28	 <p>5,5-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-c]fenotiazin-6-ona</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,67 (6H, s), 6,63 (1H, m), 6,77 (1H, bs), 6,84 (1H, m), 6,93 (1H, m), 7,03 (1H, m), 9,12 (1H, s), 9,38 (1H, s), m/z 296 (M+1)
29	 <p>2,3,3-trietil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 0,83 (6H, t, J = 7,44 Hz), 1,04 (3H, t, J = 6,92 Hz), 1,61 (4H, m), 2,22 (2H, s), 3,20 (2H, q, J = 6,92 Hz), 6,45 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,81 (1H, m), 8,36 (1H, s), m/z 385 (M-1)

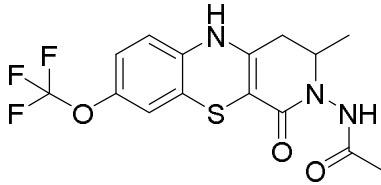
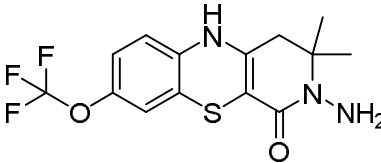
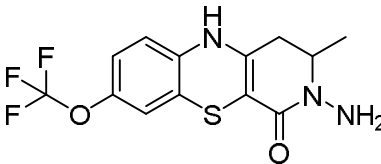
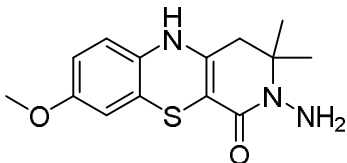
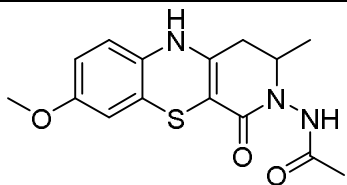
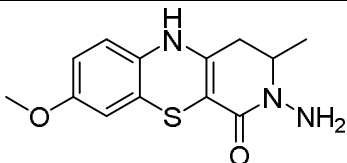
(continuación)

n.º		RMN/EM
30	 <p data-bbox="247 537 869 593">10-óxido de 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 347 1439 459">RMN ¹H (CDCl₃): 1,37 (3H, s), 1,41 (3H, s), 3,21 (1H, m), 3,33 (1H, m), 6,16 (1H, bs), 7,17 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,08 (1H, m), m/z 347 (M+1)</p>
31	 <p data-bbox="247 828 869 884">3-fenil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 616 1439 728">RMN ¹H (d₆-DMSO): 2,38 (1H, m), 2,59 (1H, m), 4,60 (1H, m), 6,43 (1H, m), 6,76 (1H, m), 6,81 (1H, m), 7,25-7,40 (5H, m), 7,59 (1H, s), 8,45 (1H, s), m/z 379 (M+1)</p>
32	 <p data-bbox="247 1097 869 1153">3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 907 1439 1019">RMN ¹H (d₆-DMSO): 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,05 (1H, m), 2,20 (1H, m), 3,49 (1H, m), 6,48 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,17 (1H, s), 8,45 (1H, s), m/z 317 (M+1)</p>
33	 <p data-bbox="247 1366 869 1422">3-bromo-8,8-dimetil-8,9-dihidro-7H-pirazino[2,3-b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-6(10H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1176 1439 1265">RMN ¹H (d₆-DMSO): 1,17 (6H, s), 2,17 (2H, s), 7,47 (1H, s), 7,63 (1H, s), 9,29 (1H, s), m/z 327 (M+1)</p>
34	 <p data-bbox="247 1635 869 1691">3-metil-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1444 1439 1534">RMN ¹H (d₆-DMSO): 2,02 (3H, s), 5,40 (1H, s), 6,51 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,85 (1H, m), 8,71 (1H, s), 11,17 (1H, s), m/z 313 (M-1)</p>
35	 <p data-bbox="247 1926 869 1982">3-fenil-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1713 1439 1803">RMN ¹H (d₄-MeOH): 5,97 (1H, s), 6,51 (1H, m), 6,73 (1H, m), 6,80 (1H, m), 7,49 (3H, m), 7,58 (2H, m), m/z 377 (M+1)</p>

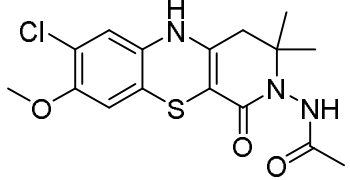
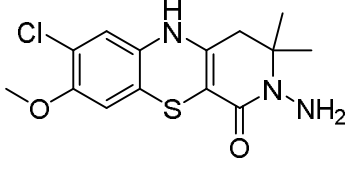
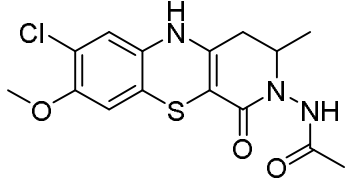
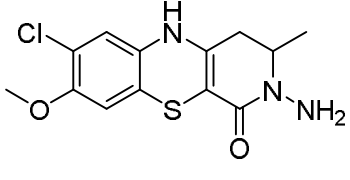
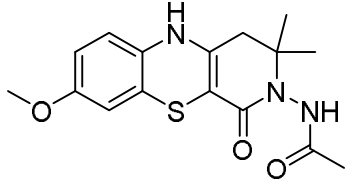
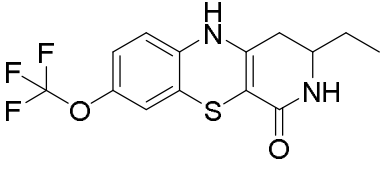
(continuación)

n.º		RMN/EM
36	 <p>3-metoxi-8,8-dimetil-8,9-dihidro-7H-pirazino[2,3-b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-6(10H)-ona</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 1,17 (6H, s), 2,17 (2H, s), 3,71 (3H, s), 7,26 (1H, s), 7,29 (1H, s), 8,85 (1H, s), m/z 279 (M+1)
37	 <p>8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,03 (1H, m), 2,19 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,62 (3H, s), 6,31 (1H, m), 6,39 (1H, m), 6,41 (1H, m), 7,01 (1H, s), 8,17 (1H, s), m/z 263 (M+1)
38	 <p>7-cloro-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,04 (1H, m), 2,18 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,71 (3H, s), 6,50 (1H, s), 6,55 (1H, s), 7,10 (1H, s), 8,22 (1H, s), m/z 295 (M-1)
39	 <p>8-metoxi-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 2,39 (1H, m), 2,58 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,57 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,34 (1H, m), 6,40 (1H, m), 7,25-7,40 (5H, m), 7,43 (1H, s), 8,17 (1H, s), m/z 325 (M+1)
40	 <p>7-cloro-8-metoxi-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 2,36 (1H, m), 2,58 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,60 (1H, m), 6,45 (1H, s), 6,56 (1H, s), 7,25-7,40 (5H, m), 7,52 (1H, s), 8,22 (1H, s), m/z 359 (M+1)
41	 <p>N-(3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,17 (6H, s), 1,86 (3H, s), 2,23 (1H, m), 2,51 (1H, m), 6,51 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,84 (1H, m), 8,61 (1H, s), 9,47 (1H, s), m/z 386 (M-1)

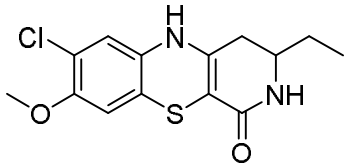
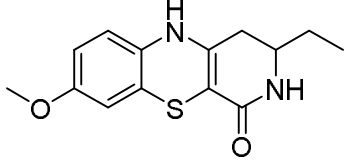
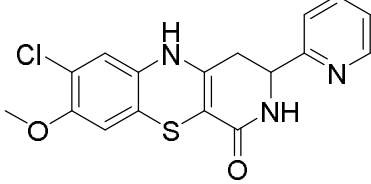
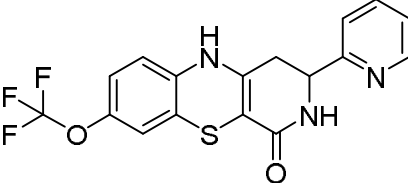
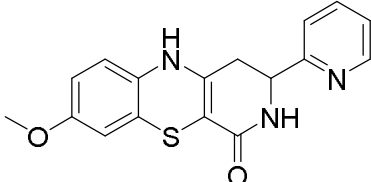
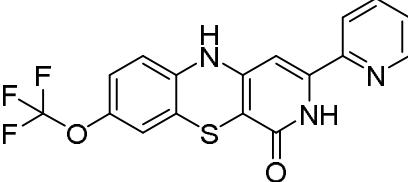
(continuación)

n.º		RMN/EM
42	 <p data-bbox="244 560 861 616">N-(3-metil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="898 347 1449 459">RMN ¹H (d6-DMSO): 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,84 (3H, s), 2,24 (1H, m), 2,52 (1H, m), 3,78 (1H, m), 6,52 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,85 (1H, m), 8,68 (1H, s), 9,78 (1H, s), m/z 372 (M-1)</p>
43	 <p data-bbox="244 828 821 884">2-amino-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 638 1449 728">RMN ¹H (DMSO-d6): 1,20 (6H, s), 2,29 (2H, s), 4,39 (2H, s), 6,48 (1H, m), 6,77 (1H, m), 6,83 (1H, m), 8,46 (1H, s) m/z 346 (M+1)</p>
44	 <p data-bbox="244 1097 782 1153">2-amino-3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 907 1449 1019">RMN ¹H (d6-DMSO): 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,09 (1H, m), 2,59 (1H, m), 3,56 (1H, m), 4,57 (2H, s), 6,48 (1H, m), 6,77 (1H, m), 6,83 (1H, m), 8,48 (1H, s), m/z 332 (M+1)</p>
45	 <p data-bbox="244 1366 726 1422">2-amino-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1176 1449 1265">RMN ¹H (DMSO-d6): 1,19 (6H, s), 2,28 (2H, s), 3,62 (3H, s), 4,35 (2H, s), 6,32 (1H, m), 6,39 (1H, m), 6,42 (1H, m), 8,18 (1H, s) m/z 292 (M+1)</p>
46	 <p data-bbox="244 1657 758 1713">N-(8-metoxi-3-metil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="898 1444 1449 1556">RMN ¹H (d6-DMSO): 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,83 (3H, s), 2,23 (1H, m), 2,46 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,77 (1H, m), 6,36 (1H, m), 6,43 (2H, m), 8,42 (1H, s), 9,72 (1H, s), m/z 320 (M+1)</p>
47	 <p data-bbox="244 1926 686 1982">2-amino-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1736 1449 1848">RMN ¹H (d6-DMSO): 1,14 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,08 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,62 (3H, s), 4,53 (2H, s), 6,32 (1H, m), 6,39 (1H, m), 6,42 (1H, m), 8,21 (1H, s), m/z 278 (M+1)</p>

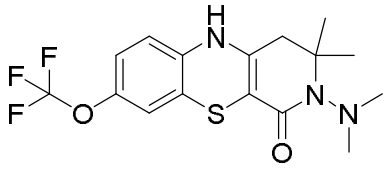
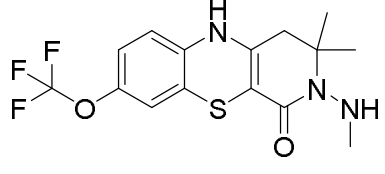
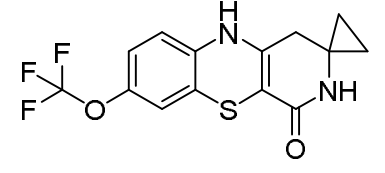
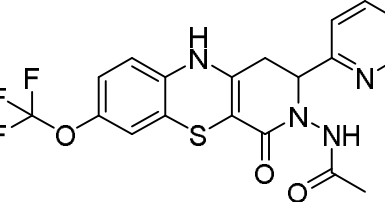
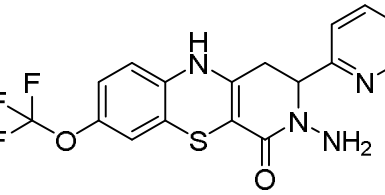
(continuación)

n.º		RMN/EM
48	 <p data-bbox="239 560 861 627">N-(7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="893 347 1436 470">RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,17 (6H, s), 1,85 (3H, s), 2,20 (1H, m), 2,54 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,60 (1H, s), 8,40 (1H, s), 9,44(1H, s), m/z 366 (M-1)</p>
49	 <p data-bbox="239 828 861 896">2-amino-7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="893 638 1436 739">RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,19 (6H, s), 2,28 (2H, s), 3,71 (3H, s), 4,37 (2H, s), 6,50 (1H, s), 6,57 (1H, s), 8,23 (1H, s), m/z 326 (M-1)</p>
50	 <p data-bbox="239 1120 861 1187">N-(7-cloro-8-metoxi-3-metil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="893 907 1436 1030">RMN ¹H (d₆-DMSO): 1,10 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,83 (3H, s), 2,23 (1H, m), 2,45 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,77 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,61 (1H, s), 8,46 (1H, s), 9,75 (1H, s), m/z 354 (M+1)</p>
51	 <p data-bbox="239 1388 861 1456">2-amino-7-cloro-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="893 1198 1436 1321">RMN ¹H (d₆-DMSO): 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,07 (1H, m), 2,58 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,56 (2H, s), 6,50 (1H, s), 6,57 (1H, s), 8,26 (1H, s), m/z 312 (M+1)</p>
52	 <p data-bbox="239 1680 861 1747">N-(8-metoxi-3,3-dimetil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="893 1467 1436 1590">RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,16 (6H, s), 1,85 (3H, s), 2,21 (1H, m), 2,51 (1H, m), 3,62 (3H, s), 6,35 (1H, m), 6,42 (2H, m), 8,36 (1H, s), 9,42 (1H, s), m/z 334 (M+1)</p>
53	 <p data-bbox="239 1948 861 2016">3-etil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="893 1758 1436 1881">RMN ¹H (d₆-DMSO): 0,85 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,35-1,60 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,24 (1H, m), 3,28 (1H, m), 6,48 (1H, m), 6,75 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,18 (1H, s), 8,46 (1H, s), m/z 331 (M+1)</p>

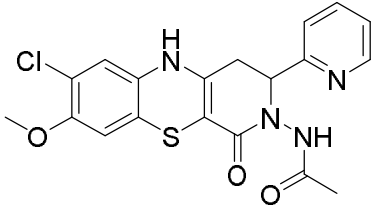
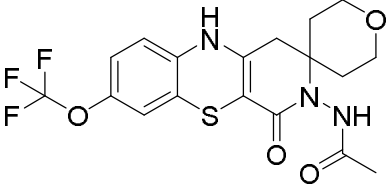
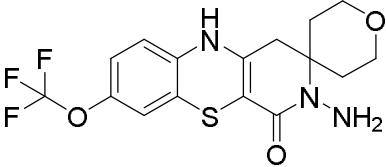
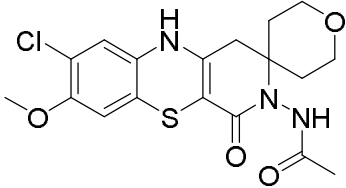
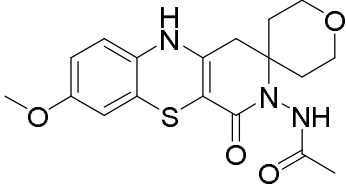
(continuación)

n.º		RMN/EM
54	 <p data-bbox="244 539 855 595">7-cloro-3-etil-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="895 349 1437 461">RMN ¹H (d6-DMSO): 0,85 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,35-1,60 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,55 (1H, m), 3,71 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,55 (1H, s), 7,11 (1H, s), 8,23 (1H, s), m/z 311 (M+1)</p>
55	 <p data-bbox="244 815 770 871">3-etil-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="895 624 1437 736">RMN ¹H (d6-DMSO): 0,85 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,35-1,60 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,43 (1H, m), 3,62 (3H, s), 6,31 (1H, m), 6,40 (2H, m), 7,03 (1H, s), 8,19 (1H, s), m/z 277 (M+1)</p>
56	 <p data-bbox="244 1106 743 1162">7-cloro-8-metoxi-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="895 898 1425 1010">RMN ¹H (d6-DMSO): 2,75 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,55 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,53 (1H, s), 7,32 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,55 (1H, m), m/z 360 (M+1)</p>
57	 <p data-bbox="244 1397 762 1453">3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1189 1437 1301">RMN ¹H (d6-DMSO): 2,77 (2H, m), 4,56 (1H, m), 6,41 (1H, m), 6,72 (1H, m), 6,79 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,79 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,49 (1H, s), 8,55 (1H, m), m/z 380 (M+1)</p>
58	 <p data-bbox="244 1688 855 1744">8-metoxi-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1480 1437 1592">RMN ¹H (d6-DMSO): 2,75 (2H, m), 3,60 (3H, s), 4,54 (1H, m), 6,28 (1H, m), 6,32 (1H, m), 6,38 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,22 (1H, s), 8,55 (1H, m), m/z 326 (M+1)</p>
59	 <p data-bbox="244 1986 834 2042">3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="895 1778 1437 1868">RMN ¹H (d6-DMSO): 6,50 (2H, m), 6,85 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,91 (2H, m), 8,63 (1H, m), 8,94 (1H, s), m/z 378 (M+1)</p>

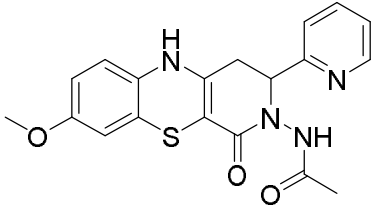
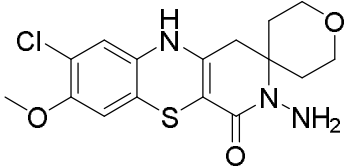
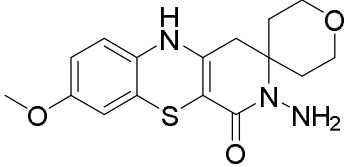
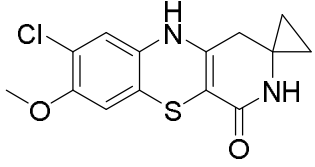
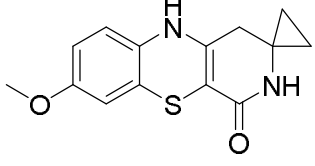
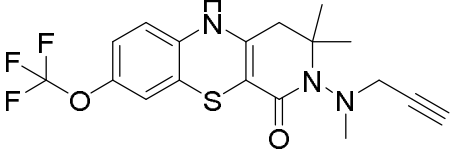
(continuación)

n.º		RMN/EM
60	 <p data-bbox="244 539 869 600">2-(dimetilamino)-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,26 (6H, s), 2,28 (2H, s), 2,71 (6H, s), 6,47 (1H, m), 6,76 (1H, m), 6,82 (1H, m), 8,41 (1H, s) m/z 372 (M-1)
61	 <p data-bbox="244 815 869 875">3,3-dimetil-2-(metilamino)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,20 (6H, s), 2,32 (2H, s), 2,43(3H, d, J = 5,8 Hz), 4,77 (1H, q, J = 5,8 Hz), 6,48 (1H, m), 6,78 (1H, m), 6,83 (1H, m), 8,51 (1H, s) m/z 358 (M-1)
62	 <p data-bbox="244 1084 869 1144">8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 0,58 (2H, m), 0,67 (2H, m), 2,22 (2H, s), 6,49 (1H, m), 6,77 (1H, m), 6,84 (1H, m), 7,33 (1H, s), 8,46 (1H, s), m/z 329 (M+1)
63	 <p data-bbox="244 1395 869 1480">N-(1-oxo-3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 1,73 (3H, s), 2,86 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,45 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,83 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,58 (1H, m), 8,66 (1H, s), 9,90 (1H, s), m/z 437 (M+1)
64	 <p data-bbox="244 1718 869 1778">2-amino-3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 2,70 (1H, m), 3,01 (1H, m), 4,74 (1H, m), 4,77 (1H, s), 6,37 (1H, m), 6,74 (1H, m), 6,78 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,40 (1H, s), 8,56 (1H, m), m/z 395 (M+1)

