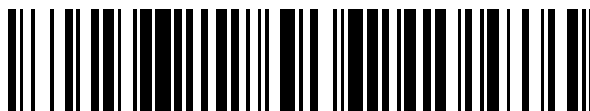


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 723**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61K 31/542** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2011 PCT/JP2011/068497**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12020848**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2011 E 11749944 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 2603513**

54 Título: **Compuesto heterocíclico y uso del mismo como modulador alostérico positivo del receptor ampa**

30 Prioridad:

**10.08.2010 JP 2010179577**

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

**16.11.2020**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)  
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KORI, MASAKUNI;  
IMAEDA, TOSHIHIRO;  
NAKAMURA, SHINJI;  
TOYOFUKU, MASASHI;  
HONDA, EIJI;  
ASANO, YASUTOMI;  
UJIKAWA, OSAMU y  
MOCHIZUKI, MICHIO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 793 723 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**

Compuesto heterocíclico y uso del mismo como modulador alostérico positivo del receptor ampa

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico, particularmente un compuesto heterocíclico que tiene una acción potenciadora del receptor del AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico).

**Antecedentes de la invención**

10 El glutamato es el neurotransmisor excitador más abundante en el sistema nervioso central de los mamíferos. El glutamato juega un papel fundamental en la cognición, el estado de ánimo y la función motora, y su neurotransmisión se torna inestable en las enfermedades psiquiátricas y los trastornos neurológicos. Los receptores de glutamato se dividen en canales iónicos dependientes de ligando y receptores acoplados a proteína G, y los canales iónicos dependientes de ligando se dividen además en receptores del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y receptores del ácido kaínico (KA), (documento no de patente 1).

20 El receptor del AMPA es una clase de receptor para el glutamato neurotransmisor excitador y fue denominado así por la activación selectiva del receptor por el AMPA. Los receptores del AMPA están compuestos por 4 subunidades (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4). Cada subunidad existe en forma de homo- o heterotetrámeros de los receptores del AMPA de variantes flip y flop empalmadas alternativamente compuestas por estas subunidades *in vivo*. Se ha descrito que las propiedades fisiológicas del receptor del AMPA cambian en función de la composición de la subunidad (documentos no de patente 1, 2, 3).

25 La importancia del receptor del AMPA en la fisiología del cerebro es bien conocida, y se espera que un compuesto que tenga una acción potenciadora del receptor del AMPA sea útil como fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades psiquiátricas, enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, trastornos del sueño y similares (documentos no de patente 4, 5).

30 Como compuesto heterocíclico, el documento de patente 1 describe el {4-(acetilamino)-8-[(3-{2-[4-(acetilamino)-2,2-dióxido-7-(sulfonatometil)-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-il]etenil}-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-il)metilideno]-2,2-dióxido-8H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-7-il}metanosulfonato disódico.

35 Además, el documento no de patente 6 describe la 2,2,2-tricloro-N-(7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]tiadiazol-3-ilideno)acetamida.

[Lista de documentos]

[Documento de patente]

40 [Documento de patente 1] JP-A-H4-377 42 [Documentos no de patente]

[Documento no de patente 1]

Pharmacological Reviews, Vol. 51, 7-61, 1999 [Documento no de patente 2]

Neuropharmacology, Vol. 34, 123-139, 1995 [Documento no de patente 3]

45 Ann. Rev. Neurosci., Vol. 25, 103-126, 2002 [Documento no de patente 4]

CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, Vol. 7, 129-143, 2008

[Documento no de patente 5]

Current Opinion in Drug Discovery and Development, Vol. 9, 571-579, 2006

50

[Documento no de patente 6]

Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1:

Organic and Bio-Organic Chemistry (1993), (1), 27-9

**Resumen de la invención**

Problemas que va a solucionar la invención

60 La presente invención trata de proporcionar un compuesto heterocíclico que tiene una acción potenciadora del receptor del AMPA (potenciador del receptor del AMPA, en ocasiones denominado también modulador positivo del receptor del AMPA, AMPAkina, modulador alostérico del receptor del AMPA, modulador alostérico positivo del receptor del AMPA o activador alostérico del receptor del AMPA). Medios para solucionar los problemas

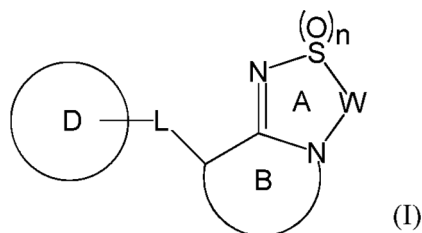
65 Los presentes inventores han encontrado que un compuesto representado por la fórmula (I') siguiente o una sal del mismo (compuesto (I')) en la presente memoria descriptiva, o en ocasiones, denominado el compuesto de la presente

invención) tiene una acción potenciadora del receptor del AMPA, y realizaron estudios adicionales y consumaron la presente invención. En la presente memoria descriptiva, el compuesto (I') y un profármaco del mismo en ocasiones se denominan colectivamente el compuesto de la presente invención.

5 Un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente y una sal del mismo, que están abarcados en el alcance del compuesto (I'), son compuestos novedosos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona los siguientes y similares.

10 [1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



donde

15 el anillo A y el anillo B son cada uno un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido, el anillo B tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno,

20 el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido,

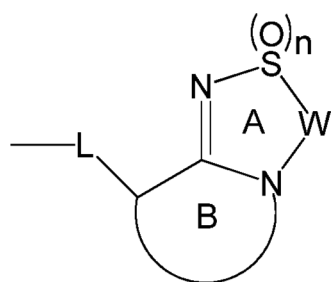
W es  $-CH_2-CH_2-$  opcionalmente sustituido, o  $-CH=CH-$  opcionalmente sustituido,

25 L es un enlace,  $-O-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-CO-N(\text{alquilo } C_{1-6})-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ , alquileno  $C_{1-6}$ , alquenileno  $C_{2-6}$  o alquilileno  $C_{2-6}$ , y

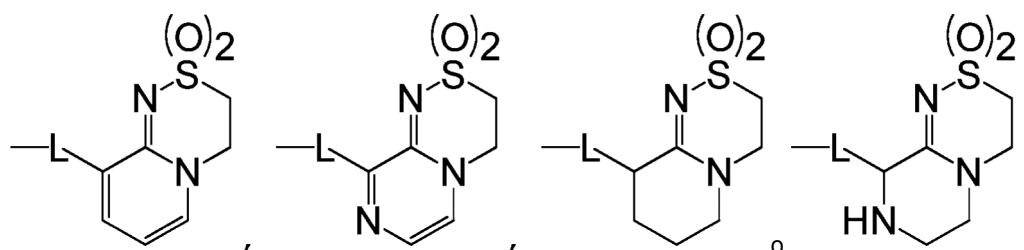
n es 0, 1 o 2, o una sal del mismo;

30 [2] el compuesto de [1], donde W es  $-CH_2-CH_2-$  opcionalmente sustituido y n es 2, o una sal del mismo;

[3] el compuesto de [1] o [2], donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