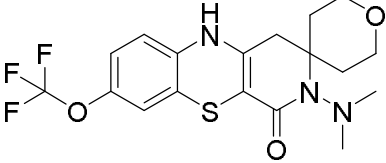
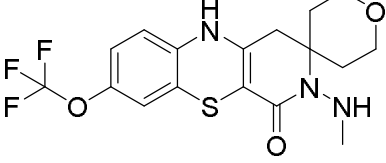
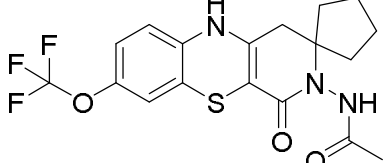
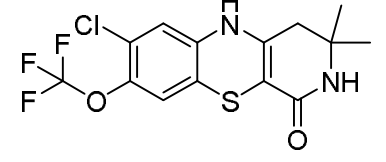
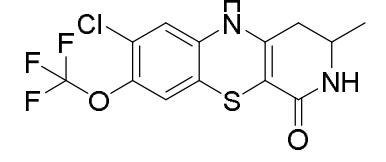
(continuación)

n.º		RMN/EM
65	 <p data-bbox="244 584 767 667">N-(7-cloro-8-metoxi-1-oxo-3-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="898 353 1422 465">RMN ¹H (d6-DMSO): 1,72 (3H, m), 2,84 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,86 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,60 (1H, s), 7,32 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,45 (1H, s), 8,57 (1H, m), 9,87 (1H, s), m/z 417 (M+1)</p>
66	 <p data-bbox="244 904 852 987">N-(1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5',5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="898 696 1422 831">RMN ¹H (DMSO-d6): 1,50 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,93 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,33 (2H, m), 3,78 (2H, m), 6,49 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,85 (1H, m), 8,68 (1H, s), 9,54 (1H, s), m/z 430 (M+1)</p>
67	 <p data-bbox="244 1211 863 1263">2-amino-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1016 1422 1128">RMN ¹H (DMSO-d6): 1,42 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,57 (2H, s), 3,29 (2H, m), 3,82 (2H, m), 4,40 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,77 (1H, m), 6,83 (1H, m), 8,52 (1H, s), m/z 388 (M+1)</p>
68	 <p data-bbox="244 1503 863 1585">N-(7-cloro-8-metoxi-1-oxo-1,2',3',5',5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="898 1292 1422 1426">RMN ¹H (DMSO-d6): 1,49 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,93 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,33 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,78 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,61 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,51 (1H, s), m/z 410 (M+1)</p>
69	 <p data-bbox="244 1825 783 1908">N-(8-metoxi-1-oxo-1,2',3',5',5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="898 1615 1422 1749">RMN ¹H (DMSO-d6): 1,48 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,88 (3H, s), 1,93 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,76 (1H, m), 3,33 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,78 (2H, m), 6,35 (1H, m), 6,39 (1H, m), 6,44 (1H, m), 8,42 (1H, s), 9,48 (1H, s), m/z 376 (M+1)</p>

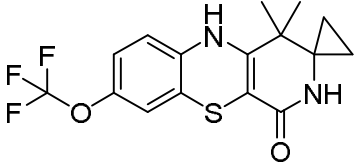
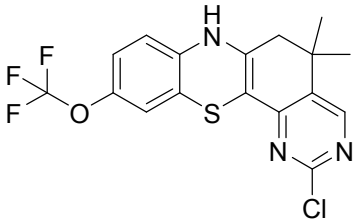
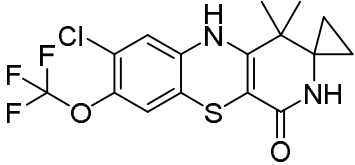
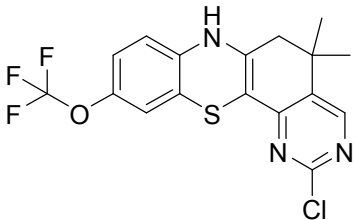
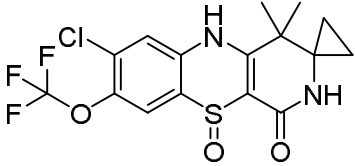
(continuación)

n.º		RMN/EM
70	 <p data-bbox="244 582 831 638">N-(8-metoxi-1-oxo-3-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	<p data-bbox="898 347 1439 459">RMN ¹H (d6-DMSO): 1,72 (3H, s), 2,83 (2H, m), 3,61 (3H, s), 4,85 (1H, m), 6,35 (2H, m), 6,41 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,84 (1H, m), 8,40 (1H, s), 8,57 (1H, m), 9,85 (1H, s), m/z 383 (M+1)</p>
71	 <p data-bbox="244 855 863 911">2-amino-7-cloro-8-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 660 1426 772">RMN ¹H (DMSO-d6): 1,41 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,56 (2H, s), 3,30 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,82 (2H, m), 4,39 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,58 (1H, s), 8,33 (1H, s), m/z 368 (M+1)</p>
72	 <p data-bbox="244 1131 863 1187">2-amino-8-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 936 1426 1048">RMN ¹H (DMSO-d6): 1,41 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,57 (2H, s), 3,30 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,81 (2H, m), 4,36 (2H, s), 6,33 (1H, m), 6,38 (1H, m), 6,42 (1H, m), 8,32 (1H, s), m/z 334 (M+1)</p>
73	 <p data-bbox="244 1406 767 1462">7-cloro-8-metoxi-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1211 1426 1301">RMN ¹H (DMSO-d6): 0,59 (2H, m), 0,66 (2H, m), 2,20 (2H, s), 3,72 (3H, s), 6,51 (1H, s), 6,57 (1H, s), 7,26 (1H, s), 8,21 (1H, s), m/z 309 (M+1)</p>
74	 <p data-bbox="244 1682 863 1738">8-metoxi-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1487 1426 1599">RMN ¹H (DMSO-d6): 0,58 (2H, m), 0,65 (2H, m), 2,20 (2H, s), 3,62 (3H, s), 6,33 (1H, m), 6,39 (1H, m), 6,42 (1H, m), 7,16 (1H, s), 8,17 (1H, s), m/z 275 (M+1)</p>
75	 <p data-bbox="244 1957 783 2036">3,3-dimetil-2-(metil(prop-2-in-1-il)amino)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	<p data-bbox="898 1762 1439 1874">RMN ¹H (CDCl3): 1,38 (3H, s), 1,53 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,86 (1H, m), 2,95 (1H, m), 4,58 (1H, m), 4,86 (1H, m), 5,41 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,32 (1H, m), m/z 398 (M+1)</p>

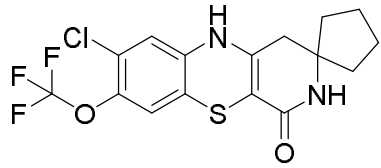
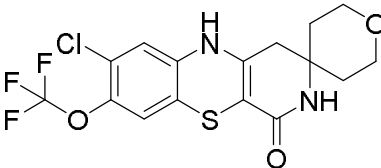
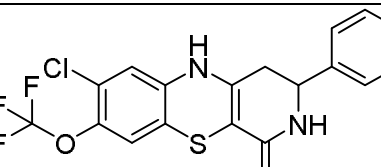
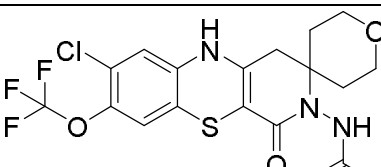
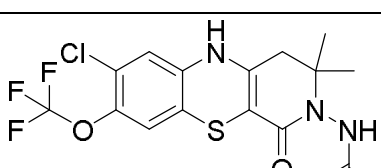
(continuación)

n.º		RMN/EM
76	 <p>2-(dimetilamino)-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahydro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona</p>	m/z 432 (M+1)
77	 <p>2-(metilamino)-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahydro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,49 (2H, m), 2,42 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,55 (2H, m), 2,60 (2H, m), 3,50 (2H, s), 3,81 (2H, m), 4,83 (1H, q, J = 6,1 Hz), 6,47 (1H, m), 6,79 (1H, m), 6,83 (1H, m), 8,57 (1H, s), m/z 402 (M+1)
78	 <p>N-(1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,5-dihidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopentan]-2-il)acetamida</p>	m/z 412 (M-1)
79	 <p>7-cloro-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,18 (6H, s), 2,16 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,26 (1H, s), 8,48 (1H, s) m/z 365 (M+1)
80	 <p>7-cloro-3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,05 (1H, m), 2,20 (1H, m), 3,50 (1H, m), 6,58 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,25 (1H, s), 8,54 (1H, s), m/z 351 (M+1)

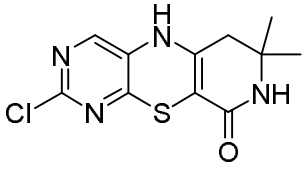
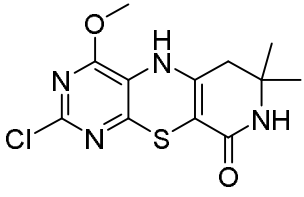
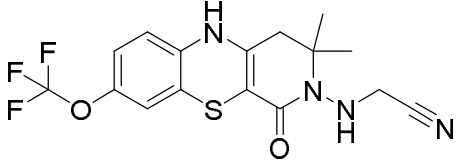
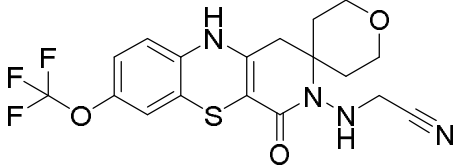
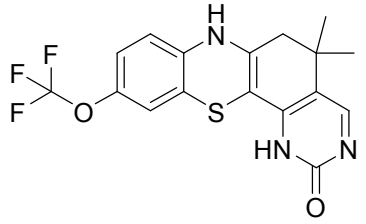
(continuación)

n.º		RMN/EM
81	 <p>4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 0,52 (2H, m), 0,81 (2H, m), 1,01 (6H, s), 6,79 (1H, m), 6,84 (1H, m), 6,88 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,71 (1H, s), m/z 355 (M-1)
82	 <p>2-cloro-5,5-dimetil-10-(trifluorometoxi)-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-c]fenotiazina</p>	RMN ¹ H (CDCl3): 1,53 (6H, s), 6,39 (1H, m), 6,54 (1H, m), 6,70 (1H, m), 6,74 (1H, m), 8,43 (1H, s), m/z 414 (M+1)
83	 <p>7-cloro-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 0,52 (2H, m), 0,81 (2H, m), 1,00 (6H, s), 7,00 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,75 (1H, s), m/z 391 (M+1)
84	 <p>2-cloro-5,5-dimetil-10-(trifluorometoxi)-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-c]fenotiazina</p>	m/z 400 (M+1)
85	 <p>10-óxido de 7-cloro-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona</p>	m/z 351 (M-1)

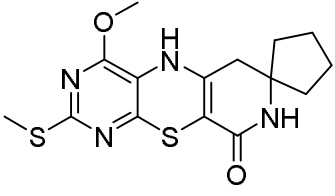
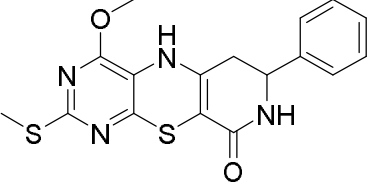
(continuación)

n.º		RMN/EM
86	 <p>7-cloro-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopentan]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,52 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,69 (2H, m), 2,23 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,45 (1H, s), 8,51 (1H, s), m/z 391 (M+1)
87	 <p>7-cloro-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,63 (4H, m), 2,33 (2H, s), 3,44 (2H, m), 3,71 (2H, m), 6,57 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,53 (1H, s), 8,56 (1H, s), m/z 407 (M+1)
88	 <p>7-cloro-3-fenil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona</p>	RMN ¹ H (d6-DMSO): 2,36 (1H, m), 2,59 (1H, m), 4,61 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,25-7,42 (5H, m), 7,68 (1H, s), 8,54 (1H, s), m/z 413 (M+1)
89	 <p>N-(7-cloro-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,51 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,89 (3H, s), 1,94 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,77 (2H, m), 3,80 (2H, m), 6,58 (1H, s), 7,02 (1H, s), 8,77 (1H, s), 9,56 (1H, s), m/z 464 (M+1)
90	 <p>N-(7-cloro-3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,18 (6H, s), 1,86 (3H, s), 2,23 (1H, m), 2,51 (1H, m), 6,60 (1H, s), 7,02 (1H, s), 8,69 (1H, s), 9,50 (1H, s), m/z 422 (M+1)

(continuación)

n.º		RMN/EM
91	 <p data-bbox="244 539 869 600">2-cloro-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,17 (6H, s), 2,11 (2H, s), 7,27 (1H, s), 7,38 (1H, s), 8,61 (1H, s) m/z 282 (M-1)
92	 <p data-bbox="244 831 821 891">2-cloro-4-metoxi-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,19 (6H, s), 2,20 (2H, s), 3,87 (3H, s), 7,34 (1H, s), 8,18 (1H, s) m/z 313 (M+1)
93	 <p data-bbox="244 1099 869 1160">2-((3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)amino)acetoniitrilo</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,21 (6H, s), 2,37 (2H, s), 3,80 (2H, m), 5,60 (1H, m), 6,52 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,85 (1H, m), 8,67 (1H, s), m/z 385 (M+1)
94	 <p data-bbox="244 1368 853 1458">2-((1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)amino)acetoniitrilo</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,54 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,66 (2H, m), 3,50 (2H, s), 3,79 (2H, m), 3,84 (2H, m), 5,66 (1H, m), 6,50 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,85 (1H, m), 8,73 (1H, s), m/z 427 (M+1)
95	 <p data-bbox="244 1727 742 1787">5,5-dimetil-10-(trifluorometoxi)-5,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-c]fenotiazin-2(6H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d6): 1,18 (6H, s), 2,23 (2H, s), 6,58 (1H, m), 6,84 (2H, m), 7,28 (1H, m), 9,08 (1H, s), 10,88 (1H, s), m/z 382(M+1)

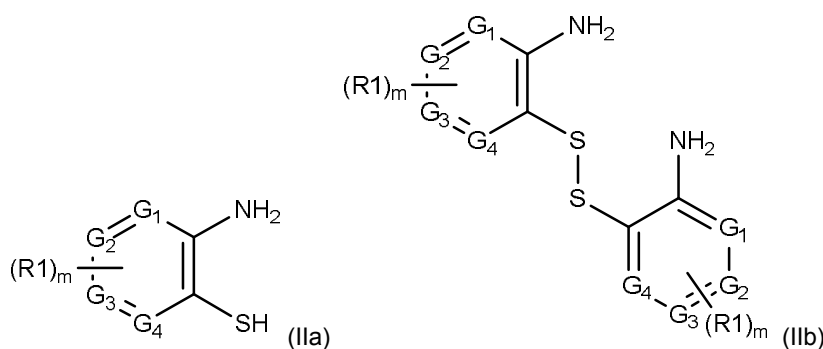
(continuación)

n.º		RMN/EM
98	 <p data-bbox="244 562 802 622">4'-metoxi-2'-(metiltio)-5'H,6'H-spiro[ciclopentan-1,7'-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin]-9'(8'H)-ona</p>	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 1,51 (2H, m), 1,58 (4H, m), 1,68 (2H, m), 2,30 (2H, s), 2,39 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,41 (1H, s), 7,61 (1H, s), m/z 351 (M+1)
99	 <p data-bbox="244 853 810 913">4-metoxi-2-(metiltio)-7-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona</p>	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO): 2,38 (3H, s), 2,47 (1H, m), 2,64 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,54 (1H, m), 7,25-7,42 (5H, m), 7,66 (1H, m), 7,72 (1H, s), m/z 373 (M+1)

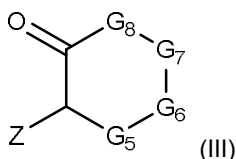
Procedimientos generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de varias vías de síntesis, en forma análoga a los procedimientos conocidos en la bibliografía, usando materiales iniciales adecuados. Los compuestos de fórmula (I) alternativamente se pueden preparar de acuerdo con las siguientes vías de reacción. Algunos compuestos incluidos en la fórmula (I) se pueden obtener convirtiendo los grupos funcionales de otros compuestos de fórmula (I) obtenidos de acuerdo con las siguientes vías de reacción, a través de pasos de reacción bien conocidos, tales como oxidación, reducción, hidrólisis, acilación, alquilación, amidación, aminación, sulfonación y otros.

El compuesto de la presente invención se puede preparar permitiendo que un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)

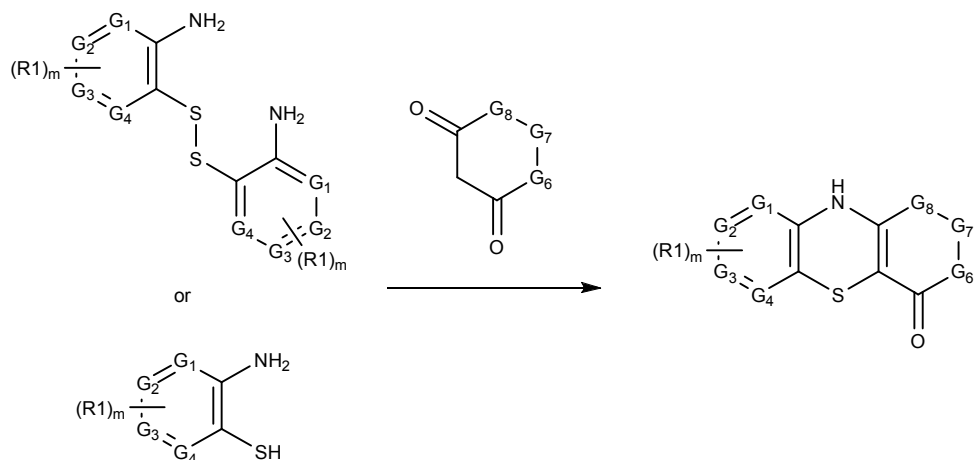


en las que G₁, G₂, G₃, G₄, R₁ y m son como se definió anteriormente; para reaccionar con un compuesto de fórmula (III)

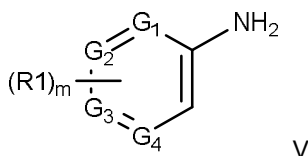


en la que G₈ es C(R₈)₂ o [CH₂]_n; n, G₅, G₆ y G₇ son como se definen en el presente documento; y Z es H o halógeno; para obtener un compuesto de fórmula (I); y cuando R₈ es CH₂, opcionalmente permitiendo que el compuesto así obtenido se oxide para obtener un compuesto de fórmula (I), en la que R₈ es -(C=O)-; y opcionalmente convirtiendo el compuesto obtenido a una correspondiente sal farmacéuticamente aceptable del mismo compuesto.