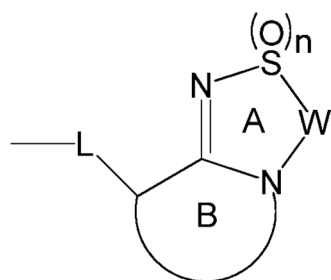
35 es



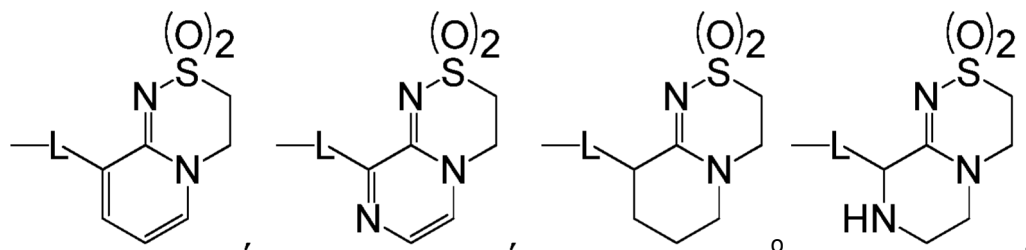
40 el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre

- un átomo de halógeno;  
hidroxi;  
alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
alcoxi C<sub>1-6</sub>; y
- 5     alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
o una sal del mismo;
- [4] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[3], donde L es un enlace, o una sal del mismo;
- 10    [5] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[4], donde el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado no aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático condensado de 8-14 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático condensado de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, o una sal del mismo;
- 15    [6] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[5], donde el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, areno C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, dihidronaftaleno opcionalmente sustituido, tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido, dihidroindeno opcionalmente sustituido, tiofeno opcionalmente sustituido, azetidina opcionalmente sustituida, piperidina opcionalmente sustituida,
- 20    furano opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida, pirazol opcionalmente sustituido, 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido, dihidrobenzodioxina opcionalmente sustituida,
- 25    dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido, benzodioxol opcionalmente sustituido, benzofurano opcionalmente sustituido, indol opcionalmente sustituido, quinolina opcionalmente sustituida,
- 30    bencimidazol opcionalmente sustituido, benzotiazol opcionalmente sustituido, indazol opcionalmente sustituido, o dibenzotiofeno opcionalmente sustituido, o una sal del mismo;
- 35    [7] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[6], donde el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub>, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de entre
- 40    (1) un átomo de halógeno;  
(2) ciano;  
(3) hidroxi;  
(4) oxo;
- 45    (5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> y 3) alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>;
- 50    (6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;  
(7) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;  
(8) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- 55    (9) alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;  
(10) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- 60    (11) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- 60    (12) pirrolidina;  
(13) dihidrobenzofurano;  
(14) morfolina;
- 65    (15) oxetano sustituido por un átomo de halógeno;  
(16) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 65    (17) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;  
(18) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;

- (19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;  
 (20) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahidropirano;  
 (21) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;  
 5 (22) cicloalqueniloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (23) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 (24) piridiloxi opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 10 (25) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (26) tetrahydrofuraniloxi;  
 (27) tetrahidropiraniloxi; y  
 (28) dihydrobenzofuraniloxi, o una sal del mismo;  
 15 [8] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[7], donde el anillo D es benceno opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre
- (1) un átomo de halógeno;  
 20 (2) ciano;  
 (3) hidroxí;  
 (4) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> y 3) alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>;  
 25 (5) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;  
 (6) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;  
 (7) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (8) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;  
 (9) fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 30 (10) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
 (11) pirrolidina;  
 (12) dihydrobenzofurano;  
 (13) morfolina;  
 35 (14) oxetano sustituido por un átomo de halógeno;  
 (15) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (16) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;  
 (17) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;  
 (18) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;  
 40 (19) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahidropirano;  
 (20) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;  
 (21) cicloalqueniloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (22) feniloxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 45 (23) piridiloxi opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 (24) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (25) tetrahydrofuraniloxi;  
 (26) tetrahidropiraniloxi; y  
 (27) dihydrobenzofuraniloxi, o una sal del mismo;  
 50 [9] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[3] y [5]-[6], donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



5

el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre

un átomo de halógeno;

hidroxi;

10 alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;

alcoxi C<sub>1-6</sub>; y alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

15 el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub>, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de entre

(1) un átomo de halógeno;

(2) ciano;

20 (3) hidroxi;

(4) oxo;

(5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

(6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido;

(7) carbonilo sustituido;

25 (8) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido;

(9) arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido;

(10) aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido;

(11) pirazol opcionalmente sustituido;

(12) pirrolidina;

30 (13) dihidrobenzofurano;

(14) morfolina;

(15) oxetano sustituido;

(16) sulfanilo sustituido;

35 (17) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> sustituido;

(18) dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo;

(19) dioxaborolano sustituido;

(20) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;

(21) cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>;

(22) cicloalqueniloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido;

40 (23) ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido;

(24) aralquiloxi C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido;

(25) piridiloxi opcionalmente sustituido;

(26) sililoxi sustituido;

(27) tetrahidrofuraniloxi;

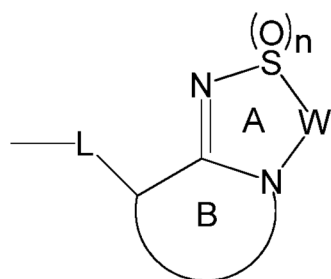
45 (28) tetrahidropiraniloxi; y

(29) dihidrobenzofuraniloxi, y

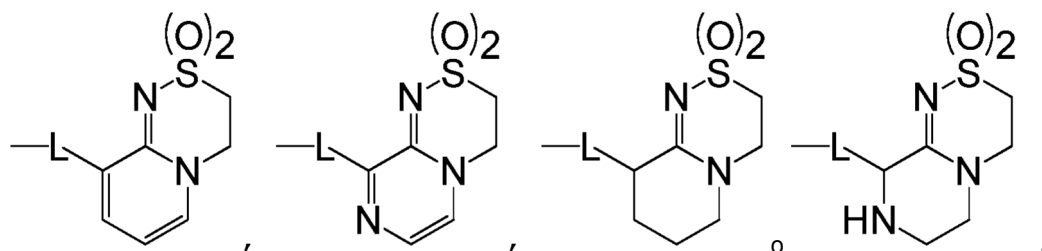
L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>2-6</sub> o alquilenos C<sub>2-6</sub>, o una sal del mismo;

50

[10] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[3], [5]-[7] y [9], donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



5

el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-2) seleccionados de entre un átomo de halógeno; hidroxilo;

- 10 alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);  
alcoxi C<sub>1-6</sub>; y  
alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

15 el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub>, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de entre