Por ejemplo, en el caso en el que G5 sea $-(C=O)$, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

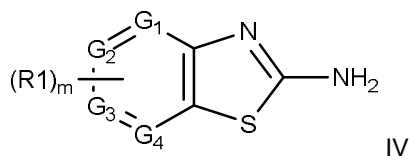


Los compuestos de fórmula (IIb) se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):



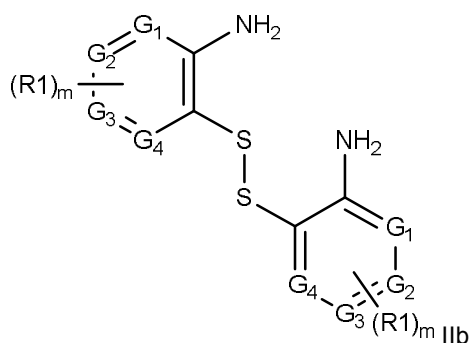
5

en la que G1, G2, G3, G4, R1 y m son como se definió anteriormente; con tiocianato de potasio para obtener un compuesto de fórmula (IV):



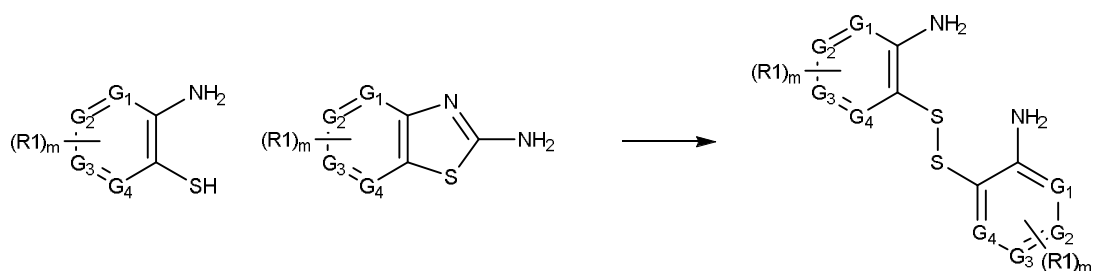
IV

10 y tratando el compuesto de fórmula (IV) obtenido con una base, preferentemente KOH, para obtener un correspondiente compuesto de fórmula (IIb):



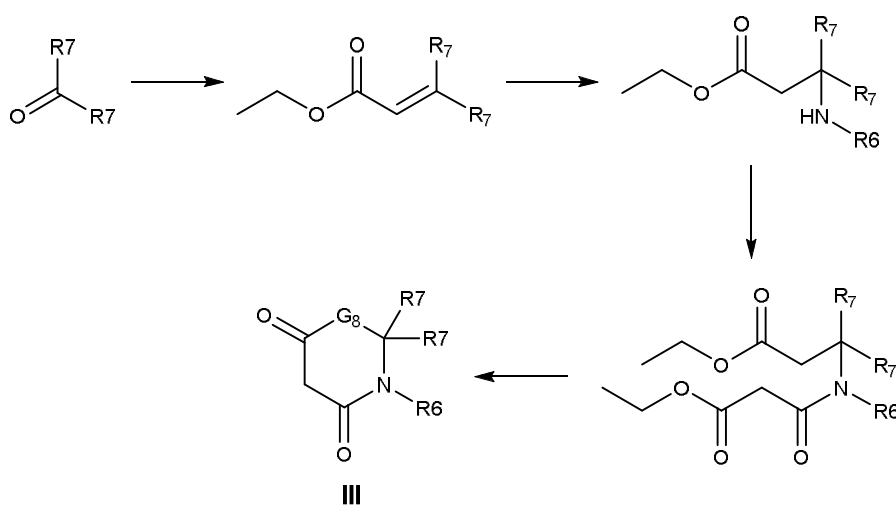
en la que G1, G2, G3, G4, R1 y m son como se definió anteriormente.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IIb) se pueden obtener de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

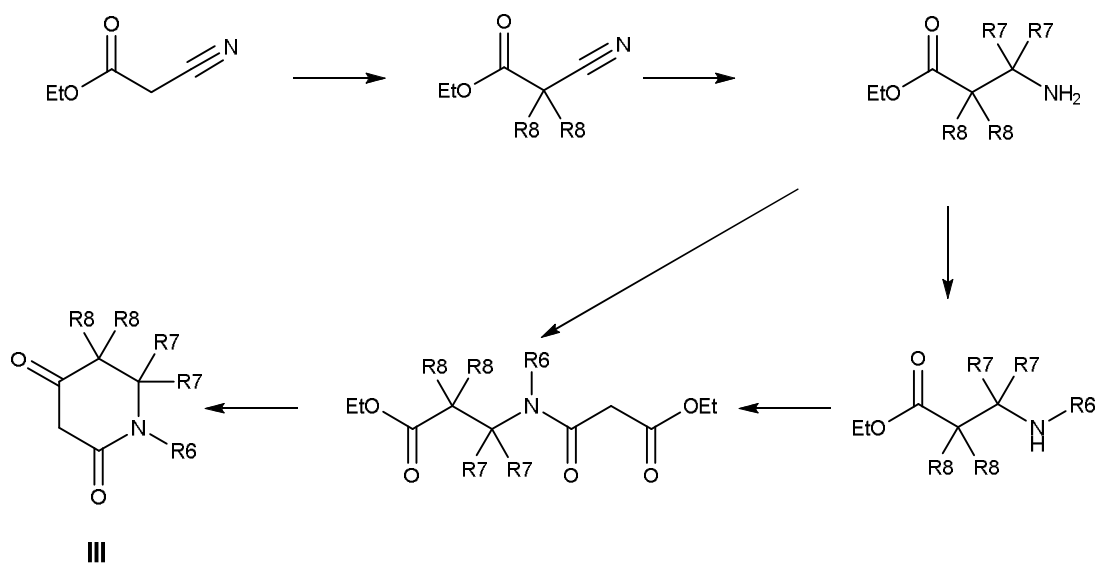


Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener de proveedores comerciales o se pueden preparar a través de una de las siguientes vías.

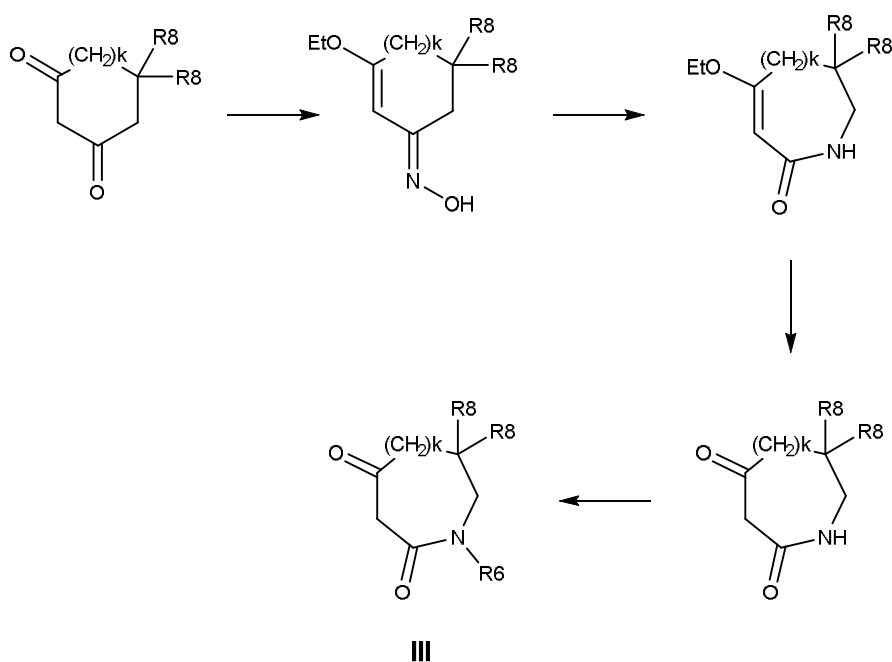
5 Los compuestos de fórmula (III), en la que G_5 es $-(C=O)-$, G_6 es NR_6 , y G_7 es $C(R_7)_2$, se pueden preparar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de reacción:



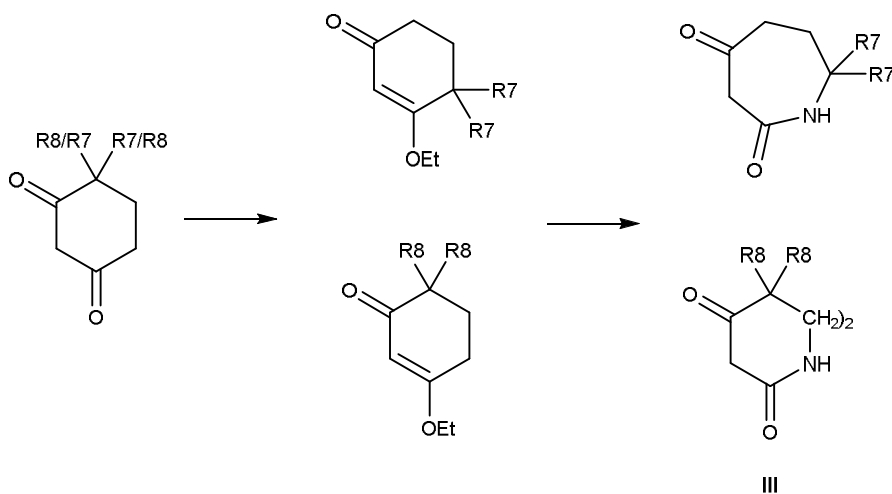
Los compuestos de fórmula (III), en la que G_5 es $-(C=O)-$, G_6 es NR_6 , y G_8 es $C(R_8)_2$, se pueden preparar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de reacción:



10 Los compuestos de fórmula (III), en la que G_5 es $-(C=O)-$, G_6 es NR_6 , y G_8 es $[CH_2]_kC(R_8)_2$, se pueden preparar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de reacción:



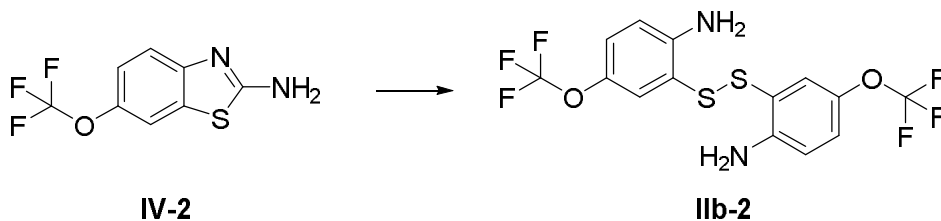
Los compuestos de fórmula (III), en la que G5 es $-(C=O)-$, G6 es NR_6 , y G8 es $C(R_8)_2CH_2$ o $[CH_2]_2$, se pueden preparar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema de reacción:



- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I) o (I').

Preparación de intermedios

Intermedio IIb-2. 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina

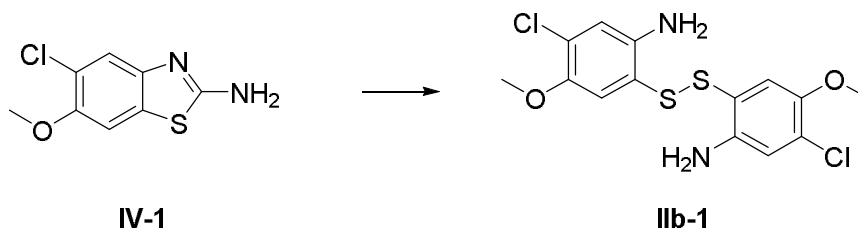


- 10 **IV-2:** Se disolvieron 4-trifluorometoxianilina (2 g, 11,3 mmol) y tiocianato de potasio (4,38 g, 45,1 mmol) en ácido acético (20 ml). Se añadió bromo (0,57 ml, 11,3 mmol) en ácido acético (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó con amoníaco acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 6-

(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-amina (**IV-2**) después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 20 % acetato de etilo en hexano) fue de 1,8 g.

5 **IIb-2:** Se suspendió 6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-amina (**IV-2**) (0,5 g, 2,14 mmol) con solución acuosa al 25 % de KOH (20 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en agua enfriada con hielo. La mezcla se neutralizó con una solución al 50 % de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, 10 % acetato de etilo en hexano) fue de 0,35 g.

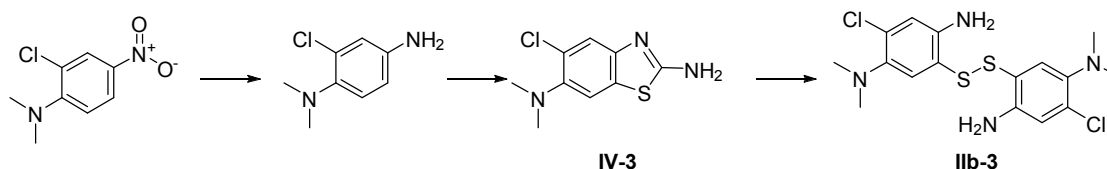
10 **Intermedio IIb-1. 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina**



15 **IV-1:** Se disolvieron 3-cloro-p-anisidina (2 g, 12,7 mmol) y tiocianato de potasio (3,8 g, 50,8 mmol) en ácido acético (15 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y se enfrió en un baño helado hasta 15 °C. Se añadió bromo (0,65 ml, 12,7 mmol) en ácido acético (5 ml) gota a gota. El baño de hielo se removió, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el material sólido se recolectó. El material sólido se mezcló con agua (15 ml). La mezcla se agitó vigorosamente, y se añadió NaOH al 25 % (10 ml). La mezcla se filtró, y el polvo sólido se secó al vacío. El rendimiento de 5-cloro-6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (**IIb-1**) fue de 1,6 g.

20 **IIb-1:** Se preparó 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina de acuerdo con el procedimiento para 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**). 0,8 g (3,7 mmol) de 5-cloro-6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (**IV-1**) proporcionó después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, 10-15 % acetato de etilo en hexano) 0,61 g de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**).

Intermedio IIb-3. 5,5'-disulfandiilbis(2-cloro-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina)



25 Se disolvió 2-cloro-4-nitroanilina (1,5 g, 8,6 mmol) en ácido fórmico (20 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo, y se añadió NaBH₄ (1,31 g, 34,7 mmol) en porciones. Durante la adición, no se permitió que la temperatura superara los 5 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. Se añadió una solución acuosa de NH₄Cl para inactivar el NaBH₄ sin reaccionar. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 2-cloro-N,N-dimetil-4-nitroanilina después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 2 % en hexano) fue de 1,54 g.

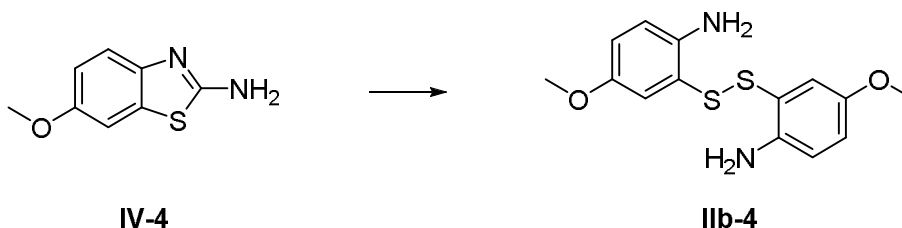
35 Se disolvió 2-cloro-N,N-dimetil-4-nitroanilina (1,54 g, 7,6 mmol) en metanol (30 ml). La solución se purgó con gas N₂. Se añadió óxido de platino (0,154 g, 0,68 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción obtenida se saturó con gas H₂ y se agitó a TA durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se recolectó y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 2-cloro-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 10 % en hexano) fue de 1,1 g.

40 **IV-3:** Se disolvieron 2-cloro-1-N,1-N-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,5 g, 2,93 mmol) y tiocianato de potasio (1,13 g, 11,7 mmol) en ácido acético (25 ml). Se añadió bromo (0,15 ml, 2,93 mmol) en ácido acético (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó con amoníaco acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con hexano y se filtró. El sólido se recolectó y se secó al vacío. El rendimiento de 5-cloro-N6,N6-dimetilbenzo[d]tiazol-2,6-diamina (**IV-3**) fue de 0,65 g.

45

IIb-3: Se suspendió 5-cloro-N6,N6-dimetilbenzo[d]tiazol-2,6-diamina (**IV-3**) (0,65 g, 2,86 mmol) con solución acuosa al 25 % de KOH (50 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en agua enfriada con hielo. La mezcla se neutralizó con solución de HCl al 50 % y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en n-pentano para obtener un compuesto sólido de color amarillo. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron al vacío. El rendimiento de 5,5'-disulfandiilbis(2-cloro-N1,N1-dimetilbenzeno-1,4-diamina) (**IIb-3**) fue de 0,4 g.

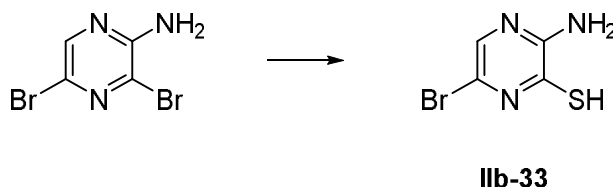
Intermedio IIb-4. 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina



IV-4: Se disolvieron p-anisidina (2 g, 16,2 mmol) y tiocianato de potasio (6,29 g, 64,8 mmol) en ácido acético (30 ml). Se añadió bromo (0,83 ml, 16,2 mmol) en ácido acético (5 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se neutralizó con amoníaco acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-amina después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 25-30 % en hexano) fue de 2,3 g.

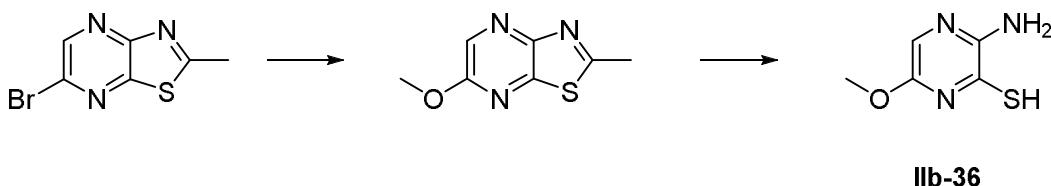
IIb-4: Se suspendió 6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (**IV-4**) (1,2 g, 6,6 mmol) con solución acuosa al 25 % de NaOH (30 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. Aproximadamente el 50 % del material de partida permaneció sin reaccionar, y la mezcla se agitó adicionalmente a 150 °C durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en agua enfriada con hielo. La mezcla se neutralizó con solución de HCl 6N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 10 % en hexano) fue de 0,81 g.

Intermedio IIb-33. 3-Amino-6-bromopirazin-2-tiol



Se añadió KOH (1,08 g, 19,7 mmol) a la solución de 2-amino-3,5-dibromopirazina (0,5 g, 1,97 mmol) en metanol (6 ml). La mezcla se purgó con gas H₂S (preparado a partir de 5,0 g de FeS y 10 ml de HCl) durante 1 hora, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla se neutralizó con una solución de HCl diluida y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento fue de 0,15 g.

Intermedio IIb-36. 3-amino-6-metoxipirazin-2-tiol

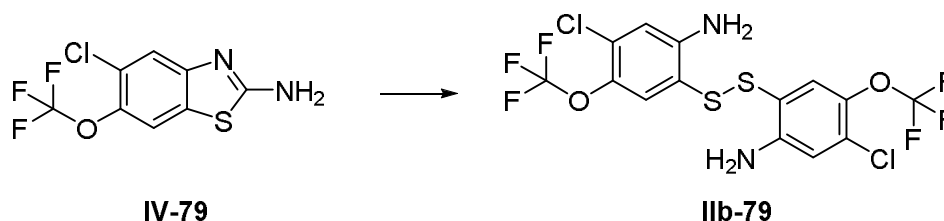


Se colocaron 3-amino-6-bromopirazin-2-tiol (**IIb-33**) (0,3 g, 1,46 mmol) y anhídrido acético (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 150 °C durante 18 horas. Después de enfriarse hasta TA, la mezcla se evaporó a presión reducida. El rendimiento de 6-bromo-2-metil-[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina fue de 0,3 g.

Se disolvió metal de Na (80 mg, 3,49 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió 6-bromo-2-metil-[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina (0,3 g, 1,75 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de enfriarse hasta TA, el disolvente se retiró por evaporación. Se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El rendimiento de 6-metoxi-2-metil-[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina fue de 60 mg.

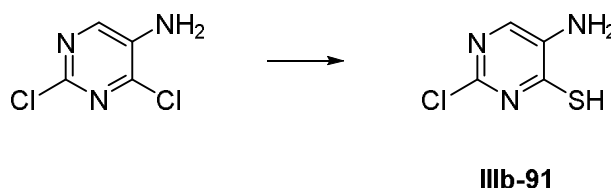
IIb-36: Se disolvió 6-metoxi-2-metil-[1,3]tiazolo[4,5-b]pirazina (60 mg, 0,33 mmol) en metanol (6 ml). Se añadió NaOH (2M, 1 ml), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas. El disolvente se retiró por evaporación. Se añadió agua, y el pH se ajustó a 6 usando solución de HCl acuosa diluida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 3-amino-6-metoxipirazin-2-tiol fue de 50 mg.

Intermedio IIb-79. 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina



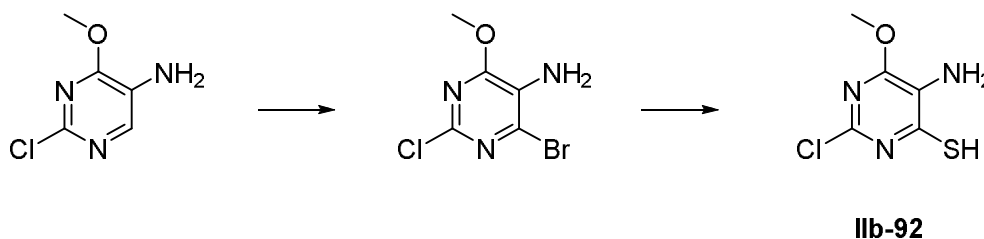
El Intermedio **IIb-79** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio **IIb-2**. Se usó 3-cloro-4-trifluorometoxianilina como material de partida.

Intermedio IIb-91. 5-amino-2-cloropirimidin-4-tiol



Se añadieron 2,4-dicloropirimidin-5-amina (0,1 g, 0,61 mmol) y NaSH (0,1 g, 1,82 mmol) a DMF (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió agua, el pH se ajustó entre 6 a 7 con ácido acético, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento fue de 0,1 g.

Intermedio IIb-92. 5-amino-2-cloro-6-metoxipirimidin-4-tiol



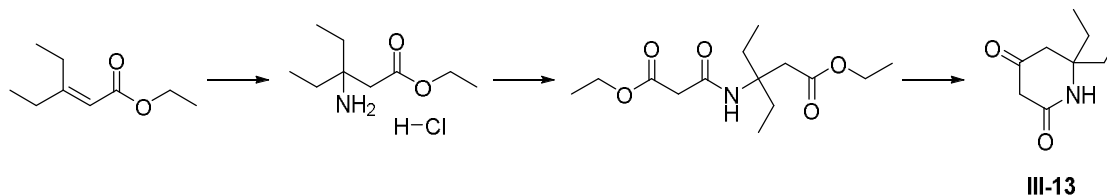
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-amina (0,5 g, 3,04 mmol), metóxido de sodio (0,66 g, 12,19 mmol) y metanol (10 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-amina después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, 20-25 % acetato de etilo en hexano) fue de 0,35 g.

Se añadió N-bromosuccinimida (67 mg, 0,37 mmol) a una solución de 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-amina (50 mg, 0,31 mmol) en cloroformo (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 4-bromo-2-cloro-6-metoxipirimidin-5-amina fue de 60 mg.

IIb-92: Se preparó 5-amino-2-cloro-6-metoxipirimidin-4-tiol de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para 5-amino-2-cloropirimidin-4-tiol (**IIb-91**). El material en bruto se usó sin purificación adicional por cromatografía ultrarrápida para la preparación de los compuestos finales.

3,47 mmol), metal de Na (0,12 g, 5,21 mmol), etanol (2 ml), tolueno (5 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (5 ml). El rendimiento de 6,6-dietilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) fue de 0,3 g.

Intermedio III-13. 6,6-dietilpiperidin-2,4-diona



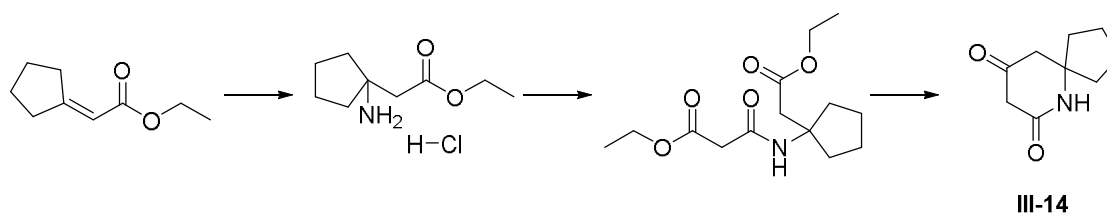
- 5 Se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (5,0 g, 22,3 mmol) en éter (30 ml) lentamente a la mezcla de hidruro de sodio al 60 % (0,59 g, 24,5 mmol) en éter (20 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 hora. Se añadió pentan-3-ona (2,6 ml, 24,5 mmol) lentamente en éter (20 ml), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla se diluyó con éter y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con una solución de NaOH 1N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 3-etilpent-2-enoato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 5 % en hexano) fue de 2,5 g.

15 Se preparó clorhidrato de 3-amino-3-etilpentanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para clorhidrato de 2-(4-aminooxan-4-il)acetato de etilo. Se usó 3-etilpent-2-enoato de etilo (2,5 g, 16,0 mmol), etanol (10 ml) y amoníaco líquido (10 ml) en la reacción. El rendimiento de clorhidrato de 3-amino-3-etilpentanoato de etilo fue de 3,0 g.

20 Se preparó 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-3-etilpentanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó clorhidrato de 3-amino-3-etilpentanoato de etilo (3,0 g, 14,38 mmol), malonilcloruro de etilo (1,93 ml, 15,07 mmol), trietilamina (10 ml, 71,7 mmol) y diclorometano (50 ml). El rendimiento de 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-3-etilpentanoato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 20 % en hexano) fue de 2,5 g.

III-13: Se preparó 6,6-dietilpiperidin-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-3-etilpentanoato de etilo (3,0 g, 10,45 mmol), metal de Na (0,36 g, 15,67 mmol), etanol (5 ml), tolueno (20 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (20 ml). El rendimiento de 6,6-dietilpiperidin-2,4-diona (**III-13**) fue de 0,2 g.

25 Intermedio III-14. 6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona



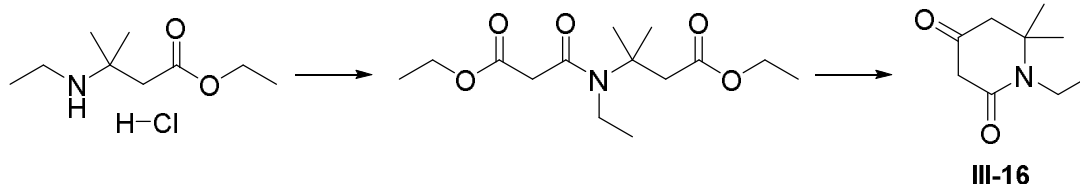
- 30 Se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (5,86 g, 28,15 mmol) lentamente a la mezcla de hidruro de sodio al 60 % (1,05 g, 28,15 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 hora. Se añadió lentamente ciclopentanona (2,1 ml, 23,77 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 2-[ciclopentiliden]acetato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 5 % en hexano) fue de 3,0 g.

35 Se preparó clorhidrato de 2-(1-aminociclopentil)acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para clorhidrato de 2-(4-aminooxan-4-il)acetato de etilo. Se usó 2-[ciclopentiliden]acetato de etilo (3,0 g, 19,98 mmol), etanol (15 ml) y amoníaco líquido (15 ml) en la reacción. El rendimiento de clorhidrato de 2-(1-aminociclopentil)acetato de etilo fue de 1,3 g.

40 Se preparó 2-[[1-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclopentil]carbamoil]acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó clorhidrato de 2-(1-aminociclopentil)acetato de etilo (2,5 g, 12,0 mmol), malonilcloruro de etilo (1,7 ml, 13,28 mmol), trietilamina (8,4 ml, 60,38 mmol) y diclorometano (50 ml). El rendimiento de 2-[[1-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclopentil]carbamoil]acetato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 20 % en hexano) fue de 1,3 g.

III-14: Se preparó 6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 2-[[1-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclopentil]carbamoil]acetato de etilo (1,3 g, 4,56 mmol), metal de Na (0,16 g, 6,96 mmol), etanol (10 ml), tolueno (10 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (10 ml). El rendimiento de 6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona (**III-14**) fue de 0,7 g.

5 **Intermedio III-16. 1-etil-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona**

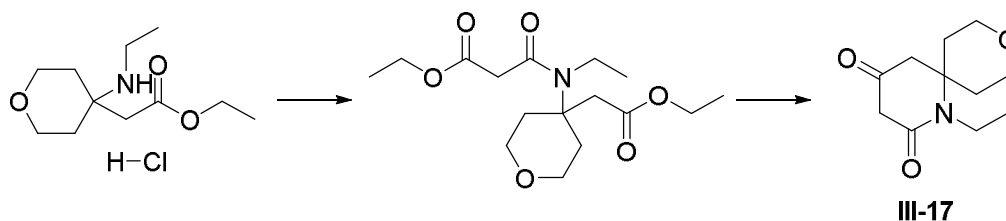


10 Se colocó 3-metilbut-2-enoato de etilo (0,5 g, 3,9 mmol), etilamina 2M en THF (10 ml) y etanol (10 ml) en un autoclave. La mezcla se calentó a 90 °C durante 24 horas. La reacción se detuvo, y el autoclave se enfrió hasta TA y la mezcla se retiró. Se burbujeó gas N₂ durante 30 minutos dentro de la mezcla de reacción para retirar el exceso de etilamina. La mezcla de reacción se tornó ácida purgando gas HCl a 0 °C, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano, y el compuesto se secó a presión reducida. El rendimiento de clorhidrato de 3-(etilamino)-3-metilbutanoato de etilo fue de 0,6 g.

15 Se preparó 3-(3-etoxi-N-etil-3-oxopropanamido)-3-metilbutanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó clorhidrato de 3-(etilamino)-3-metilbutanoato de etilo (0,6 g, 3,47 mmol), malonilcloruro de etilo (0,46 ml, 3,64 mmol), trietilamina (2,4 ml, 17,34 mmol) y diclorometano (10 ml). El rendimiento de 3-(3-etoxi-N-etil-3-oxopropanamido)-3-metilbutanoato de etilo fue de 1,1 g.

20 **III-16:** Se preparó 1-etil-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 3-(3-etoxi-N-etil-3-oxopropanamido)-3-metilbutanoato de etilo (0,6 g, 2,09 mmol), metal de Na (0,072 g, 3,13 mmol), etanol (5 ml), tolueno (10 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (5 ml). El rendimiento de 1-etil-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-16**) fue de 50 mg.

Intermedio III-17. 1-etil-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona

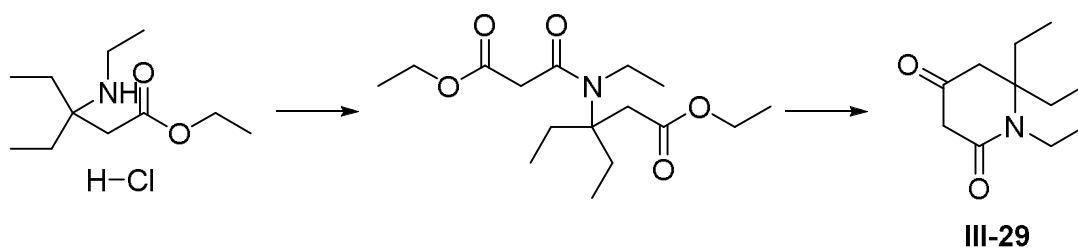


25 Se preparó clorhidrato de 2-[4-(etilamino)oxan-4-il]acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para clorhidrato de 3-(etilamino)-3-metilbutanoato de etilo. Se usó 2-(oxan-4-iliden)acetato de etilo (2,0 g, 11,76 mmol), etilamina 2M en THF (30 ml) y etanol (20 ml). El rendimiento de clorhidrato de 2-[4-(etilamino)oxan-4-il]acetato de etilo fue de 0,9 g.

30 Se preparó 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il](etil)carbamoil]acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó clorhidrato de 2-[4-(etilamino)oxan-4-il]acetato de etilo (0,9 g, 3,58 mmol), malonilcloruro de etilo (0,5 ml, 3,94 mmol), trietilamina (2,49 ml, 17,92 mmol) y diclorometano (30 ml). El rendimiento de 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il](etil)carbamoil]acetato de etilo fue de 0,45 g.

35 **III-17:** Se preparó 1-etil-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il](etil)carbamoil]acetato de etilo (0,45 g, 1,37 mmol), metal de Na (47 mg, 2,05 mmol), etanol (5 ml), tolueno (5 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (10 ml). El rendimiento de 1-etil-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-17**) fue de 0,15 g.

Intermedio III-29. 1,6,6-trietilpiperidin-2,4-diona

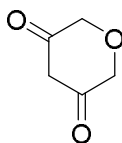


5 Se colocaron 3-etilpent-2-enoato de etilo (0,5 g, 3,20 mmol), etilamina acuosa al 70 % (10 ml) y etanol (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 90 °C durante 72 horas. Después de enfriarse hasta TA, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 3-etilpent-2-enoato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, metanol al 10 % en diclorometano) fue de 50 mg.

10 Se preparó 3-(3-etoxi-N-etil-3-oxopropanamido)-3-etilpentanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó clorhidrato de 3-etil-3-(etilamino)pentanoato de etilo (50 mg, 0,25 mmol), malonilcloruro de etilo (0,035 ml, 0,27 mmol), trietilamina (0,1 ml, 0,74 mmol) y diclorometano (5 ml). El rendimiento de 3-(3-etoxi-N-etil-3-oxopropanamido)-3-etilpentanoato de etilo fue de 25 mg.

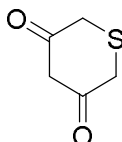
III-29: Se preparó 1,6,6-trietilpiperidin-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 3-(3-etoxi-N-etil-3-oxopropanamido)-3-etilpentanoato de etilo (50 mg, 0,17 mmol), metal de Na (0,006 g, 0,26 mmol), etanol (2 ml), tolueno (5 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (5 ml). El rendimiento de 1,6,6-trietilpiperidin-2,4-diona fue de 30 mg.

15 **Intermedio III-5. Oxan-3,5-diona**



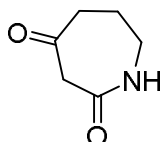
Se preparó oxan-3,5-diona (**III-5**) de acuerdo con el procedimiento descrito por Altenbach y *col.* en Journal of Medicinal Chemistry, 49(23), 6869-6887; 2006

Intermedio III-7. Tian-3,5-diona



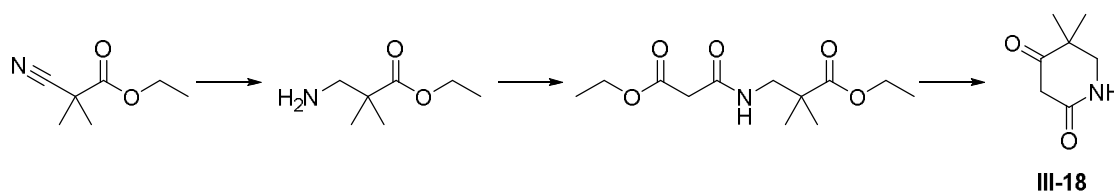
20 Se preparó tian-3,5-diona (**III-7**) de acuerdo con el procedimiento descrito por Camilleri y *col.* en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999), (6), 833-6; 1985.

Intermedio III-9. Azepan-2,4-diona



25 Se preparó azepan-2,4-diona (**III-9**) usando el procedimiento descrito por Coleman y *col.* en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 20100234588, 16 de septiembre de 2010.

Intermedio III-18. 5,5-dimetilpiperidin-2,4-diona



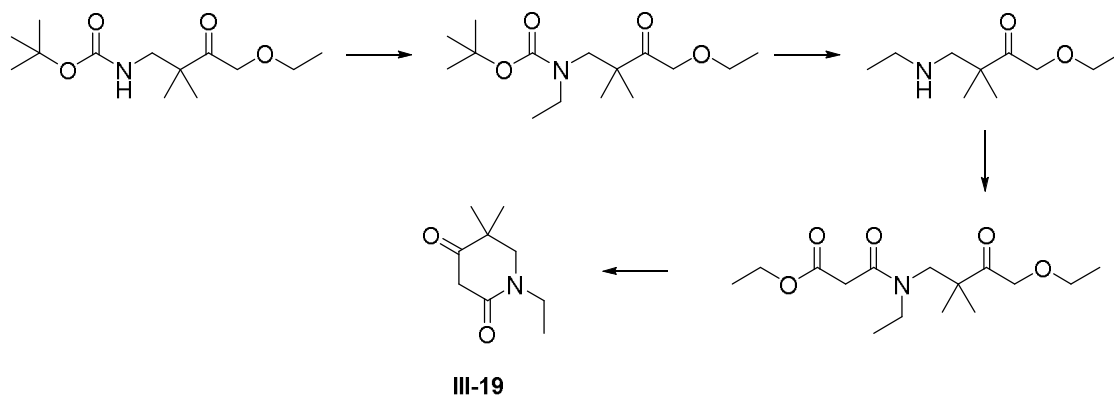
Se añadió lentamente 2-cianoacetato de etilo (4,7 ml, 44,24 mmol) a la mezcla agitada de NaH al 60 % (5,3 g, 132 mmol) en THF seco a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió lentamente yoduro de metilo (6,89 ml, 110,61 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. Se siguió agitando a TA durante 18 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 2-ciano-2,2-dimetilacetato de etilo fue de 2,5 g.

Se disolvió 2-ciano-2,2-dimetilacetato de etilo (2,0 g, 14,18 mmol) en metanol (20 ml), y se añadió níquel Raney (0,4 g). El sistema se purgó con gas N₂ y se evacuó. La reacción obtenida se saturó con gas H₂ y se agitó a TA durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se recolectó y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo fue de 1,4 g.

Se preparó 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-2,2-dimetilpropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo (0,7 g, 4,87 mmol), malonilcloruro de etilo (0,68 ml, 5,31 mmol), trietilamina (2 ml, 14,48 mmol) y diclorometano (10 ml). El rendimiento de 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-2,2-dimetilpropanoato de etilo fue de 0,3 g.

III-18: Se preparó 5,5-dimetilpiperidin-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (0,3 g, 1,16 mmol), metal de Na (40 mg, 1,74 mmol), etanol (2 ml), tolueno (5 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (5 ml). El rendimiento de 5,5-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-18**) fue de 0,12 g.

Intermedio III-19. 1-etil-5,5-dimetilpiperidin-2,4-diona



Se disolvió 2-ciano-2,2-dimetilacetato de etilo (1,0 g, 7,09 mmol) en metanol (10 ml) y Pd sobre C (0,1 g), y se añadió Boc-anhídrido (1,85 g, 8,59 mmol). El sistema se purgó con gas N₂ y se evacuó. La reacción obtenida se saturó con gas H₂ y se agitó a TA durante 24 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se recolectó y se concentró a presión reducida. El rendimiento de N-(4-etoxi-2,2-dimetil-3-oxobutil)carbamato de *tert*-butilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 10 % en hexano) fue de 0,45 g.

Se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,088 g, 2,70 mmol) a una solución de N-(4-etoxi-2,2-dimetil-3-oxobutil)carbamato de *tert*-butilo (0,45 g, 1,83 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C, y se añadió yoduro de etilo (0,17 ml, 2,44 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El rendimiento de N-(4-etoxi-2,2-dimetil-3-oxobutil)-N-etilcarbamato de *tert*-butilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 8 % en hexano) fue de 0,28 g.