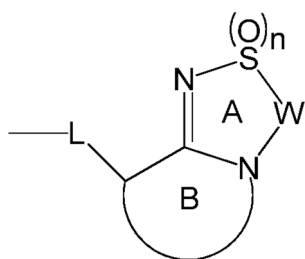
- 20 (1) un átomo de halógeno;  
(2) ciano;  
(3) hidroxilo;  
(4) oxo;  
(5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre  
25 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3) y alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3) y 3) alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>;  
(6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-2) o fenilo (preferentemente 1-2);  
(7) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;  
30 (8) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-2);  
(9) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo (preferentemente 1-2);  
(10) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
(11) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente  
35 sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
(12) pirrolidina;  
(13) dihidrobenzofurano;  
(14) morfolina;  
(15) oxetano sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);  
40 (16) sulfanilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-6) o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);  
(17) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);  
(18) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;  
(19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;  
45 (20) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), tetrahydrofurano y tetrahydropirano;  
(21) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido (preferentemente 1-3) por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;  
(22) cicloalqueno C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);

- (23) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3) y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);
- (24) piridiloxi opcionalmente sustituido (preferentemente 1-3) por un átomo de halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);
- (25) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);
- (26) tetrahidrofuranioloxi;
- (27) tetrahidropiranioloxi; y
- (28) dihidrobenzofuranioloxi,

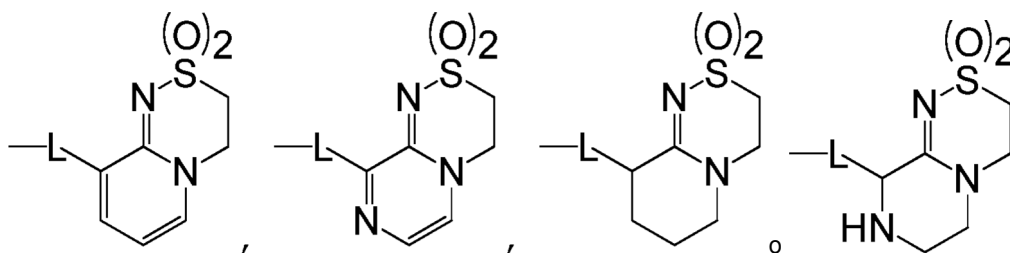
L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alqueniolenilo C<sub>2-6</sub> o alquiniolenilo C<sub>2-6</sub>, o una sal del mismo;

[11] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[3], [5]-[7] y [9]-[10],

donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-2) seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, benceno, naftaleno, piridina o tiofeno opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

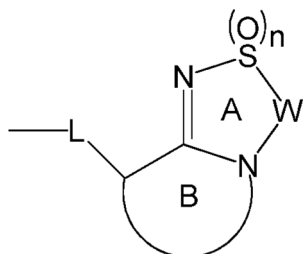
- (1) un átomo de halógeno;
- (2) hidroxilo;
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (4) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- (5) fenilcarbonilo;
- (6) alqueniolenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo (preferentemente 1-2);
- (7) fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3) o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);
- (8) pirrolidina;
- (9) dihidrobenzofurano;
- (10) alquilsulfonioloxi C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);
- (11) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
- (12) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);
- (13) cicloalqueniolenilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);
- (14) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), y alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- (15) piridiloxi sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3) sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);
- (16) tetrahidrofuranioloxi;



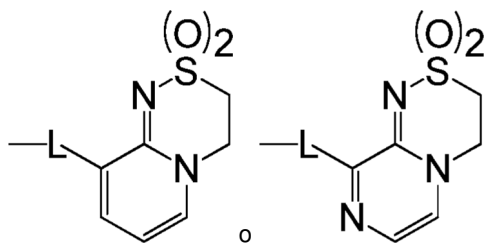
- (17) tetrahidropiraniloxi; y  
 (18) dihidrobenzofuraniloxi, y

L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CO-NH-, alquilenos C<sub>1-6</sub> o alquínileno C<sub>2-6</sub>, o una sal del mismo;

5 [12] el compuesto de uno cualquiera de [1]-[11], donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



10 es



15 el anillo B está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-2), el anillo D es benceno opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

- (1) un átomo de halógeno;  
 (2) hidroxilo;  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre  
 20 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3) y alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);  
 (4) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-2) o fenilo (preferentemente 1-2);  
 25 (5) fenilcarbonilo;  
 (6) alquénilo C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo (preferentemente 1-2);  
 (7) fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3) o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);  
 (8) pirrolidina;  
 (9) dihidrobenzofurano;  
 30 (10) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);  
 (11) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;  
 35 (12) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);  
 (13) cicloalquénilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);  
 (14) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 40 (15) piridiloxi sustituido (preferentemente 1-3) por un átomo de halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);  
 (16) tetrahidrofuraniloxi;  
 (17) tetrahidropiraniloxi; y  
 (18) dihidrobenzofuraniloxi, y

45 L es un enlace, o una sal del mismo;

[13] 2,2 dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo;

[14] 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo;

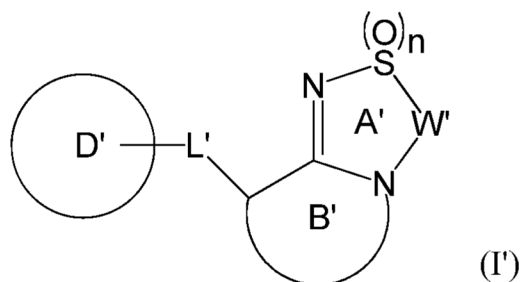
50

[15] 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo;

[16] 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo;

5 [17] 2,2-dióxido de 9-[4-(difluoro(fenil)metil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina; 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina; 2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina; 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina; 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina; 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina; 2,2-dióxido de 9-[4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina;

[18] un compuesto representado por la fórmula (I):



15 donde

el anillo A y el anillo B son cada uno un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido,

20 el anillo B tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno,

el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido,

W es  $-CH_2-CH_2-$  opcionalmente sustituido, o  $-CH=CH-$  opcionalmente sustituido,

30 L es un enlace,  $-O-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-CO-N(\text{alquil } C_{1-6})-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ , alquileno  $C_{1-6}$ , alquenileno  $C_{2-6}$  o alquinileno  $C_{2-6}$ , y n es 0, 1 o 2, o una sal del mismo, para uso como un medicamento;

El compuesto para uso según [18], que es un potenciador del receptor del AMPA.

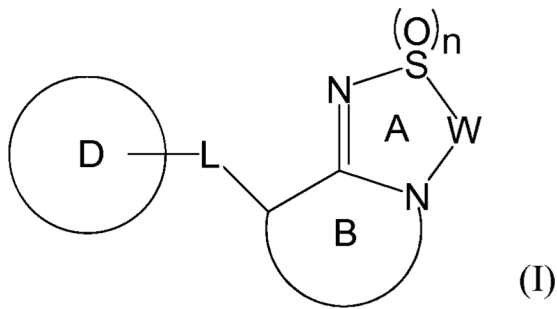
35 El compuesto para uso según [18], que es un agente profiláctico o terapéutico para la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el insomnio por estrés, el síndrome de apnea del sueño o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

40 Uso de un compuesto según uno cualquiera de [1] a [17] o una sal del mismo para la producción de un fármaco profiláctico o terapéutico para la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el insomnio por estrés, el síndrome de apnea del sueño o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

Además, se describen:

[1A]

45 Un compuesto representado por la fórmula (I):



donde

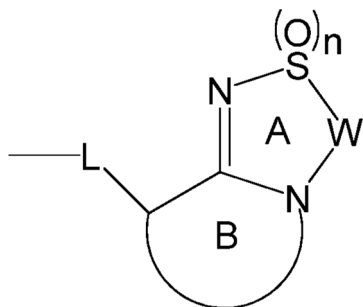
5 el anillo A es un heterociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido,

el anillo B es un heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

10 el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido,

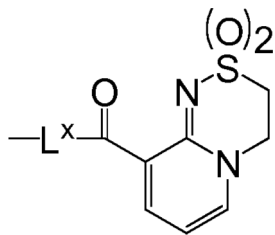
15 W es alquileo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o alquilenilo C<sub>2-3</sub> opcionalmente sustituido,

L es un enlace, o un espaciador que tiene la cadena principal que tiene un número de átomos de 1-8, y n es 0, 1 o 2, siempre y cuando, cuando una fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



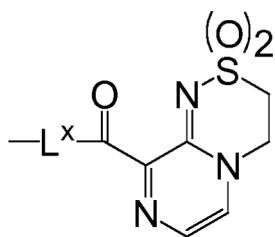
20

es



25

o



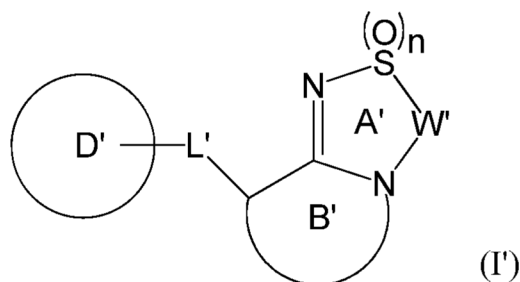
30 donde L<sup>x</sup> es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal que tiene un número de átomos de 1-7, uno o ambos del anillo A y anillo B tienen uno o más sustituyentes, excepto los compuestos siguientes:

2,2,2-tricloro-N-(7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]tiadiazol-3-ilideno)acetamida y ácido {4-(acetilamino)-8-[(3-{2-[4-(acetilamino)-2,2-dióxido-7-(sulfonatometil)-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-Il]etenil}-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-il)metiliden]-2,2-dióxido-8H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-7-il}metanosulfónico, o una sal del mismo;

5 [2A] un profármaco del compuesto de [1A] o una sal del mismo;

[3A] un medicamento que contiene el compuesto de [1A] o una sal del mismo o un profármaco del mismo;

10 [4A] un potenciador del receptor del AMPA que contiene un compuesto representado por la fórmula (I):



donde

15 el anillo A' es un heterociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido,

el anillo B' es un heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

20 el anillo D' es un anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido,

25 W' es alquileo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido o alquenileno C<sub>2-3</sub> opcionalmente sustituido,

L' es un enlace, o un espaciador que tiene la cadena principal que tiene un número de átomos de 1-8, y n es 0, 1 o 2, o una sal del mismo, o un profármaco del mismo;

30 [5A] el potenciador del receptor del AMPA de [4A], que es un fármaco profiláctico o terapéutico para la depresión, la esquizofrenia o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención;

35 [6A] un procedimiento para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, la esquizofrenia o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo de [4A] o un profármaco del mismo a un mamífero;

40 [7A] uso del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo de [4A] o un profármaco del mismo para la producción de un fármaco profiláctico o terapéutico para la depresión, la esquizofrenia o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención;

[8A] uso del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo de [4A], o un profármaco del mismo para la profilaxis o el tratamiento de la depresión, la esquizofrenia o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

### 45 Efecto de la invención

Según la presente invención, se puede proporcionar un compuesto útil que tiene una acción potenciadora del receptor del AMPA y es útil como fármaco profiláctico o terapéutico para la depresión, la esquizofrenia o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA).

50 (Descripción detallada de la invención)

La presente invención se explica pormenorizadamente a continuación.

55 En la presente memoria descriptiva, los átomos de hidrógeno en las fórmulas estructurales en ocasiones se abrevian según el uso convencional en el campo químico.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "átomo de halógeno"

incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo "opcionalmente halogenado" y "halógeno" significa que opcionalmente tiene uno o más (p. ej., 1 a 3) átomos de halógeno como sustituyentes.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado no aromático" incluyen un anillo hidrocarbonado no aromático que tiene un número de carbonos de 3 a 8 tal como cicloalcano C<sub>3-8</sub>, cicloalqueno C<sub>5-8</sub>, cicloalcadieno C<sub>5-8</sub>, hidrocarburo cíclico con enlace tipo puente que tiene un número de carbonos de 5 a 8.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "cicloalcano C<sub>3-8</sub>" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "cicloalqueno C<sub>5-8</sub>" incluyen ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "cicloalcadieno C<sub>5-8</sub>" incluyen ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno y ciclooctadieno.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "hidrocarburo cíclico con enlace tipo puente que tiene un número de carbonos de 5 a 8" incluyen biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno y triciclo[2.2.1.0]heptano.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado aromático" incluyen un anillo hidrocarbonado aromático que tiene un número de carbonos de 6 a 14. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo de antraceno y un anillo de fenantreno.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, el "anillo hidrocarbonado aromático" puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo de 3-14 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno (N), un átomo de azufre (S) y un átomo de oxígeno (O).

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo" incluyen heterociclo no aromático y heterociclo aromático.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclo no aromático monocíclico y heterociclo no aromático condensado.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo no aromático monocíclico" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros tal como un anillo de oxirano, un anillo de azetidina, un anillo de oxetano, un anillo de tietano, un anillo de pirrolidina, un anillo de dihidrofurano, un anillo de tetrahydrofurano, un anillo de tetrahidrotiofeno, un anillo de imidazolidina, un anillo de oxazolidina, un anillo de isooxazolina, un anillo de piperidina, un anillo de dihidropirano, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de tetrahidrotiopirano, un anillo de morfolina, de un anillo tiomorfolina, un anillo de piperazina, un anillo de dihidrooxazina, un anillo de tetrahydrooxazina, un anillo de dihidropirimidina, un anillo de tetrahidropirimidina, un anillo de azepano, un anillo de oxepano, un anillo de tiepano, un anillo de oxazepano, un anillo de tiazepano, un anillo de azocano, un anillo de oxocano, un anillo de tiocano, un anillo de oxazocano, un anillo de tiazocano.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo no aromático condensado" incluyen un heterociclo no aromático monocíclico condensado con 1 o 2 anillos seleccionados de entre un anillo hidrocarbonado no aromático que tiene un número de carbonos de 3 a 8, un anillo de benceno, un heterociclo no aromático monocíclico y un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un heterociclo no aromático condensado bicíclico tal como dihidroindol, dihidroisindol, dihidrobenzofurano, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzodioxepina, tetrahydrobenzofurano, cromeno, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, dihidroisquinolina, tetrahydroisquinolina, dihidroftalazina y tetrahydrobenzoazepina.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen heterociclo aromático monocíclico y heterociclo aromático condensado.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo aromático monocíclico" incluyen un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros tal como un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de pirrol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de 1,2,3-oxadiazol, un anillo de 1,2,4-oxadiazol, un anillo de 1,3,4-oxadiazol, un

anillo de furazano, un anillo de 1,2,3-tiadiazol, un anillo de 1,2,4-tiadiazol, un anillo de 1,3,4-tiadiazol, un anillo de 1,2,3-triazol, un anillo de 1,2,4-triazol, un anillo de tetrazol, un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de triazina.