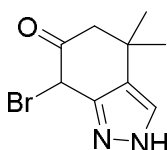
Se disolvió N-(4-etoxi-2,2-dimetil-3-oxobutil)-N-etilcarbamato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,36 mmol) en diclorometano. Se añadió ácido trifluoroacético (0,14 ml, 10,3 mmol) en un baño de hielo. La mezcla resultante se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con n-pentano. Después del secado a presión reducida, el rendimiento de 1-etoxi-3-[(etilamino)metil]-3-metilbutan-2-ona sal de ácido

trifluoroacético fue de 0,1 g.

Se preparó 2-[(4-etoxi-2,2-dimetil-3-oxobutil)(etil)carbamoil]acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó 1-etoxi-3-[(etilamino)metil]-3-metilbutan-2-ona sal de ácido trifluoroacético (0,1 g, 0,57 mmol), malonilcloruro de etilo (0,081 ml, 0,64 mmol), trietilamina (0,24 ml, 1,73 mmol) y diclorometano (5 ml). El rendimiento de 2-[(4-etoxi-2,2-dimetil-3-oxobutil)(etil)carbamoil]acetato de etilo fue de 50 mg.

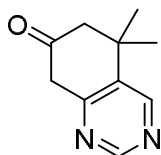
III-19: Se preparó 1-etil-5,5-dimetilpiperidin-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 2-[(4-etoxi-2,2-dimetil-3-oxobutil)(etil)carbamoil]acetato de etilo (50 mg, 0,17 mmol), metal de Na (6 mg, 0,26 mmol), etanol (2 ml), tolueno (5 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (5 ml). El rendimiento de 1-etil-5,5-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-19**) fue de 30 mg.

Intermedio III-20. 7-bromo-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-6-ona



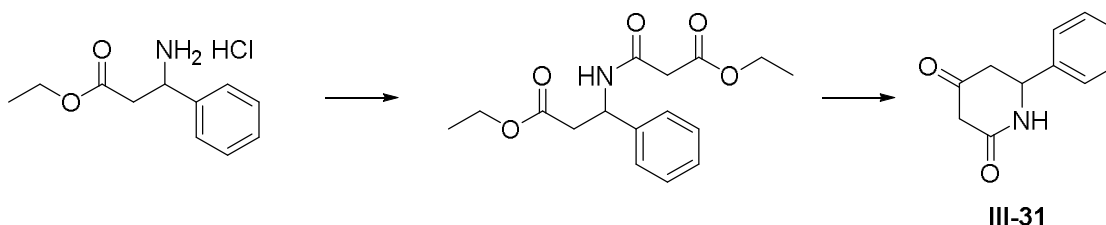
Se preparó 7-bromo-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-6-ona (**III-20**) de acuerdo con el procedimiento descrito por Alexander y col. en WO2009071890.

Intermedio III-23. 5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-ona



Se preparó 5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-7-ona (**III-23**) de acuerdo con el procedimiento descrito por Alexander y col. en la solicitud internacional PCT 2009071890, 11 de junio de 2009.

Intermedio III-31. 6-Fenilpiperidin-2,4-diona

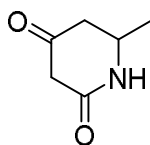


Se preparó clorhidrato de 3-amino-3-fenilpropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para clorhidrato de 2-(4-aminooxan-4-il)acetato de etilo. Se usó 3-fenilprop-2-enoato de etilo (3 g, 28,4 mmol), etanol (20 ml) y amoníaco líquido (25 ml) en la reacción. El rendimiento de clorhidrato de 3-amino-3-fenilpropanoato de etilo fue de 2,0 g.

Se preparó 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-3-fenilpropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó clorhidrato de 3-amino-3-fenilpropanoato de etilo (2,0 g, 10,4 mmol), malonilcloruro de etilo (1,46 ml, 11,4 mmol), trietilamina (7,2 ml, 51,8 mmol) y diclorometano (50 ml). El rendimiento de 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-3-fenilpropanoato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 20 % en hexano) fue de 1,3 g.

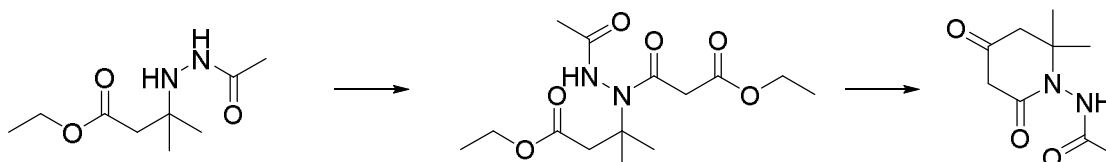
III-31: Se preparó 6-fenilpiperidin-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-3-fenilpropanoato de etilo (1,3 g, 4,28 mmol), metal de Na (0,15 g, 6,35 mmol), etanol (5 ml), tolueno (10 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (10 ml). El rendimiento de 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**) fue de 0,6 g.

Intermedio III-32. 6-Metilpiperidin-2,4-diona



Se preparó 6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-32**) de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**). Se usó but-2-enoato de etilo como material de partida.

Intermedio **III-41**. 1-Acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona



III-41

5

Se calentaron 3-metilbut-2-enoato de etilo (5 g, 39,1 mmol) y acetohidrazina (7,2 g, 97,6 mmol) a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 48 horas. Después de enfriarse hasta TA, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento de 3-acetohidrazido-3-metilbutanoato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, 4 % metanol en diclorometano) fue de 1,5 g.

10

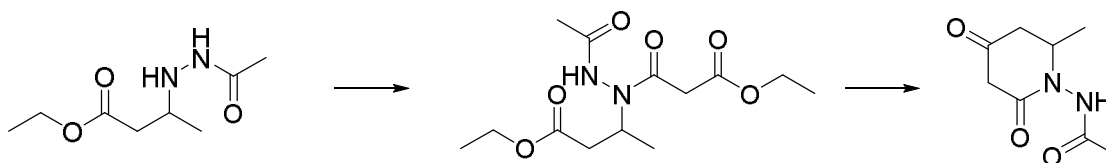
Se preparó 3-[N'-(3-etoxi-3-oxopropanoil)acetohidrazido]-3-metilbutanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó 3-acetohidrazido-3-metilbutanoato de etilo (1,5 g, 7,42 mmol), malonilcloruro de etilo (1,05 ml, 8,16 mmol), trietilamina (1,55 ml, 11,1 mmol) y diclorometano (30 ml). El rendimiento de 3-[N'-(3-etoxi-3-oxopropanoil)acetohidrazido]-3-metilbutanoato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 20 % en hexano) fue de 1,4 g.

15

III-41: Se preparó 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 3-[N'-(3-etoxi-3-oxopropanoil)acetohidrazido]-3-metilbutanoato de etilo (50 mg, 0,16 mmol), metal de Na (6 mg, 0,22 mmol), etanol (1 ml), tolueno (2 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (2 ml). El rendimiento de 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-41**) fue de 12 mg.

20

Intermedio **III-42**. 1-Acetoamino-6-metilpiperidin-2,4-diona

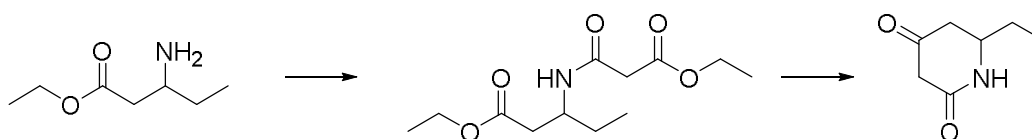


III-42

Se preparó 1-acetoamino-6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-42**) de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-41**). Se usó but-2-enoato de etilo como material de partida.

25

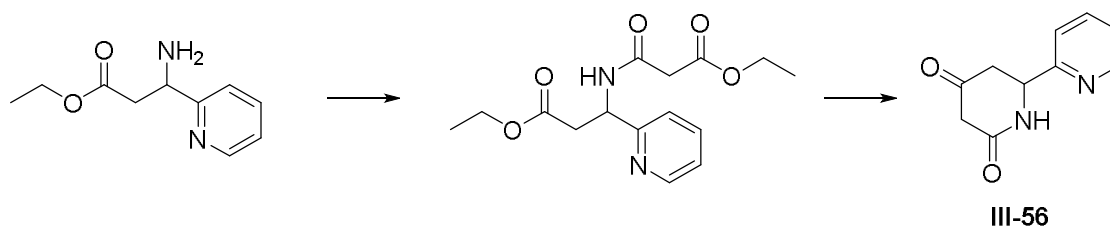
Intermedio **III-53**. 6-Etilpiperidin-2,4-diona



III-53

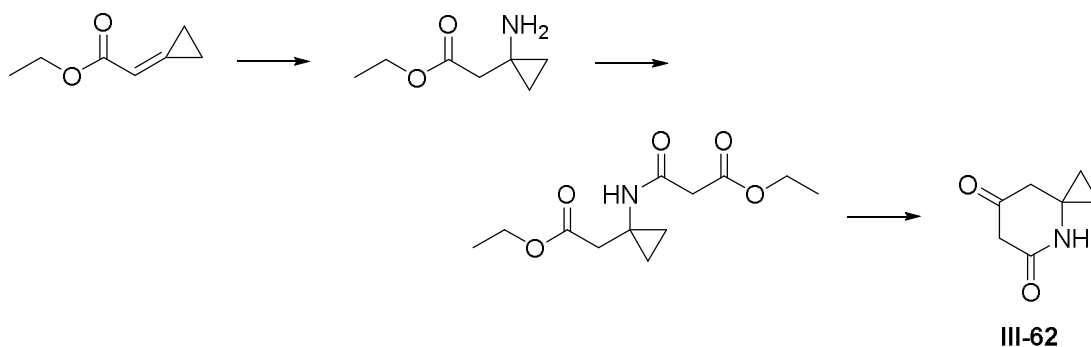
Se preparó 6-etilpiperidin-2,4-diona (**III-53**) de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**). Se usó pent-2-enoato de etilo como material de partida.

Intermedio **III-56**. 6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona



Se preparó 6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona (**III-56**) de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**). Se usó 3-(piridin-2-il)prop-2-enoato de etilo como material de partida.

Intermedio III-62. 4-Azaespiro[2.5]octan-5,7-diona



5

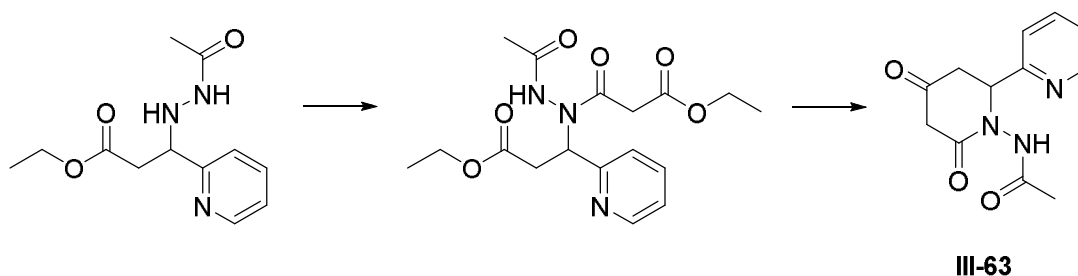
Se disolvió 1-etoxi-1-[(trimetilsilil)oxi]-ciclopropano (1,7 g, 9,75 mmol) en metanol (43 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en benceno (16 ml). Se añadió ácido benzoico (0,24 g, 1,95 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo suavemente mientras se añadía 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (3,06 g, 8,78 mmol) en benceno (16 ml), y el reflujo continuó durante 2 horas después de completarse la adición. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El rendimiento de 2-ciclopropilidenacetato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, diclorometano al 30 % en hexano) fue de 1,2 g.

10

Se preparó 4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona (**III-62**) de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para el intermedio 2-(oxan-4-iliden)acetato de etilo en la síntesis de 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 2-ciclopropilidenacetato de etilo como material de partida.

15

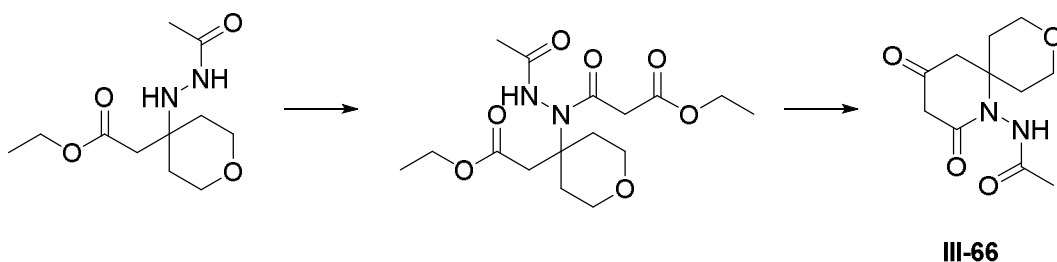
Intermedio III-63. 1-Acetamino-6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona



Se preparó 1-acetamino-6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona (**III-63**) de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-41**). Se usó 3-(piridin-2-il)prop-2-enoato de etilo como material de partida.

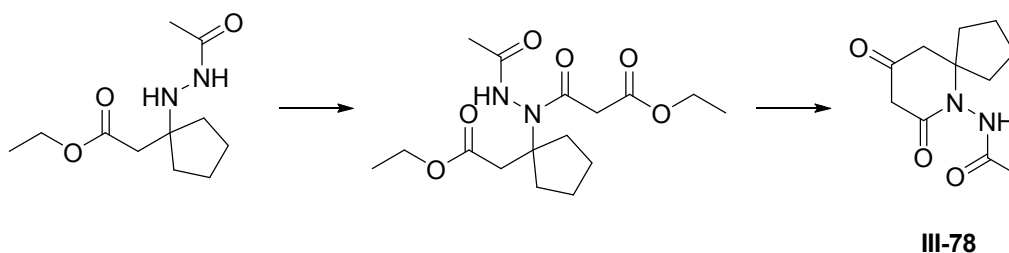
20

Intermedio III-66. N-{2,4-dioxo-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-1-il}acetamida



Se preparó N-{2,4-dioxo-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-1-il}acetamida (**III-66**) de acuerdo con el mismo procedimiento descrito para 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-41**). Se usó 2-(oxan-4-iliden)acetato de etilo como material de partida.

5 Intermedio III-78. 1-acetamino-6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona

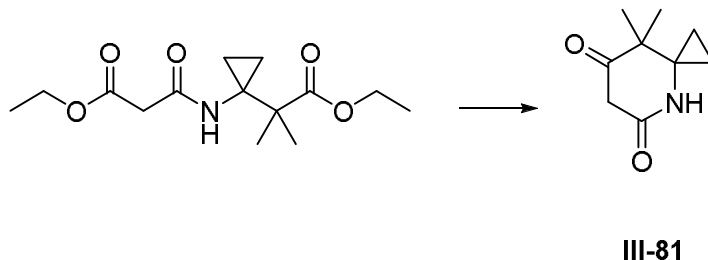


Se calentaron 2-[ciclopentiliden]acetato de etilo (500 mg, 3,25 mmol) y acetohidrazina (360 mg, 4,87 mmol) a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas en un reactor de microondas. Después de enfriarse hasta TA, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, metanol al 3 % en diclorometano). El rendimiento fue de 120 mg.

Se preparó 3-{N'-[1-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclopentil]acetohidrazido}-3-oxopropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó 2-(1-acetohidrazidociclopentil)acetato de etilo (120 mg, 0,53 mmol), malonilcloruro de etilo (0,13 ml, 1,05 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) y diclorometano (10 ml). El rendimiento de 3-{N'-[1-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclopentil]acetohidrazido}-3-oxopropanoato de etilo después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, metanol al 2 % en diclorometano) fue de 120 mg.

III-78: Se preparó 1-acetamino-6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 3-{N'-[1-(2-etoxi-2-oxoetil)ciclopentil]acetohidrazido}-3-oxopropanoato de etilo (120 mg, 0,35 mmol), NaOEt (36 mg, 0,53 mmol), etanol (0,5 ml), tolueno (6 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (6 ml). El rendimiento de 1-acetamino-6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona (**III-78**) fue de 55 mg.

Intermedio III-81. 8,8-Dimetil-4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona

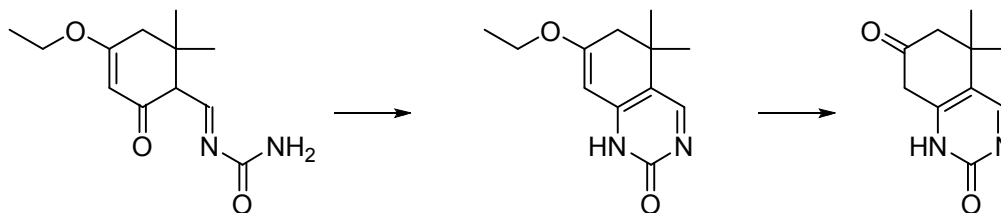


Se preparó 2-(1-aminociclopropil)-2-metilpropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito por Bertus y *col.* en Sinlett 2003(2), 265-267. Se usó 2-ciano-2,2-dimetilacetato de etilo (preparación descrita en la síntesis de **III-18**) como material de partida.

Se preparó 2-[[1-(1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)ciclopropil]carbamoil]acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-[[4-(2-etoxi-2-oxoetil)oxan-4-il]carbamoil]acetato de etilo. Se usó 2-(1-aminociclopropil)-2-metilpropanoato de etilo (0,7 g, 4,09 mmol), malonilcloruro de etilo (0,8 ml, 6,14 mmol), trietilamina (1,7 ml, 12,28 mmol) y diclorometano (10 ml). El rendimiento de 2-[[1-(1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)ciclopropil]carbamoil]acetato de etilo fue de 0,25 g.

III-81. Se preparó 8,8-dimetil-4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona de acuerdo con el procedimiento descrito para 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**). Se usó 2-[[1-(1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)ciclopropil]carbamoil]acetato de etilo (0,25 g, 0,88 mmol), NaOEt (90 mg, 1,31 mmol), etanol (0,5 ml), tolueno (5 ml) y acetonitrilo que contenía 1 % de agua (5 ml). El rendimiento de 8,8-dimetil-4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona (**III-81**) fue de 0,1 g.

Intermedio III-95. [(4-etoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)metiliden]urea



III-95

Se añadió lentamente $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ (0,56 ml, 4,48 mmol) a una mezcla agitada de 4-etoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por Alexander y *col.* en la solicitud internacional PCT 2009071890, 11 de junio de 2009; 0,8 g, 4,08 mmol) y urea (0,49 g, 8,16 mmol) en DMF seca (4 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 18 horas. Después de enfriarse hasta TA, se añadió agua. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con agua y n-pentano, y se secaron a presión reducida. El rendimiento de [(4-etoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)metiliden]urea fue de 0,65 g.

Se añadió [(4-etoxi-6,6-dimetil-2-oxociclohex-3-en-1-il)metiliden]urea (0,65 g, 2,13 mmol) a una solución de NaOH (0,19 g, 8,19 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriarse hasta TA, el pH se ajustó a 2 con HCl concentrado. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con agua y n-pentano, y se secaron a presión reducida. El rendimiento de 7-etoxi-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetrahydroquinazolin-2-ona fue de 0,48 g.

III-95. Se mezcló 7-etoxi-5,5-dimetil-1,2,5,6-tetrahydroquinazolin-2-ona (0,2 g, 0,90 mmol) con HCl 6M acuoso (4 ml) y etanol (2 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El rendimiento de 5,5-dimetil-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinazolin-2,7-diona fue de 0,15 g.

Síntesis de compuestos de ariltiazina

Compuesto 1. 7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (0,403 g, 1,06 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (0,302 g, 2,1 mmol) en etanol (25 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (5 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con diclorometano al 5 % en pentano y se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 0,24 g.