5 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo aromático condensado" incluyen un heterociclo aromático monocíclico condensado con 1 o 2 anillos seleccionados de entre un anillo de benceno y un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un heterociclo aromático condensado bicíclico tal como quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, indol, indolizina, indazol, 10 pirrolopirazina (p. ej., 1H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazina, pirrolo[1,2-a]pirazina), pirazolopiridina (p. ej., pirazolo[1,5-a]piridina), imidazopiridina (p. ej., 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 2H-imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,5-a]piridina), triazolopiridina (p. ej., 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina), imidazopirazina (p. ej., 1H-imidazo[4,5-b]pirazina, imidazo[1,2-a]pirazina, imidazo[1,5-a]pirazina), triazolopirazina (p. ej., [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina), 15 pirazolopiridina (p. ej., 1H-pirazolo[4,3-c]piridina), pirazolotiofeno (p. ej., 2H-pirazolo[3,4-b]tiofeno), pirazolotriazina (p. ej., pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina).

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilo" incluyen un (grupo) alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

25 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, el "(grupo) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado" significa un (grupo) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y los ejemplos específicos del mismo incluyen trifluorometilo.

30 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alqueno" incluyen un (grupo) alqueno C<sub>2-6</sub>.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alqueno C<sub>2-6</sub>" incluyen vinilo, 1-propen-1-ilo, 2-propen-1-ilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5-hexen-1-ilo.

35 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquino" incluyen un (grupo) alquino C<sub>2-6</sub>. Los ejemplos del "(grupo) alquino C<sub>2-6</sub>" incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo y 5-hexin-1-ilo.

40 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquino C<sub>2-6</sub>" incluyen ciclopropiletinilo.

45 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado cíclico no aromático" incluyen un (grupo) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un (grupo) cicloalqueno C<sub>3-7</sub> y un (grupo) cicloalcadieno C<sub>4-10</sub>, cada uno de los cuales puede estar condensado con uno o más (preferentemente 1 o 2) anillos hidrocarbonados.

Los ejemplos del "anillo hidrocarbonado" incluyen el "anillo hidrocarbonado no aromático" antes mencionado y el "anillo hidrocarbonado aromático" antes mencionado.

50 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalqueno C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

55 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalcadieno C<sub>4-10</sub>" incluyen ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, ciclónonadieno y ciclodecadieno.

60 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, el "grupo hidrocarbonado cíclico aromático" puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado cíclico aromático" incluyen (grupo) arilo C<sub>6-14</sub>. Los ejemplos específicos del mismo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo y 2-antrilo.

65 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aralquilo C<sub>7-</sub>

<sup>16</sup>" incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 2-bifenililmetilo, 3-bifenililmetilo y 4-bifenililmetilo.

5 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aril C<sub>6-14</sub>-alquenilo C<sub>2-6</sub>" incluyen estirilo.

10 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquileo C<sub>1-7</sub>" (es decir, grupo alcanodiilo C<sub>1-6</sub>) incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, 2-butenileno, 2-metiltetrametileno, pentametileno y hexametileno.

15 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquileo C<sub>2-7</sub>" incluyen un (grupo) alquileo que tiene un número de carbonos de 2 a 7 del "(grupo) alquileo C<sub>1-7</sub>" antes mencionado. Los ejemplos del "(grupo) alquileo C<sub>1-3</sub>" incluyen un (grupo) alquileo que tiene un número de carbonos de 1 a 3 del "(grupo) alquileo C<sub>1-7</sub>" antes mencionado.

20 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilenilo C<sub>2-6</sub>" incluyen -CH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH=C (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-

25 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilenilo C<sub>2-3</sub>" incluyen un (grupo) alquilenilo que tiene un número de carbonos de 2 a 3 del "(grupo) alquilenilo C<sub>2-6</sub>" antes mencionado.

30 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilenilo C<sub>2-6</sub>" incluyen -C≡C-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH (CH<sub>3</sub>)- y -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

35 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, el "grupo heterocíclico" (y resto de heterociclo en los sustituyentes) es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo heterocíclico aromático (es decir, grupo heteroarilo).

40 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, el "grupo heterocíclico" puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico.

45 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, el "grupo heterocíclico" es, por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3-14 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno.

50 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, el "grupo heterocíclico no aromático" puede ser saturado o insaturado.

55 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros.

60 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 6 miembros" incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, que puede estar condensado con un anillo de 5 o 6 miembros.

65 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno" incluyen tetrahidrofurilo, oxazolidinilo, imidazolinilo (p. ej., 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo), aziridinilo (p. ej., 1-aziridinilo, 2-aziridinilo), azetidino (p. ej., 1-azetidino, 2-azetidino), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo), azepanilo (p. ej., 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), azocanilo (p. ej., 1-azocanilo, 2-azocanilo, 3-azocanilo, 4-azocanilo), piperazinilo (p. ej., 1,4-piperazin-1-ilo, 1,4-piperazin-2-ilo), diazepinilo (p. ej., 1,4-diazepin-1-ilo, 1,4-diazepin-2-ilo, 1,4-diazepin-5-ilo, 1,4-diazepin-6-ilo), diazocanilo (p. ej., 1,4-diazocan-1-ilo, 1,4-diazocan-2-ilo, 1,4-diazocan-5-ilo, 1,4-diazocan-6-ilo, 1,5-diazocan-1-ilo, 1,5-diazocan-2-ilo, 1,5-diazocan-3-ilo), tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidropiran-4-ilo), morfolinilo (p. ej., 4-morfolinilo), tiomorfolinilo (p. ej., 4-tiomorfolinilo), 2-oxazolidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dihidroquinolilo y 2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-1-ilo.

70 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "anillo de 5 o 6 miembros" incluyen un anillo hidrocarbonado que tiene un número de carbonos de 5 o 6 (p. ej., ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, benceno) y un heterociclo de 5 o 6 miembros.

75 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "heterociclo de 5 o 6

miembros" incluyen el "heterociclo" antes mencionado que es un anillo de 5 o 6 miembros.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno que está condensado con un anillo de 5 o 6 miembros" incluye 2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol-1-ilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros y grupo heterocíclico aromático condensado de 5 a 10 miembros.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros" incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, tal como pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), furilo (p. ej., 2-furilo, 3-furilo), tienilo (p. ej., 2-tienilo, 3-tienilo), pirazolilo (p. ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), imidazolilo (p. ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), isoxazolilo (p. ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxazolilo (p. ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isotiazolilo (p. ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (p. ej., 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxadiazolilo (p. ej., 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo), tiadiazolilo (p. ej., 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), tetrazolilo, piridilo (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (p. ej., 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (p. ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo) y pirazinilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático condensado de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterocíclico aromático condensado de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, tal como isoindolilo (p. ej., 1-isoindolilo, 2-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 6-isoindolilo, 7-isoindolilo), indolilo (p. ej., 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), benzo[b]furanilo (p. ej., 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), benzo[c]furanilo (p. ej., 1-benzo[c]furanilo, 4-benzo[c]furanilo, 5-benzo[c]furanilo), benzo[b]tienilo, (p. ej., 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo, 5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo, 7-benzo[b]tienilo), benzo[c]tienilo (p. ej., 1-benzo[c]tienilo, 4-benzo[c]tienilo, 5-benzo[c]tienilo), indazolilo (p. ej., 1-indazolilo, 2-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (p. ej., 1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo), 1,2-benzoisoxazolilo (p. ej., 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, 1,2-benzoisoxazol-4-ilo, 1,2-benzoisoxazol-5-ilo, 1,2-benzoisoxazol-6-ilo, 1,2-benzoisoxazol-7-ilo), benzoxazolilo (p. ej., 2-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo, 7-benzoxazolilo), 1,2-benzoisotiazolilo (p. e., 1,2-benzoisotiazol-3-ilo, 1,2-benzoisotiazol-4-ilo, 1,2-benzoisotiazol-5-ilo, 1,2-benzoisotiazol-6-ilo, 1,2-benzoisotiazol-7-ilo), benzotiazolilo (p. ej., 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), isoquinolilo (p. ej., 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo), quinolilo (p. ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo), cinolinilo (p. ej., 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo, 8-cinolinilo), ftalazinilo (p. ej., 1-ftalazinilo, 4-ftalazinilo, 5-ftalazinilo, 6-ftalazinilo, 7-ftalazinilo, 8-ftalazinilo), quinazolinilo (p. ej., 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo), quinoxalinilo (p. ej., 2-quinoxalinilo, 3-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 7-quinoxalinilo, 8-quinoxalinilo), pirazolo[1,5-a]piridilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo), imidazo[1,2-a]piridilo (p. ej., imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-8-ilo).

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxi" incluyen (grupo) alcoxi C<sub>1-6</sub>.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) ariloxi C<sub>6-14</sub>" incluyen feniloxi, 1-naftiloxi y 2-naftiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aralquiloxi C<sub>7-16</sub>" incluyen benciloxi y fenetiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilcarboniloxi" incluyen un (grupo) alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquil C<sub>1-6</sub>-



carboniloxi" incluyen acetoxi y propioniloxi

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxycarboniloxi" incluyen un (grupo) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxi.

5 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxi" incluyen metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi y butoxycarboniloxi.

10 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) monoalquilcarbamoiloxi" incluyen un (grupo) monoalquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) monoalquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi" incluyen metilcarbamoiloxi y etilcarbamoiloxi.

15 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) dialquilcarbamoiloxi" incluyen un (grupo) dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo,

20 los ejemplos del "(grupo) dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi" incluyen dimetilcarbamoiloxi y dietilcarbamoiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi" incluyen benzoiloxi y naftilcarboniloxi.

25 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoiloxi" incluyen fenilcarbamoiloxi y naftilcarbamoiloxi.

30 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterocicliiloxi" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Los ejemplos específicos del "(grupo) heterocicliiloxi" incluyen un (grupo) heterocicliiloxi de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

35 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del resto de heterociclo aromático del "(grupo) heterocicliiloxi aromático" incluyen los similares al "grupo heterocíclico aromático" como ejemplo del "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente, como "(grupo) heterocicliiloxi aromático" se puede mencionar, por ejemplo, un heterocicliiloxi aromático de 5 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

40 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub>" incluyen metilsulfoniloxi y etilsulfoniloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "grupo halogenoalquil C<sub>1-6</sub>-sulfoniloxi" incluyen halogenometilsulfoniloxi y halogenoetilsulfoniloxi.

45 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfanilo" incluyen un (grupo) alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>.

50 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo y terc-butilsulfanilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilsulfanilo C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo, ciclopentilsulfanilo y ciclohexilsulfanilo.

55 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) arilsulfanilo C<sub>6-14</sub>" incluyen fenilsulfanilo, 1-naftilsulfanilo y 2-naftilsulfanilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aralquilsulfanilo C<sub>7-16</sub>" incluyen bencilsulfanilo y fenetilsulfanilo.

60 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterocicliilsulfanilo" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente, como "(grupo) heterocicliilsulfanilo" se puede mencionar, por ejemplo, un (grupo) heterocicliilsulfanilo de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

65

- En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilcarbonilo" incluyen (grupo) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo.
- 5 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo" incluyen acetilo, propionilo y pivaloilo.
- En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo" incluyen ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.
- 10 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.
- En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo" incluyen fenilacetilo y 3-fenilpropionilo.
- 15 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterocicliilcarbonilo" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente, se puede mencionar un (grupo) heterocicliilcarbonilo de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y más específicamente,
- 20 se puede mencionar, por ejemplo, picolinoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo, 2-tenoilo, 3-tenoilo, 2-furoilo, 3-furoilo, 1-morfolinilcarbonilo, 4-tiomorfolinilcarbonilo, aziridin-1-ilcarbonilo, aziridin-2-ilcarbonilo, azetidín-1-ilcarbonilo, azetidín-2-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, piperidin-2-ilcarbonilo, piperidin-3-ilcarbonilo, azepán-1-ilcarbonilo, azepán-2-ilcarbonilo, azepán-3-ilcarbonilo, azepán-4-ilcarbonilo, azocán-1-ilcarbonilo, azocán-2-ilcarbonilo, azocán-3-ilcarbonilo, azocán-4-ilcarbonilo, 1,4-piperazin-1-ilcarbonilo, 1,4-piperazin-2-ilcarbonilo, 1,4-diazepán-1-ilcarbonilo, 1,4-diazepán-2-ilcarbonilo, 1,4-diazepán-5-ilcarbonilo, 1,4-diazepán-6-ilcarbonilo, 1,4-diazocán-1-ilcarbonilo, 1,4-diazocán-2-ilcarbonilo, 1,4-diazocán-5-ilcarbonilo, 1,4-diazocán-6-ilcarbonilo, 1,5-diazocán-1-ilcarbonilo, 1,5-diazocán-2-ilcarbonilo y 1,5-diazocán-3-ilcarbonilo.
- 25 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) carboxi opcionalmente esterificado" incluyen carboxi, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido, sililoxicarbonilo opcionalmente sustituido (p. ej., TMS-O-CO-, TES-O-CO-, TBS-O-CO-, TIPS-O-CO-, TBDPS-O-CO-).
- 30 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxycarbonilo" incluyen un "(grupo) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo".
- 35 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxycarbonilo" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo.
- 40 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo" incluyen fenoxycarbonilo.
- En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo" incluyen benciloxycarbonilo y fenetiloxycarbonilo.
- 45 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo" incluyen un (grupo) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>.
- 50 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo y ciclohexilsulfonilo.
- 55 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.
- En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterocicliilsulfonilo" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente, como "(grupo) heterocicliilsulfonilo" se puede mencionar, por ejemplo, un (grupo) heterocicliilsulfonilo de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.
- 60 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo" incluyen un (grupo) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>.
- 65

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfínilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilsulfínilo y etilsulfínilo.