Compuesto 2. 3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,45 g, 1,08 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (0,457 g, 3,24 mmol) en etanol (25 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (5 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió hasta la cantidad mínima de cloroformo/metanol. Se añadió n-hexano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,5 g.

Compuesto 3. 7-cloro-8-(dimetilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 5,5'-disulfandiilbis(2-cloro-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina) (**IIb-3**) (0,213 g, 0,53 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (0,150 g, 1,06 mmol) en etanol (10 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (5 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con diclorometano al 5 % en pentano y se secó a presión reducida. El rendimiento fue de 53 mg.

Compuesto 4. 8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (0,131 g, 0,42 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (0,150 g, 1,06 mmol) en etanol (15 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se

concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, 1,5-2 % de metanol en hexano) fue de 15 mg.

Compuesto 9. 9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[5,6][1,4]tiazino[2,3-c]azepin-1(6H)-ona

5 Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (0,048 g, 0,155 mmol) y azepan-2,4-diona (**III-9**) (0,040 g, 0,314 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de pentano y diclorometano. Los sólidos se recolectaron y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 17 mg.

Compuesto 10. 9-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[5,6][1,4]tiazino[2,3-c]azepin-1(6H)-ona

10 Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,081 g, 0,196 mmol) y azepan-2,4-diona (**III-9**) (0,050 g, 0,393 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (0,1 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la TLC preparativa (metanol al 5 % en diclorometano) fue de 18 mg.

Compuesto 11. 3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1,4(5H)-diona

Se mezcló 3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (**2**) (25 mg, 0,076 mmol) con tampón fosfato (2,5 ml, pH 7,4) y se agitó a TA durante 24. Se añadió acetónitrilo (2,5 ml) y se siguió agitando a 40 °C durante 72 horas. La mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la TLC preparativa (metanol al 5 % en diclorometano) fue de 10 mg.

Compuesto 12. 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-aminobenceno-1-tiol (0,15 g, 1,198 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (0,169 g, 1,198 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano y pentano. El rendimiento fue de 0,25 g.

Compuesto 13. 3,3-dietil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

25 Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,05 g, 0,12 mmol) y 6,6-dietilpiperidin-2,4-diona (**III-13**) (0,04 g, 0,24 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, acetato de etilo al 40 % en hexano) fue de 50 mg.

Compuesto 14. 8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopentan]-1(5H)-ona

35 Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,128 g, 0,30 mmol) y 6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona (**III-14**) (0,100 g, 0,60 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de mezcla de diclorometano y metanol (9:1). Se añadió n-pentano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,14 g.

Compuesto 15. 8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona

40 Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,128 g, 0,30 mmol) y 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**) (0,109 g, 0,60 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de mezcla de diclorometano y metanol (9:1). Se añadió n-pentano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,15 g.

Compuesto 16. 2-etil-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

50 Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,05 g, 0,12 mmol) y etil-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-16**) (0,04 g, 0,24 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, 40 % acetato de etilo en hexano) fue de 25 mg.

Compuesto 17. 2-etil-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-

piran]-1(5H)-ona

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,15 g, 0,36 mmol) y 1-etil-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-17**) (0,15 g, 0,72 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de mezcla de diclorometano y metanol (9:1). Se añadió n-pentano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 75 mg.

Compuesto 18. 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,1 g, 0,24 mmol) y 5,5-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-18**) (0,068 g, 0,48 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de mezcla de diclorometano y metanol (9:1). Se añadió n-pentano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 40 mg.

Compuesto 19. 2-etil-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,04 g, 0,096 mmol) y 1-etil-5,5-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-17**) (0,032 g, 0,192 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó usando una mezcla de diclorometano en n-pentano. Los cristales se recolectaron y se lavaron con n-pentano. El rendimiento fue de 30 mg.

Compuesto 29. 2,3,3-trietil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,015 g, 0,036 mmol) y 1,6,6-trietilpiperidin-2,4-diona (**III-29**) (0,014 g, 0,072 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó usando una mezcla de diclorometano en n-pentano. Los cristales se recolectaron y se lavaron con n-pentano. El rendimiento fue de 5 mg.

Compuesto 30. 10-óxido de 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Se mezcló 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (**18**) (20 mg, 0,061 mmol) con tampón fosfato (2,5 ml, pH 7,4) y acetonitrilo (2,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 96 horas. La mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la TLC preparativa fue de 1,1 mg.

Compuesto 31. 3-fenil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,1 g, 0,24 mmol) y 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**) (0,09 g, 0,48 mmol) en etanol (10 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió hasta la cantidad mínima de cloroformo/metanol. Se añadió n-hexano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,13 g.

Compuesto 32. 3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,15 g, 0,36 mmol) y 6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-32**) (0,09 g, 0,72 mmol) en etanol (10 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió hasta la cantidad mínima de cloroformo/metanol. Se añadió n-hexano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,2 g.

Compuesto 33. 3-bromo-8,8-dimetil-8,9-dihidro-7H-pirazino[2,3-b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-6(10H)-ona

Una solución de 3-amino-6-bromopirazin-2-tiol (**IIb-33**) (0,1 g, 0,49 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (0,069 g, 0,49 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se agitó en autoclave a 130 °C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, 30 % acetato de etilo en hexano) fue de 12 mg.

Compuesto 34. 3-metil-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Se añadió carbón activado (15 mg) a la solución de Compuesto 32 (30 mg, 0,09 mmol) en ácido acético (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 120 °C en atmósfera de oxígeno durante 30 minutos. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. Se añadió agua, y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento después de HPLC preparativa fue de 3,5 mg.

Compuesto 35. 3-fenil-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

El Compuesto 35 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento usado para la preparación del Compuesto 34. Se usó el Compuesto 31 (30 mg, 0,08 mmol) como material de partida. El rendimiento después de HPLC preparativa fue de 2,0 mg.

Compuesto 36. 3-metoxi-8,8-dimetil-8,9-dihidro-7H-pirazino[2,3-b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-6(10H)-ona

Una solución de 3-amino-6-metoxipirazin-2-tiol (**IIb-36**) (50 mg, 0,318 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (46 mg, 0,318 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, 3 % metanol en diclorometano) y la recristalización a partir de la mezcla de metanol/ tetrahidrofurano/ n-pentano fue de 7 mg.

Compuesto 37. 8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (0,1 g, 0,32 mmol) y 6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-32**) (83 mg, 0,64 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió hasta la cantidad mínima de cloroformo/metanol. Se añadió n-hexano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-hexano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,12 g.

Compuesto 38. 7-cloro-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (0,1 g, 0,26 mmol) y 6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-32**) (68 mg, 0,53 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió hasta la cantidad mínima de cloroformo/metanol. Se añadió n-hexano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-hexano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,105 g.

Compuesto 39. 8-metoxi-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (0,1 g, 0,32 mmol) y 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**) (0,12 g, 0,64 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió hasta la cantidad mínima de cloroformo/metanol. Se añadió n-hexano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-hexano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,14 g.

Compuesto 40. 7-cloro-8-metoxi-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (0,1 g, 0,26 mmol) y 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**) (0,1 g, 0,53 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió hasta la cantidad mínima de cloroformo/metanol. Se añadió n-hexano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-hexano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,104 g.

Compuesto 41. N-(3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida

Una solución de 2-[(2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil)disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (10 mg, 0,024 mmol) y 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-41**) (10 mg, 0,048 mmol) en etanol (0,5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (1 gota) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de la mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 8 mg.

Compuesto 42. N-(3-metil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-

ii)acetamida

5 Una solución de 2-[(2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil)disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (40 mg, 0,096 mmol) y 1-acetoamino-6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-42**) (35 mg, 0,192 mmol) en etanol (1 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (metanol al 5 % en diclorometano) fue de 4 mg.

Compuesto 43. 2-amino-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

10 El Compuesto 41 (20 mg, 0,052 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl concentrado (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 15 mg.

Compuesto 44. 2-amino-3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

15 El Compuesto 42 (10 mg, 0,027 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl concentrado (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 4 mg.

Compuesto 45. 2-amino-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

20 El Compuesto 52 (10 mg, 0,030 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió HCl concentrado (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 5 mg.

Compuesto 46. N-(8-metoxi-3-metil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida

25 Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (100 mg, 0,325 mmol) y 1-acetoamino-6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-42**) (119 mg, 0,65 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de la mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 30 mg.

Compuesto 47. 2-amino-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

30 El Compuesto 46 (18 mg, 0,056 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl concentrado (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 7 mg.

Compuesto 48. N-(7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida

35 Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (100 mg, 0,27 mmol) y 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-41**) (105 mg, 0,54 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de la mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 60 mg.

Compuesto 49. 2-amino-7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

40 El Compuesto 48 (30 mg, 0,082 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió HCl concentrado (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 18 mg.

Compuesto 50. N-(7-cloro-8-metoxi-3-metil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida

50 Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (100 mg, 0,27 mmol) y 1-acetoamino-6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-42**) (98 mg, 0,54 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la

mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de la mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 30 mg.

Compuesto 51. 2-amino-7-cloro-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

5 El Compuesto 50 (15 mg, 0,044 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl concentrado (0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 12 mg.

10 **Compuesto 52. N-(8-metoxi-3,3-dimetil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida**

15 Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (90 mg, 0,29 mmol) y 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-41**) (115 mg, 0,58 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de la mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 60 mg.

Compuesto 53. 3-etil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

20 Una solución de 2-[(2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil)disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (50 mg, 0,12 mmol) y 6-etilpiperidin-2,4-diona (**III-53**) (34 mg, 0,24 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 25 mg.

Compuesto 54. 7-cloro-3-etil-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

25 Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (30 mg, 0,08 mmol) y 6-etilpiperidin-2,4-diona (**III-53**) (23 mg, 0,16 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, metanol al 2 % en diclorometano) fue de 4 mg.

30 **Compuesto 55. 3-etil-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona**

Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (30 mg, 0,097 mmol) y 6-etilpiperidin-2,4-diona (**III-53**) (27 mg, 0,194 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa fue de 1,5 mg.

35 **Compuesto 56. 7-cloro-8-metoxi-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona**

40 Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (40 mg, 0,106 mmol) y 6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona (**III-56**) (40 mg, 0,212 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 30 mg.

Compuesto 57. 3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

45 Una solución de 2-[(2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil)disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (0,1 g, 0,24 mmol) y 6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona (**III-56**) (0,09 g, 0,48 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 0,13 g.

Compuesto 58. 8-metoxi-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

50 Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (30 mg, 0,097 mmol) y 6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona (**III-56**) (37 mg, 0,194 mmol) en etanol (5 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de

tamaño de malla, metanol al 5 % en diclorometano) fue de 15 mg.

Compuesto 59. 3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

El Compuesto 59 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento usado para la preparación del Compuesto 34. Se usó el Compuesto 57 (30 mg, 0,08 mmol) como material de partida. El rendimiento después de HPLC preparativa fue de 3,0 mg.

Compuesto 60. 2-(dimetilamino)-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Se añadió yoduro de metilo (37 mg, 0,26 mmol) a la mezcla del Compuesto 43 (30 mg, 0,087 mmol) y K₂CO₃ (2 mg, 0,104 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió salmuera a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (metanol al 2 % en diclorometano) fue de 4 mg.

Compuesto 61. 3,3-dimetil-2-(metilamino)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Se añadió yoduro de metilo (37 mg, 0,26 mmol) a la mezcla del Compuesto 43 (30 mg, 0,087 mmol) y K₂CO₃ (2 mg, 0,104 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió salmuera a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (metanol al 2 % en diclorometano) fue de 6 mg.

Compuesto 62. 8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (30 mg, 0,072 mmol) y 4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona (**III-62**) (30 mg, 0,216 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de la cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100-200 de tamaño de malla, metanol al 2 % en diclorometano) fue de 4 mg.

Compuesto 63. N-(1-oxo-3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (20 mg, 0,048 mmol) y 1-acetamino-6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona (**III-63**) (24 mg, 0,096 mmol) en etanol (1 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (metanol al 10 % en diclorometano) fue de 10 mg.

Compuesto 64. 2-amino-3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

El Compuesto 63 (14 mg, 0,032 mmol) se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió HCl concentrado (0,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 3 mg.

Compuesto 65. N-(7-cloro-8-metoxi-1-oxo-3-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida

Una solución de 2-[[2-amino-4-cloro-5-metoxifenil]disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (80 mg, 0,213 mmol) y 1-acetamino-6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona (**III-63**) (105 mg, 0,425 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 9 mg.

Compuesto 66. N-(1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida

Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (100 mg, 0,24 mmol) y N-{2,4-dioxo-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-1-il}acetamida (**III-66**) (115 mg, 0,48 mmol) en etanol (4 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 80 mg.

Compuesto 67. 2-amino-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona

5 El Compuesto 66 (50 mg, 0,117 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió HCl concentrado (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 30 mg.

Compuesto 68. N-(7-cloro-8-metoxi-1-oxo-1,2',3',5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida

10 Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (200 mg, 0,53 mmol) y N-{2,4-dioxo-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-1-il}acetamida (**III-66**) (255 mg, 1,06 mmol) en etanol (8 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 220 mg.

Compuesto 69. N-(8-metoxi-1-oxo-1,2',3',5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida

15 Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (200 mg, 0,65 mmol) y N-{2,4-dioxo-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-1-il}acetamida (**III-66**) (312 mg, 1,30 mmol) en etanol (8 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 270 mg.

Compuesto 70. N-(8-metoxi-1-oxo-3-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida

25 Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (80 mg, 0,26 mmol) y 1-acetamino-6-(piridin-2-il)piperidin-2,4-diona (**III-63**) (128 mg, 0,52 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 10 mg.

Compuesto 71. 2-amino-7-cloro-8-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona

35 El Compuesto 68 (170 mg, 0,416 mmol) se disolvió en metanol (8 ml). Se añadió HCl concentrado (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (MeOH al 8 % en DCM) fue de 10 mg.

Compuesto 72. 2-amino-8-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona

40 El Compuesto 69 (220 mg, 0,587 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió HCl concentrado (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Los sólidos se lavaron con una mezcla de diclorometano:n-pentano. El rendimiento después del secado fue de 50 mg.

Compuesto 73. 7-cloro-8-metoxi-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona

45 Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (75 mg, 0,20 mmol) y 4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona (**III-62**) (555 mg, 0,40 mmol) en etanol (4 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 4 mg.

Compuesto 74. 8-metoxi-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona

50 Una solución de 2-[(2-amino-5-metoxifenil)disulfanil]-4-metoxianilina (**IIb-4**) (75 mg, 0,24 mmol) y 4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona (**III-62**) (68 mg, 0,48 mmol) en etanol (4 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-

pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 5 mg.

Compuesto 75. 3,3-dimetil-2-(metil(prop-2-in-1-il)amino)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

5 Se añadió bromuro de propargilo (10 mg, 0,08 mmol) a una mezcla agitada del compuesto 61 (15 mg, 0,04 mmol) y K₂CO₃ (7 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (acetato de etilo al 30 % en hexano) fue de 2,5 mg.

10 **Compuesto 76. 2-(dimetilamino)-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona**

15 Se añadió yoduro de metilo (44 mg, 0,31 mmol) a la mezcla del Compuesto 67 (40 mg, 0,103 mmol) y K₂CO₃ (21 mg, 0,155 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. Se añadió salmuera a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (acetato de etilo al 30 % en hexano) fue de 1 mg.

Compuesto 77. 2-(metilamino)-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona

20 Se añadió yoduro de metilo (44 mg, 0,31 mmol) a la mezcla del Compuesto 67 (40 mg, 0,103 mmol) y K₂CO₃ (21 mg, 0,155 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. Se añadió salmuera a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (acetato de etilo al 30 % en hexano) fue de 3 mg.

25 **Compuesto 78. N-(1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,5-dihidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopentan]-2-il)acetamida**

30 Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (50 mg, 0,12 mmol) y 1-acetamino-6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona (**III-78**) (54 mg, 0,24 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (metanol al 5 % en diclorometano) fue de 3 mg.

Compuesto 79. 7-cloro-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

35 Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina (**IIb-79**) (100 mg, 0,207 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (58 mg, 0,413 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 60 mg.

Compuesto 80. 7-cloro-3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

40 Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina (**IIb-79**) (100 mg, 0,207 mmol) y 6-metilpiperidin-2,4-diona (**III-32**) (52 mg, 0,413 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 45 mg.

Compuesto 81. 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona

50 Una solución de 2-[[2-amino-5-(trifluorometoxi)fenil]disulfanil]-4-(trifluorometoxi)anilina (**IIb-2**) (50 mg, 0,12 mmol) y 8,8-dimetil-4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona (**III-81**) (40 mg, 0,24 mmol) en etanol (3 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (acetato de etilo al 30 % en hexano) fue de 7 mg.

Compuesto 83. 7-cloro-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina (**IIb-79**) (50 mg, 0,10 mmol) y 8,8-dimetil-4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona (**III-81**) (35 mg, 0,20 mmol) en etanol (3 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (acetato de etilo al 30 % en hexano) fue de 4,5 mg.

Compuesto 85. 10-óxido de 7-cloro-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-metoxianilina (**IIb-1**) (20 mg, 0,13 mmol) y 8,8-dimetil-4-azaespiro[2.5]octan-5,7-diona (**III-81**) (45 mg, 0,26 mmol) en etanol (1 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (acetato de etilo al 30 % en hexano) fue de 3 mg.

Compuesto 86. 7-cloro-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclohexan]-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina (**IIb-79**) (50 mg, 0,103 mmol) y 6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona (**III-14**) (35 mg, 0,207 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 7 mg.

Compuesto 87. 7-cloro-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina (**IIb-79**) (50 mg, 0,103 mmol) y 9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (**III-15**) (35 mg, 0,207 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 30 mg.

Compuesto 88. 7-cloro-3-fenil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina (**IIb-79**) (50 mg, 0,103 mmol) y 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**) (39 mg, 0,207 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (2 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 28 mg.

Compuesto 89. N-(7-cloro-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina (**IIb-79**) (100 mg, 0,207 mmol) y N-{2,4-dioxo-9-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-1-il}acetamida (**III-66**) (99 mg, 0,413 mmol) en etanol (4 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 25 mg.

Compuesto 90. N-(7-cloro-3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida

Una solución de 2-[(2-amino-4-cloro-5-trifluorometoxifenil)disulfanil]-5-cloro-4-trifluorometoxianilina (**IIb-79**) (100 mg, 0,207 mmol) y 1-acetoamino-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-41**) (82 mg, 0,413 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de diclorometano:n-pentano. Los sólidos se recolectaron, se lavaron con n-pentano y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. El rendimiento fue de 30 mg.

Compuesto 91. 2-cloro-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona

Una solución de 5-amino-2-cloropirimidin-4-tiol (**IIb-91**) (50 mg, 0,31 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (44 mg, 0,31 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo

durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (2 % de metanol en diclorometano) y el lavado de los sólidos con n-pentano fue de 4 mg.

Compuesto 92. 2-cloro-4-metoxi-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona

5 Una solución de 5-amino-2-cloro-6-metoxipirimidin-4-tiol en bruto (**IIb-92**) (50 mg, 0,26 mmol) y 6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (**III-1**) (37 mg, 0,26 mmol) en etanol (3 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (3 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (2 % de metanol en diclorometano) y el lavado de los sólidos con n-pentano fue de 7 mg.

10 **Compuesto 93. 2-((3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)amino)acetonitrilo**

15 Se añadió K_2CO_3 (40 mg, 0,29 mmol) a una solución agitada del Compuesto 43 (100 mg, 0,29 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió bromoacetonitrilo (70 mg, 0,58 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en n-hexano), seguida por el lavado con n-pentano, fue de 11 mg.