- 5 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilsulfínilo C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropilsulfínilo, ciclobutilsulfínilo, ciclopentilsulfínilo y ciclohexilsulfínilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) arilsulfínilo C<sub>6-14</sub>" incluyen fenilsulfínilo, 1-naftilsulfínilo y 2-naftilsulfínilo.

- 10 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterocicilsulfínilo" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente, como "(grupo) heterocicilsulfínilo" se puede mencionar, por ejemplo, un (grupo) heterocicilsulfínilo de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilcarbamoilo" incluyen (grupo) mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo.

- 20 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, etilcarbamoilo y propilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) mono- o dialquilamino" incluyen un (grupo) mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>.

- 25 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>" incluyen metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilcarbonilamino" incluyen (grupo) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino.

- 30 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino" incluyen acetilamino, propionilamino y pivaloilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) heterociclo del "(grupo) heterocicilamino" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado, y los ejemplos del "(grupo) heterocicilamino" incluyen 2-piridilamino.

- 35 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) heterociclo del "(grupo) heterocicilamino" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado, y los ejemplos del "(grupo) heterocicilamino" incluyen 2-piridilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) heterociclo del "(grupo) heterociciloxycarbonilamino" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado, y los ejemplos del "(grupo) heterociciloxycarbonilamino" incluyen 2-piridiloxycarbonilamino.

- 40 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) heterociclicarbonilo" del "(grupo) heterocicilcarbonilamino" incluyen los similares al "heterociclicarbonilo" antes mencionado, y los ejemplos del "(grupo) heterocicilcarbonilamino" incluyen piridilcarbonilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) heterociclo del "(grupo) heterocicilsulfonilamino" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado, y los ejemplos del "(grupo) heterocicilsulfonilamino" incluyen 2-piridilsulfonilamino.

- 45 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) heterociclo del "(grupo) heterocicilsulfonilamino" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado, y los ejemplos del "(grupo) heterocicilsulfonilamino" incluyen 2-piridilsulfonilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxycarbonilamino" incluyen un "(grupo) alcoxycarbonilamino" C<sub>1-6</sub>.

- 50 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxycarbonilamino" incluyen un "(grupo) alcoxycarbonilamino" C<sub>1-6</sub>.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxycarbonilamino" incluyen metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino y butoxycarbonilamino.

- 55 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alcoxycarbonilamino" incluyen metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino y butoxycarbonilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilamino" incluyen un (grupo) alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>.

- 60 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>" incluyen metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) mono- o dicalcoquilamino C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino.

- 65 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) mono- o dicalcoquilamino C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino.

C<sub>3-7</sub>-carbonilamino" incluyen ciclopropilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino y ciclohexilcarbonilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-carbonilamino" incluyen ciclopropoxycarbonilamino, ciclopentiloxycarbonilamino y ciclohexiloxycarbonilamino.

5 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilsulfonilamino C<sub>3-7</sub>" incluyen ciclopropilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino y ciclohexilsulfonilamino.

10 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>" incluyen fenilamino y difenilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>" incluyen bencilamino.

15 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) aril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino" incluyen benzoilamino y naftoilamino.

20 En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique de otro modo, los ejemplos del "(grupo) arilsulfonilamino C<sub>6-14</sub>" incluyen fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino y 1-naftilsulfonilamino.

Los sustituyentes del compuesto de la presente memoria descriptiva se explican a continuación.

**[Grupo de sustituyentes A]**

25 En la presente memoria descriptiva, el grupo de sustituyentes A consiste en los sustituyentes (1)-(52) siguientes.

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- 30 (4) un grupo carboxi opcionalmente esterificado,
- (5) un grupo alquilo opcionalmente sustituido,
- (6) un grupo alquenilo opcionalmente sustituido,
- (7) un grupo alquinilo opcionalmente sustituido (p. ej., un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido),
- 35 (8) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,
- (9) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,
- (10) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido,
- (11) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido,
- (12) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,
- 40 (13) un grupo hidroxil,
- (14) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido,
- (15) un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,
- (16) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,
- (17) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido,
- 45 (18) un grupo alquilcarboniloxi opcionalmente sustituido,
- (19) un grupo alcoxycarboniloxi opcionalmente sustituido,
- (20) un grupo monoalquilcarbamoiloxi opcionalmente sustituido,
- (21) un grupo dialquilcarbamoiloxi opcionalmente sustituido,
- (22) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi opcionalmente sustituido,
- 50 (23) un grupo mono- o diaril-C<sub>6-14</sub>-carbamoiloxi opcionalmente sustituido,
- (24) un grupo heterocicloxi opcionalmente sustituido (p. ej., grupo heterocicloxi aromático opcionalmente sustituido),
- (25) un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (p. ej., grupo halogenoalquil C<sub>1-6</sub>-sulfoniloxi opcionalmente sustituido),
- (26) un grupo sulfanilo (mercapto),
- 55 (27) un grupo alquilsulfanilo opcionalmente sustituido,
- (28) un grupo cicloalquilsulfanilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,
- (29) un grupo arilsulfanilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,
- (30) un grupo aralquilsulfanilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido,
- (31) un grupo heterocicilsulfanilo opcionalmente sustituido,
- 60 (32) un grupo formilo,
- (33) un grupo alquilcarbonilo opcionalmente sustituido,
- (34) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido,
- (35) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido,
- (36) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido,
- 65 (37) un grupo heterocicilcarbonilo opcionalmente sustituido,
- (38) un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido,

- (39) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,  
 (40) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,  
 (41) un grupo heterocicliisulfonilo opcionalmente sustituido,  
 (42) un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido,  
 5 (43) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,  
 (44) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,  
 (45) un grupo heterocicliisulfonilo opcionalmente sustituido,  
 (46) un grupo sulfo,  
 (47) un grupo sulfamoilo,  
 10 (48) un grupo sulfinamoilo,  
 (49) un grupo sulfenamoilo,  
 (50) un grupo tiocarbamoilo,  
 (51) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido [p. ej., un grupo alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido],  
 (52) un grupo amino opcionalmente sustituido [p. ej., un amino,
- 15 un grupo mono- o dialquilamino opcionalmente sustituido, un grupo mono- o dicalquilamino C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, un grupo mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heterocicliamino opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino, un grupo formilamino, un grupo alquilcarbonilamino opcionalmente sustituido (p. ej., grupo mono- (alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonil)amino),
- 20 un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilamino opcionalmente sustituido, un grupo heterocicliilcarbonilamino opcionalmente sustituido, un grupo alcoxicarbonilamino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-carbonilamino opcionalmente sustituido, un grupo heterocicliiloxicarbonilamino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilamino
- 25 opcionalmente sustituido,
- un grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilsulfonilamino C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heterocicliisulfonilamino opcionalmente sustituido, un grupo arilsulfonilamino C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido].
- 30 En el grupo de sustituyentes A, los ejemplos de cada sustituyente del "grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido",
- "grupo alquilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquenilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquinilo opcionalmente sustituido",  
 35 "grupo alcoxi opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquilcarboniloxi opcionalmente sustituido",  
 "grupo alcoxicarboniloxi opcionalmente sustituido",  
 "grupo monoalquilcarbamoiloxi opcionalmente sustituido",  
 "grupo dialquilcarbamoiloxi opcionalmente sustituido",  
 40 "grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquilcarbonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido",  
 45 "grupo mono- o dialquilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquilcarbonilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo mono(alquil C<sub>1-6</sub>-carbonil)amino opcionalmente sustituido", "grupo alcoxicarbonilamino opcionalmente sustituido" y "grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido" incluyen sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes B siguiente. El número de sustituyentes es de 1 al número máximo sustituible, más preferentemente 1 a
- 50 3, más preferentemente 1.
- En el grupo de sustituyentes A, los ejemplos de cada sustituyente del
- "grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido",  
 55 "grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido",  
 60 "grupo aril C<sub>6-14</sub>-alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido",  
 65 "grupo aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi opcionalmente sustituido",  
 "grupo mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoiloxi opcionalmente sustituido",