Compuesto 94. 2-((1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)amino)acetonitrilo

20 Se añadió K_2CO_3 (7 mg, 0,052 mmol) a una solución agitada del Compuesto 67 (20 mg, 0,052 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió bromoacetonitrilo (12 mg, 0,103 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (acetato de etilo al 50 % en n-hexano), seguida por el lavado con n-pentano, fue de 3 mg.

25 **Compuesto 98. 4'-metoxi-2'-(metiltio)-5'H,6'H-spiro[ciclopentan-1,7'-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin]-9'(8'H)-ona**

30 Una solución de 5-amino-2-cloro-6-metoxipirimidin-4-tiol en bruto (**IIb-92**) (114 mg, 0,60 mmol) y 6-azaespiro[4.5]decan-7,9-diona (**III-14**) (50 mg, 0,30 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (se aisló una mancha visualmente naranja) y el lavado de los sólidos con n-pentano fue de 10 mg.

Compuesto 99. 4-metoxi-2-(metiltio)-7-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona

35 Una solución de 5-amino-2-cloro-6-metoxipirimidin-4-tiol en bruto (**IIb-92**) (101 mg, 0,53 mmol) y 6-fenilpiperidin-2,4-diona (**III-31**) (50 mg, 0,265 mmol) en etanol (2 ml) que contenía una cantidad catalítica de trietilamina (4 gotas) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El rendimiento después de TLC preparativa (se aisló una mancha visualmente naranja) y el lavado de los sólidos con n-pentano fue de 8 mg.

EXPERIMENTOS

40 Los compuestos de la presente invención limitan el daño causado por los hidroperóxidos lipídicos, actúan como citoprotectores en diversos modelos de muerte celular *in vitro*, suprimen la producción de mediadores inflamatorios y proporcionan protección contra neurotoxinas *in vivo*. Dichas propiedades se demuestran con los experimentos farmacológicos que se describen a continuación.

Experimento 1. Determinación de la eficacia contra la citotoxicidad del hidroperóxido del ácido linoleico (LOOH)

45 Los compuestos fueron evaluados en cuanto a su potencia para limitar la muerte celular inducida por LOOH en células PC12 indiferenciadas de acuerdo con el procedimiento de Sasaki *et al.* 2003 con leves modificaciones. Las células PC12 indiferenciadas (ATCC) fueron colocadas en placas de 96 cavidades a una densidad de 10.000 células/cavidad en 100 μ l de medio (medio Eagle modificado de Dulbecco GlutaMAX Gibco, suplementado con suero fetal bovino 5 % y suero de caballo al 5 %). El medio fue reemplazado 48 h después de la colocación en placas con 100 μ l de medio libre de suero que contenía diversas concentraciones de LOOH para establecer primero la respuesta a la dosis para la muerte celular inducida por LOOH. La concentración de LOOH que produjo 70-90 % de citotoxicidad fue seleccionada para evaluar los potenciales efectos citoprotectores de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos primero se disolvieron en DMSO al 100 % a 10 mM y después se diluyeron con medio de cultivo hasta obtener soluciones de trabajo apropiadas. Los compuestos fueron estudiadas en concentraciones de 0, 80 nM,

400 nM, 2000 nM y 10 000 nM. Los compuestos fueron colocados en placas sobre células al mismo tiempo que se agregaba LOOH. Los controles incluyeron células expuestas a medio puro (escalado a una viabilidad del 100 %), LOOH solamente o los compuestos de estudio solos, sin LOOH, para evaluar la potencial citotoxicidad de los compuestos de estudio sobre células PC12. Después de 24-h de incubación, se realizó un ensayo de viabilidad de resazurina.

La resazurina es una tintura que produce resorufina altamente fluorescente cuando es reducida por oxidorreductasas dentro de células viables. La medición de la fluorescencia de resazurina por lo tanto es un indicador de la viabilidad de la célula. Después de la exposición a LOOH, el medio se retiró y se reemplazó con 100 µl de resazurina precalentada 10 µM (Sigma). La solución de trabajo de resazurina se preparó a partir de 50 mM de resazurina en solución madre de sal abuferada de Hank. Las placas se incubaron durante 2 h a 37 °C, CO₂ al 5 %. La fluorescencia de resorufina se midió a 530 nm / 590 nm (excitación/emisión) usando un lector Victor 1420 multilabel. Los datos se guardaron en formato Excel. La fluorescencia del blanco (sin células) se sustrajo de todos los valores. Las cavidades de control que contenían células que no fueron expuestas a LOOH fueron normalizadas al 100 %. Los datos se presentaron como porcentaje de células viables en función de la concentración de compuesto (en presencia o ausencia de LOOH). Los compuestos de ensayo fueron evaluados en 6 cavidades paralelas en cada concentración.

Se usó la prueba T de Student para determinar si la diferencia entre los medios para los dos grupos de medición (grupo de tratamiento a una concentración seleccionada versus células tratadas con vehículo) era estadísticamente significativa.

Los resultados se presentan en la Figura 1. Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención son capaces de limitar la citotoxicidad inducida por LOOH. Los datos también muestran que los compuestos de la presente invención no son citotóxicos para las células PC12 cuando se incuban en células PC12 sin LOOH.

Experimento 2. Determinación de la eficacia contra la citotoxicidad de la combinación paraquat/nitroprusiato de sodio

Se sabe que las especies de oxígeno reactivo (ROS) y las especies de nitrógeno reactivo (RNS) inducen la formación de hidroperóxidos lipídicos. Por lo tanto, las células PC12 se expusieron a un ataque combinado con ROS/RNS a fin de generar un sistema modelo para estudiar la eficacia de compuestos capaces de limitar la citotoxicidad de hidroperóxidos lipídicos. Se usaron procedimientos de cultivo celular similares a los del Experimento 1, excepto que se usó una combinación de donante superóxido (paraquat, PQ, Aldrich) y nitroprusiato de sodio liberador de óxido nítrico (SNP, Sigma) como toxina. Se mezclaron paraquat y SNP (ambos a una concentración final de 100 µM) y se colocaron en placas sobre células PC12 al mismo tiempo que los compuestos de estudio. Se realizó el ensayo de viabilidad de resazurina 24 h después, como se describió antes.

Los resultados se presentan en la Figura 2. Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son capaces de inhibir la muerte celular inducida por estrés oxidativo-nitrosativo, y los compuestos de la presente invención no son citotóxicos sobre células PC12 cuando se incuban sobre células PC12 sin toxinas.

Experimento 3. Determinación de los efectos inhibitorios contra la liberación de óxido nítrico inducida por lipopolisacáridos en células BV2

Las células gliales activadas coexisten con neuronas degenerantes en virtualmente todas las enfermedades neurodegenerativas. El lipopolisacárido bacteriano (LPS) es un estimulante ampliamente usado de células gliales que conduce al desequilibrio redox y a la liberación de mediadores proinflamatorios. Los compuestos de la presente invención fueron estudiados en cuanto a su potencia para suprimir la producción y/o secreción de óxido nítrico (NO) proinflamatorio en la línea celular microglial BV2.

La línea celular microglial murina BV2 se cultivó en medio RPMI-1640 que contenía FBS 10 % termoinactivado suplementado con L-glutamina a 4 mM de concentración final y 5 µg/ml de gentamicina a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ 5 %. Las células BV2 cultivadas después se estimularon con 50 ng/ml de LPS (Sigma) durante 24 h en ausencia o presencia de diversas concentraciones (2,5 µM, 5 µM, 10 µM y 20 µM) de los compuestos de ensayo. La liberación de NO se analizó como nitrito, que es el producto de descomposición primario estable y no volátil de NO mediante el sistema de reactivo de Griess (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se observó que la viabilidad de las células BV2, evaluadas mediante el ensayo de resazurina como se describe en el Experimento 1, en presencia de mayores concentraciones de los compuestos de estudio no resultaba modificada. La liberación de NO desde células BV2 expuestas a LPS sólo se normalizó al 100 %.

Los resultados se presentan en la Figura 3. Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención son capaces de suprimir la producción y/o secreción de NO en células microgliales.

Experimento 4. Determinación de los efectos neuroprotectores en *C. elegans*

Los efectos protectores de los compuestos de la presente invención sobre la neurotoxicidad de 1-metil-4-fenil-piridinio (MPP⁺) se evaluaron usando *C. elegans* que expresa selectivamente la proteína fluorescente verde (GFP)

en neuronas dopaminérgicas (DA). Es sabido que MPP+, que es el metabolito activo de la neurotoxina MPTP, interfiere con la fosforilación oxidativa en la mitocondria, lo cual causa mayor peroxidación lipídica y finalmente la muerte celular.

5 La cepa integrada transgénica de *C. elegans* Is11-7 [Pdat-1:GFP] que expresaba GFP en su genoma bajo el control del gen transportador de dopamina 1 se cultivó y se mantuvo de acuerdo con el protocolo estándar. La cepa se descongeló desde el vial de freezer y se colocó sobre medio de crecimiento de nemátodos (NGM) recién preparado que fue rociado con *Escherichia coli* (*E. coli*) cepa OP50 como fuente de alimento y se dejó reproducir durante varios días. La forma hermafrodita de esta cepa de *C. elegans* tiene ocho neuronas DA, seis ubicadas en la cabeza y dos en la cola.

10 Antes del experimento, el cultivo se sincronizó. Las placas de NGM que contenían una capa de *E. coli* OP50 se inocularon con 4-5 gotas de gusanos L1 de los experimentos de la semana anterior y se incubaron a 15 °C durante 4 días. El crecimiento de cepas de nemátodos se siguió diariamente con un estereomicroscopio (Nikon SMZ645). Los gusanos adultos portadores de huevos fueron blanqueados, y los huevos se usaron para el experimento y también para el mantenimiento de la cepa. Los huevos para el experimento se cultivaron en medio líquido a 20 °C en una
15 agitadora giratoria a 350 rpm durante 14 h para desarrollar hasta estadio L1. Los huevos usados para mantenimiento se almacenaron a 15 °C en una incubadora durante hasta 2 semanas.

Para un ensayo, una suspensión de gusanos L1 y una cantidad definida de *E. coli* cepa OP50 en NGM se distribuyó en placas de 96 cavidades. Una suspensión de 40 µl contenía un promedio de 40 animales por cavidad. Primero, se estableció una respuesta a la dosis para concentraciones ascendentes de MPP+ (Sigma). Se añadió a las placas
20 MPP+ con una concentración entre 0 y 2 mM (en agua filtrada estéril hasta un volumen total de 50 µl/cavidad) y se incubó a 20 °C durante 48 h en una cámara de humedad, y después se analizó. A continuación, se añadió a las placas una concentración seleccionada de MPP+ (0,75 mM) en presencia o ausencia de los compuestos de estudio y se incubó a 20 °C durante 48 h en una cámara de humedad en una agitadora giratoria. Los compuestos se
25 prepararon como soluciones madre en DMSO y después se diluyeron hasta obtener soluciones de trabajo de las concentraciones deseadas, para obtener un volumen final de 50 µl de agua por cavidad. Para evaluar los efectos neuroprotectores de los compuestos, los gusanos fueron anestesiados por adición de azida sódica hasta una concentración de 14 mM. Las placas se estudiaron por imágenes con un BD pathway 855 High-Content Imager (Becton Dickinson Biosciences), con un objetivo de 10x que adquiere 25 campos contiguos por cavidad bajo el control de software Attovision (Becton Dickinson Biosciences). El número de gusanos analizados por grupo de
30 tratamiento fue de aproximadamente 200. Alternativamente, los gusanos fueron montados sobre portaobjetos de vidrio para ser observados bajo objetivo de 20x con un microscopio de fluorescencia convencional (Olympus AX70) adosado a un sistema de imágenes Olympus Soft. En este caso, se analizaron 15 gusanos por grupo de tratamiento, y cada experimento individual se repitió de 3 a 4 veces. La fluorescencia GFP derivada de neuronas DA se analizó con software Attovision o Image Pro Plus (Media Cybernetics). Los datos se normalizaron al promedio de
35 fluorescencia GFP derivada de *C. elegans* tratada con vehículo.

Los resultados se presentan en la Figura 4. Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención preservan neuronas DA en *C. elegans* expuesta a neurotoxina MPP+.

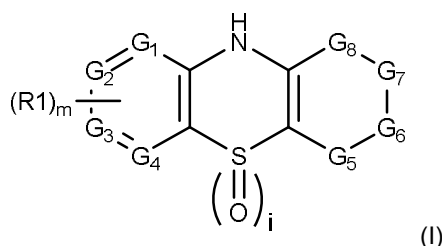
Además de los experimentos antes descritos, las propiedades citoprotectoras de los compuestos de la presente invención se demuestran usando sistemas de modelo *in vitro* en los cuales las reservas de antioxidantes, tales como
40 glutatona, son significativamente reducidas o agotadas por altas dosis de glutamato u otros ataques relevantes de enfermedad, o las toxicidades se estudian en otras líneas celulares o cultivos de células primarias y modelos estándar *in vivo*.

Las propiedades de los compuestos también se estudian en ensayos relevantes *in vitro* e *in vivo* para determinar la estabilidad, permeabilidad, selectividad y especificidad farmacológica, seguridad, tolerabilidad o toxicidad.

45 Resultará evidente para el especialista en la materia que, a medida que avanza la tecnología, el contenido de la invención se podrá implementar de distintas maneras. La invención y sus formas de realización no se limitan a los ejemplos descritos antes, sino que pueden variar dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

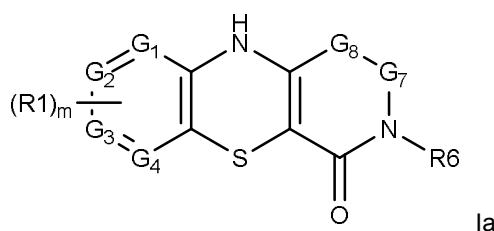


en la que

- 5 (i) G1, G2, G3 y G4 son cada uno C o N, con la condición de que al menos uno de G1, G2, G3 y G4 sea C;
(ii-a) G5 es C=O; y
G6 es N(R6);
(iii) G7 es C(R7)₂; y
10 (iv) G8 es [CH₂]_kC(R8)₂, C(R8)₂CH₂, C(R8)₂C(R8)₂, [CH₂]_n o (C=O);
por lo cual
cada R1 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR',
(per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR' y CON(R')₂; y/o dos R1
adyacentes, junto con los átomos del anillo a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que
opcionalmente comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;
15 cada R5 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR', oxo,
(per)haloalcoxi C₁₋₆, N(R')₂, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆, COOR', CON(R')₂; -[CH₂]_kAr y alquil C₁₋₃-(C=O)-;
cada R6 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆,
alquilenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, OR', N(R'')₂, alquil C₁₋₃-(C=O)-, alquil C₁₋₃-(C=O)-NH-, -[CH₂]_kAr y -[CH₂]_kCy;
20 cada R7 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, (per)haloalquilo C₁₋₆,
OR''-alquilenilo C₁₋₃, N(R')₂-alquilenilo C₁₋₃, (R')₂NCO-alquilenilo C₁₋₃, COOR', -[CH₂]_kAr y -[CH₂]_kCy; o dos R7
unidos al mismo carbono del anillo juntos forman, con dicho carbono del anillo, un anillo carbocíclico o
heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituidos una o dos veces con R5;
cada R8 es independientemente alquilo C₁₋₆ o (per)haloalquilo C₁₋₆; o dos R8, junto con el carbono del anillo al
cual están unidos, forman un anillo alifático o heteroalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o
25 dos veces con R5;
o un R7 y un R8 ubicados en G7 y G8, respectivamente, juntos forman con los carbonos del anillo a los cuales
están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o
dos veces con R5; y el otro R7 y el otro R8 son cada uno H;
cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆; o cuando están unidos a N, cada R' puede ser alternativamente
30 alcoxi C₁₋₃-alquilenilo C₁₋₃, o dos R' pueden formar, junto con el N al cual están unidos, un anillo heterocíclico
saturado de 5 a 6 miembros que opcionalmente comprende otro heteroátomo seleccionado de N, O y S;
cada R'' se selecciona independientemente de un grupo que consiste en R', CN-alquilenilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-
alquilenilo C₁₋₃, alquilenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₃-(C=O)-; o cada R'' forma, junto con un R7 o R8,
respectivamente, un puente alquilenilo C₁₋₃;
35 Ar es fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de N,
en el que fenilo o anillo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R5;
Cy es un anillo carbocíclico o heterocíclico alifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido una o dos veces
con R5;
i es 0, 1 o 2;
40 k es 0 o 1;
m es 0, 1, 2, 3 o 4;
n es 0, 1, 2 o 3;
o N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que i es 0.

45 3. El compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, o 2, que tiene la fórmula (Ia)



en la que G1, G2, G3, G4, R1, m, G7, G8 y R6 son como se definen en la reivindicación 1, 2 o 3, respectivamente.

4. El compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que G1, G2, G3 y G4 son cada uno C.
5. El compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que m es 1 o 2.
6. El compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada R1 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₃, (per)haloalcoxi C₁₋₃ y di(alquil C₁₋₃)amino.
7. El compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que G8 es -(C=O)- o [CH₂]_n, y n es 1 o 2.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:
- 7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (1);
 - 3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (2);
 - 7-cloro-8-(dimetilamino)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (3);
 - 8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (4);
 - 9-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[5,6][1,4]tiazino[2,3-c]azepin-1(6H)-ona (9);
 - 9-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[5,6][1,4]tiazino[2,3-c]azepin-1(6H)-ona (10);
 - 3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b]pirido-[4,3-e][1,4]tiazin-1,4(5H)-diona (11);
 - 3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (12);
 - 3,3-dietil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (13);
 - 8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopentan]-1(5H)-ona (14);
 - 8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona (15);
 - 2-etil-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (16);
 - 2-etil-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona (17);
 - 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (18);
 - 2-etil-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (19);
 - 2,3,3-trietil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido-[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (29);
 - 10-óxido de 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido-[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (30);
 - 3-fenil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (31);
 - 3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (32);
 - 3-bromo-8,8-dimetil-8,9-dihidro-7H-pirazino[2,3-b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-6(10H)-ona (33);
 - 3-metil-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (34);
 - 3-fenil-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (35);
 - 3-metoxi-8,8-dimetil-8,9-dihidro-7H-pirazino[2,3-b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-6(10H)-ona (36);
 - 8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (37);
 - 7-cloro-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (38);
 - 8-metoxi-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (39);
 - 7-cloro-8-metoxi-3-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (40);
 - N-(3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida (41);
 - N-(3-metil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida (42);
 - 2-amino-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (43);
 - 2-amino-3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (44);
 - 2-amino-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (45);
 - N-(8-metoxi-3-metil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida (46);
 - 2-amino-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (47);
 - N-(7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida (48);
 - 2-amino-7-cloro-8-metoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (49);
 - N-(7-cloro-8-metoxi-3-metil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida (50);
 - 2-amino-7-cloro-8-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (51);
 - N-(8-metoxi-3,3-dimetil-1-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida (52);
 - 3-etil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (53);
 - 7-cloro-3-etil-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (54);

- 3-etil-8-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (55);
 7-cloro-8-metoxi-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (56);
 3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (57);
 8-metoxi-3-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (58);
 5 3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (59);
 2-(dimetilamino)-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (60);
 3,3-dimetil-2-(metilamino)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (61);
 8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona (62);
 N-(1-oxo-3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida
 10 (63);
 2-amino-3-(piridin-2-il)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (64);
 N-(7-cloro-8-metoxi-1-oxo-3-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida (65);
 N-(1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-
 il)acetamida (66);
 15 2-amino-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona
 (67);
 N-(7-cloro-8-metoxi-1-oxo-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-
 il)acetamida (68);
 N-(8-metoxi-1-oxo-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-il)acetamida
 20 (69);
 N-(8-metoxi-1-oxo-3-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida (70);
 2-amino-7-cloro-8-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona
 (71);
 2-amino-8-metoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona (72);
 25 7-cloro-8-metoxi-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona (73);
 8-metoxi-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona (74);
 3,3-dimetil-2-(metil(prop-2-in-1-il)amino)-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-
 ona (75);
 2-(dimetilamino)-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-
 30 1(5H)-ona (76);
 2-(metilamino)-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-
 1(5H)-ona (77);
 N-(1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,5-dihidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-2-
 il)acetamida (78);
 35 7-cloro-3,3-dimetil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (79);
 7-cloro-3-metil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (80);
 4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona (81);
 7-cloro-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona (83);
 10-óxido de 7-cloro-4,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-
 40 1(5H)-ona (85);
 7-cloro-8-(trifluorometoxi)-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,1'-ciclopropan]-1(5H)-ona (86);
 7-cloro-8-(trifluorometoxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-1(5H)-ona
 (87);
 7-cloro-3-fenil-8-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-1(5H)-ona (88);
 45 N-(7-cloro-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-
 piran]-2-il)acetamida (89);
 N-(7-cloro-3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)acetamida
 (90);
 2-cloro-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona (91);
 50 2-cloro-4-metoxi-7,7-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona (92);
 2-((3,3-dimetil-1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-2-il)amino)acetonitrile
 (93);
 2-((1-oxo-8-(trifluorometoxi)-1,2',3',5,5',6'-hexahidro-2H,4H-spiro[benzo[b]pirido[4,3-e][1,4]tiazin-3,4'-piran]-2-
 il)amino)acetonitrile (94);
 55 4'-metoxi-2'-(metiltio)-5'H,6'H-spiro[ciclopentane-1,7'-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin]-9'(8'H)-ona (98); y
 4-metoxi-2-(metiltio)-7-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[3,4-b]pirimido[5,4-e][1,4]tiazin-9(6H)-ona (99).

9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con un portador, diluyente y/excipientes farmacéuticamente aceptables.

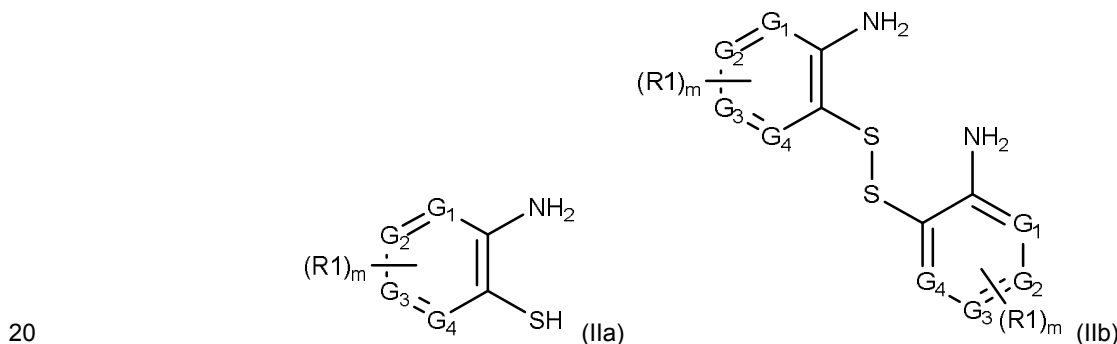
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en combinación con uno o más principios activos adicionales.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como un medicamento.

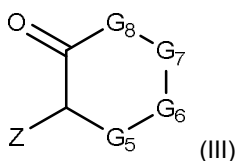
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una afección en la cual se desea la eliminación de los hidroperóxidos lipídicos y/o limitar sus efectos nocivos sobre las

macromoléculas celulares.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado, ya sea agudo o crónico, que involucra la peroxidación lipídica celular aberrante en el sistema nervioso central o en la periferia del cuerpo.
- 5 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona de un grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia, tauopatías, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica, aterosclerosis, cáncer, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico, enfermedad intestinal isquémica, isquemia de extremidades, cirrosis hepática, enfermedades hepáticas no alcohólicas, trastornos metabólicos, esclerosis múltiple, isquemia miocárdica, pérdida de la audición inducida por ruido, enfermedad de Parkinson, degeneración retiniana, enfermedades renales, lesión traumática de cerebro o médula ósea, lesión de tejidos normales asociada con radiación, estenosis inducida por trasplante hepático, lesión hipóxica-isquémica neonatal, resultados cerebrales adversos después de una cirugía por bypass cardíaco y trastornos neurocognitivos asociados con el VIH.
- 10 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que dicho compuesto se administra en forma simultánea, separada o secuencial con otro agente activo.
16. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb)



en las que G1, G2, G3, G4, R1 y m son como se definen en la reivindicación 1; con un compuesto de fórmula (III)

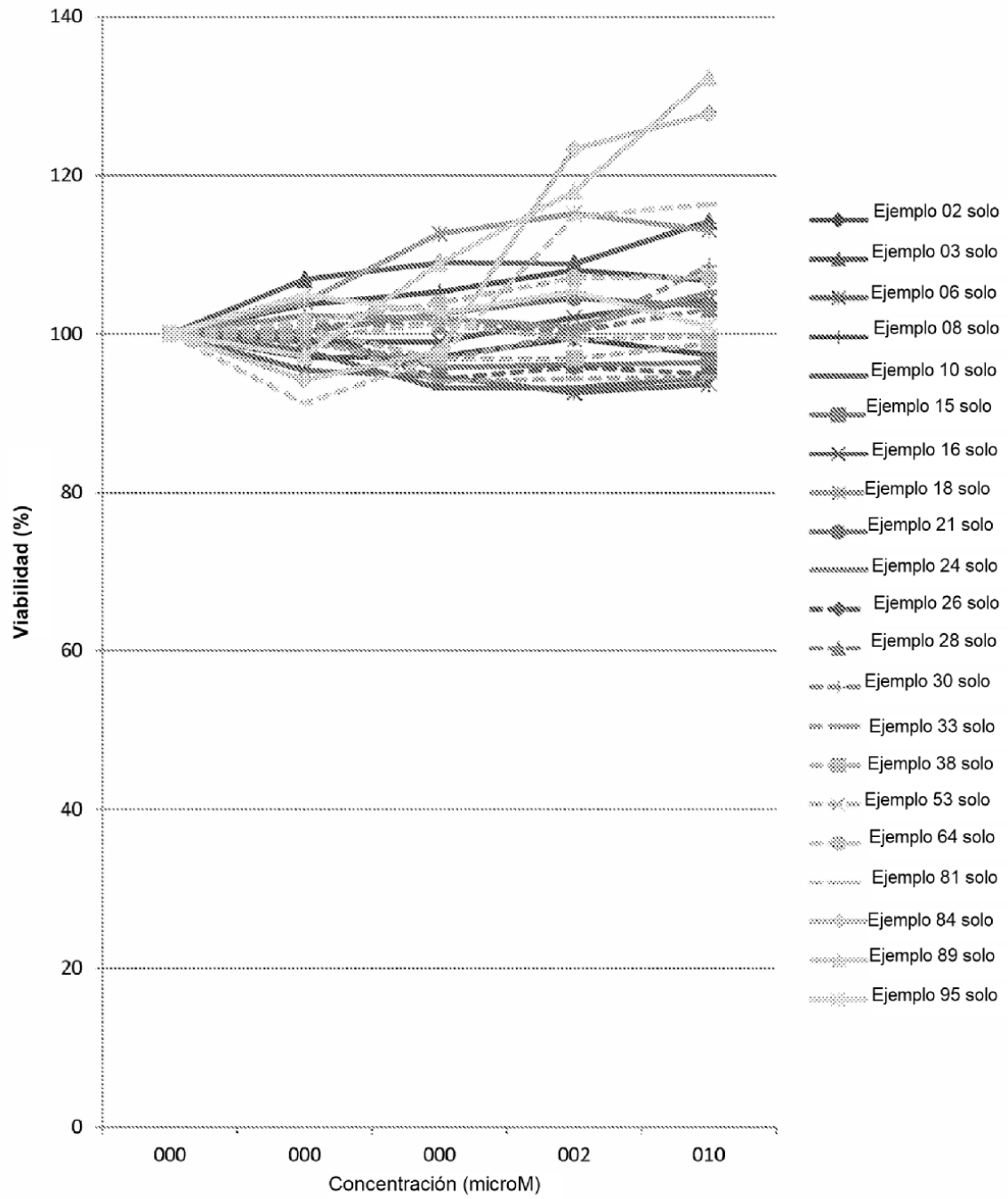


- 25 en la que G8 es C(R8)₂ o [CH₂]_n; n, G5, G6 y G7 son como se definen en la reivindicación 1; y Z es H o halógeno; para obtener un compuesto de fórmula (I); y cuando R8 es CH₂ opcionalmente dejando que el compuesto así obtenido se oxide para obtener un compuesto de fórmula (I), en la que R8 es -(C=O)-; y opcionalmente convirtiendo el compuesto obtenido en una correspondiente sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

30

Figura 1

a)



b)

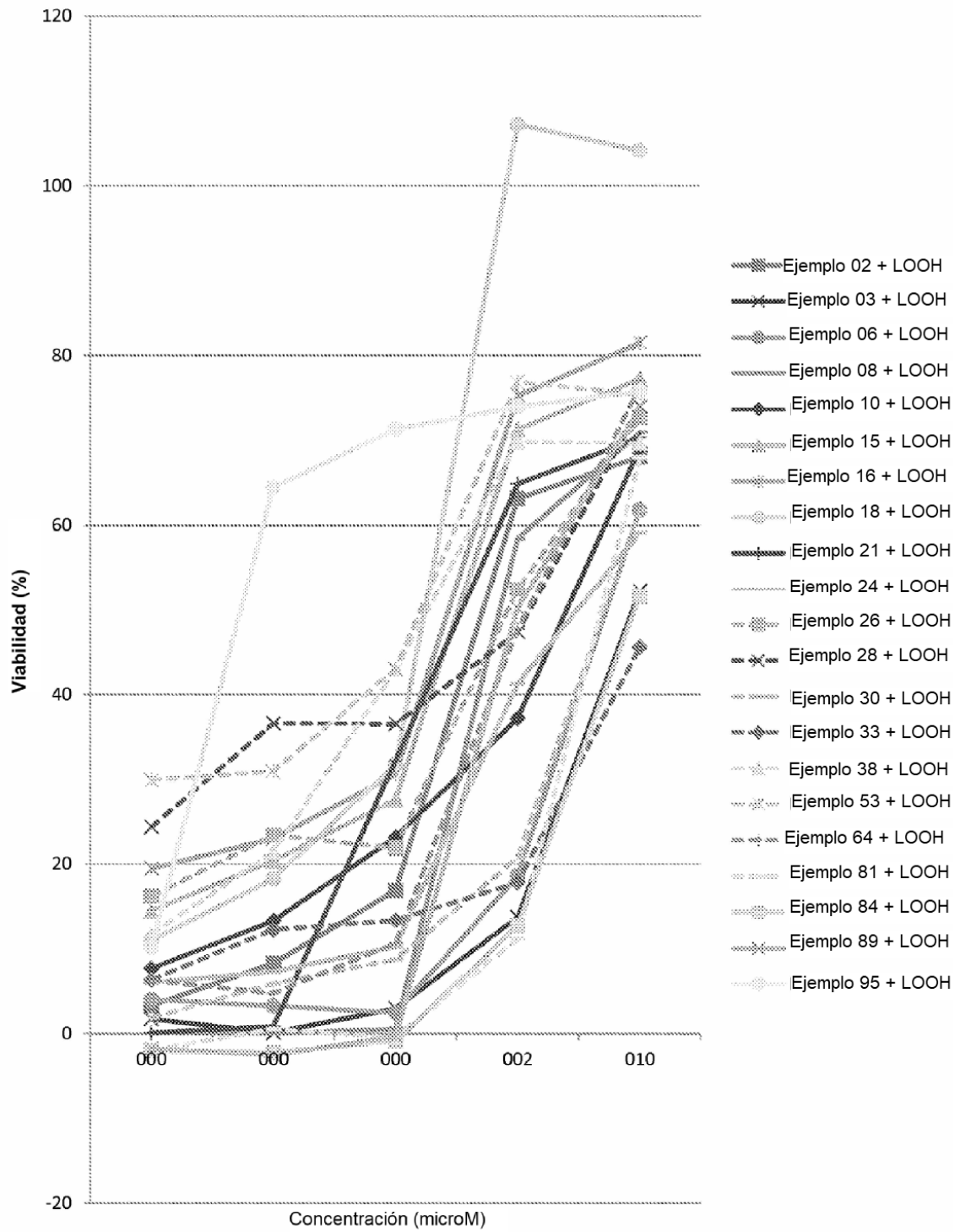
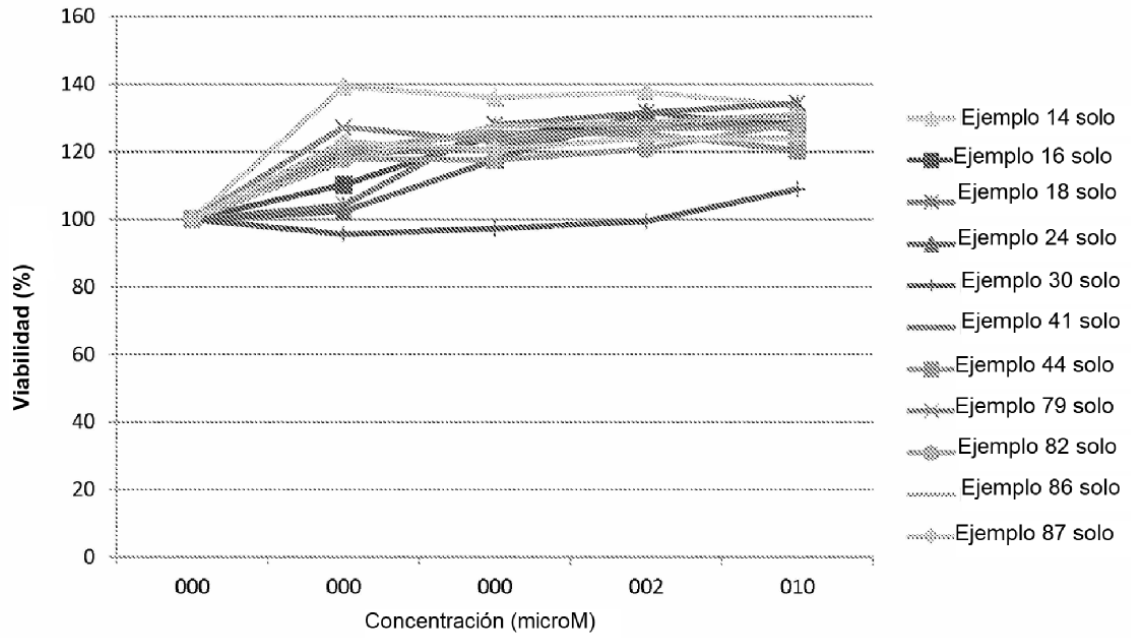


Figura 2

a)



b)

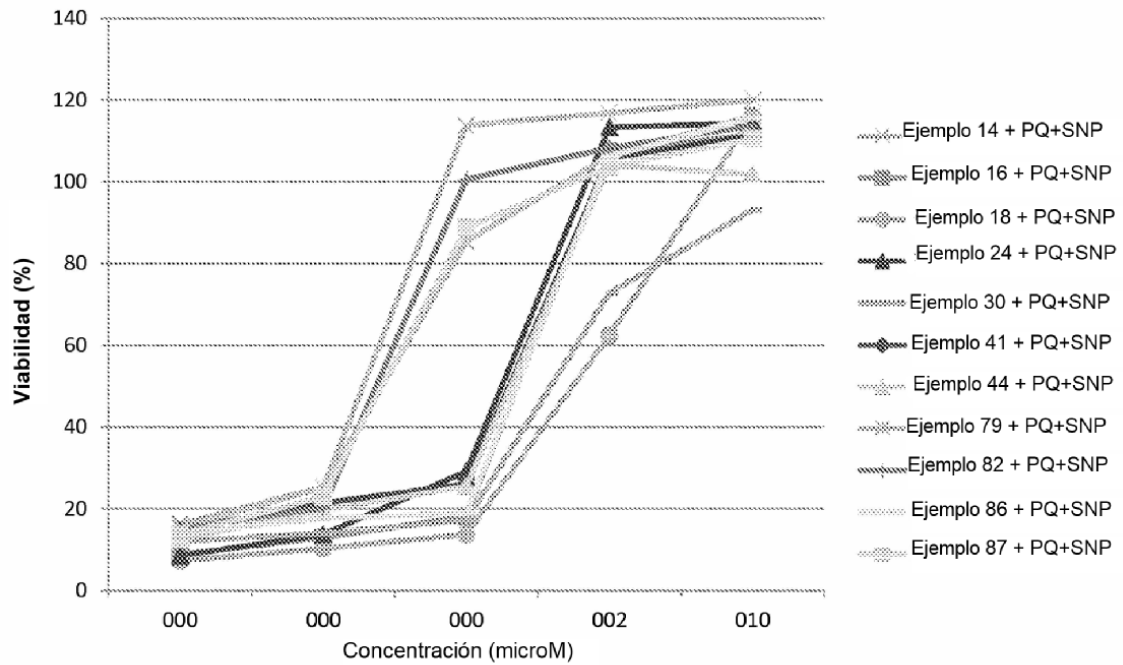


Figura 3

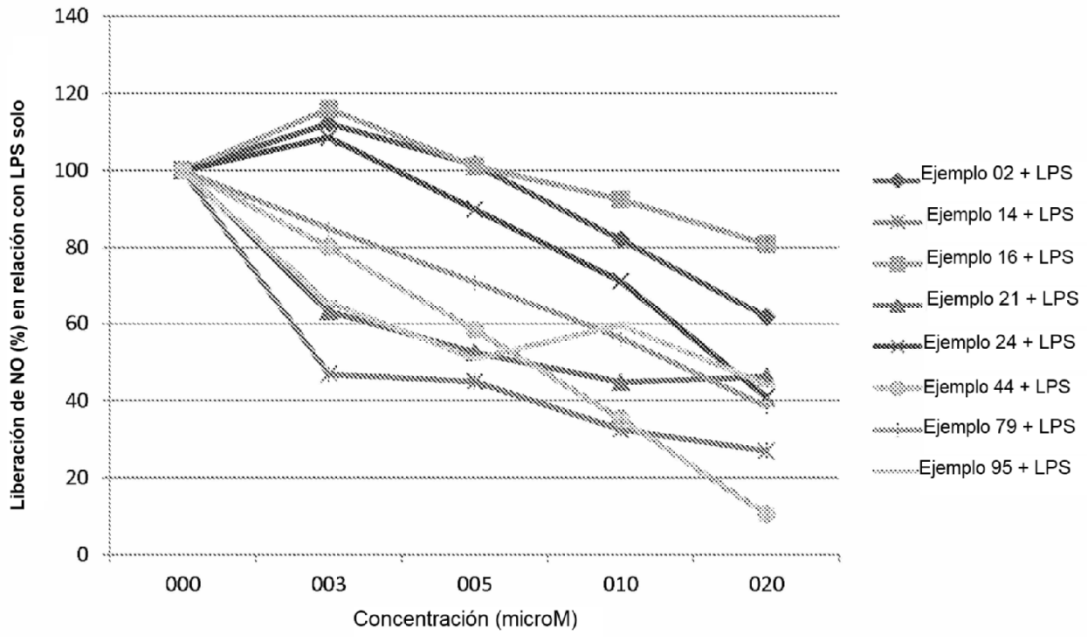


Figura 4