- "grupo heterociclioxi opcionalmente sustituido",  
 "grupo heterociclioxi aromático opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalquilsulfanilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo arilsulfanilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido",  
 5 "grupo aralquilsulfanilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo heterocicilsulfanilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido",  
 10 "grupo heterocicilcarbonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo heterocicilsulfonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido",  
 15 "grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo heterocicilsulfonilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido",  
 "grupo amino opcionalmente sustituido",  
 "grupo mono- o dicicloalquilamino C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido",  
 20 "grupo mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo heterocicilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilamino opcionalmente sustituido",  
 25 "grupo heterocicilcarbonilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>-carbonilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo heterociciloxicarbonilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo carbamoilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido",  
 30 "grupo cicloalquilsulfonilamino C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido",  
 "grupo heterocicilsulfonilamino opcionalmente sustituido",  
 "grupo arilsulfonilamino C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido" incluyen sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes B siguiente y el grupo de sustituyentes B' siguiente. El número de sustituyentes es de 1 al número máximo sustituible, más preferentemente 1 a 3, más preferentemente 1.

35

**[Grupo de sustituyentes B]**

En la presente memoria descriptiva, el grupo de sustituyentes B consiste en los sustituyentes (a)-(bb) siguientes.

- 40 (a) un átomo de halógeno,  
 (b) un grupo hidroxilo,  
 (c) un grupo nitro,  
 (d) un grupo ciano,  
 45 (e) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo],  
 50 (f) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo],  
 55 (g) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo],  
 60 (h) un grupo mono- o diheterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno [por ejemplo, un grupo

65

- mono- o diheterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (p. ej., furilo, piridilo, tienilo, pirrolidino, 1-piperidinilo, 4-piperidilo, piperazinilo, 1-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-ilo), que está opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado, mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo],
- (i) un grupo amino opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo amino opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterocíclico y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido (los ejemplos del sustituyente del "alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterocíclico y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido" incluyen un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado (que no es sustituyente de alquilo y alqueno), mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilsulfanilo C<sub>3-7</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, cicloalquilsulfino C<sub>3-7</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilsulfonilo C<sub>3-7</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo]. El número de sustituyentes es uno o más (p. ej., 1 a 5). Los ejemplos del "heterociclilo" del "grupo heterocíclico" y "heterociclilalquilo" incluyen los similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado.],
- (j) un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,
- (k) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, amino, mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo, trimetilsililo (TMS)],
- (l) un grupo formilo,
- (m) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (p. ej., acetilo),
- (n) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo,
- (o) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo,
- (p) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo,
- (q) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (r) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo,
- (s) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo,
- (t) un grupo alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>,
- (u) un grupo alquilsulfino C<sub>1-6</sub>,
- (v) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,
- (w) un grupo carbamoilo,
- (x) un grupo tiocarbamoilo,
- (y) un grupo monoalquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo, etilcarbamoilo),
- (z) un grupo dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (p. ej., dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo),
- (aa) un grupo mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo (p. ej., fenilcarbamoilo 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo), y
- (bb) un grupo mono- o diheterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno-carbamoilo (p. ej., 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo).

#### 50 [Grupo de sustituyentes B']

En la presente memoria descriptiva, el grupo de sustituyentes B' consiste en los sustituyentes (a)-(c) siguientes.

- (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo],
- (b) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo],
- (c) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por

5 uno o más (p. ej., 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, mono- o dialquilamino C<sub>1-6</sub>, mono- o diarilamino C<sub>6-14</sub>, mono- o diaralquilamino C<sub>7-16</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilo, aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo, aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo, alquilsulfanilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfínilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y mono- o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo],

### [Grupo de sustituyentes C]

10 En la presente memoria descriptiva, el grupo de sustituyentes C consiste en los sustituyentes (1)-(6) siguientes.

- 10 (1) un grupo oxo,  
 (2) un grupo imino,  
 (3) un grupo imino opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,  
 (4) un grupo metilideno opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,  
 (5) un grupo cicloalquilideno C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, y  
 (6) un grupo alquileo C<sub>2-7</sub> opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., 1-3) sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (cuando el grupo alquileo C<sub>2-7</sub> es un grupo divalente sobre un átomo de carbono, en otras palabras, cuando el grupo alquileo C<sub>2-7</sub> sustituye a dos átomos de hidrógeno sobre al átomo de carbono antes mencionado, al grupo alquileo C<sub>2-7</sub> forma un cicloalcano C<sub>3-8</sub> junto con el átomo de carbono antes mencionado).

30 Los ejemplos del "grupo alquilo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido", "grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", "grupo alcoxi opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido", "grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" como sustituyente de los sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes C incluyen los similares a los sustituyentes descritos como los sustituyentes que constituyen el grupo de sustituyentes A.

35 Además, los ejemplos del sustituyente del "grupo cicloalquilideno C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido" incluyen sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes B antes mencionado y el grupo de sustituyentes B' antes mencionado. El número de sustituyentes es de 1 al número máximo sustituible, más preferentemente 1-3, más preferentemente 1.

40 Los símbolos de la fórmula (I) y la fórmula (I') se explican a continuación. Para simplificar la descripción, se explican los símbolos de la fórmula (I), y los símbolos respectivos de la fórmula (I') son los mismos que los correspondientes de la fórmula (I).

45 El anillo A es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido. El anillo A es, por ejemplo, un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre opcionalmente mono- o dióxido.

50 W es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido o -CH=CH- opcionalmente sustituido.

55 Además se describen "heterociclos de 5-7 miembros opcionalmente sustituidos" para el anillo A, por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol, 5,6-dihidro-4H-1,2,4-tiadiazina, 4H-1,2,4-tiadiazina, 4,5,6,7-tetrahidro-1,2,4-tiadiazepina, 4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazepina y 4,7-dihidro-1,2,4-tiadiazepina, y se pueden mencionar específicamente los S-mono- o dióxidos de los mismos.

60 Como sustituyente del "heterociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo A, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado. El número de sustituyentes es preferentemente 0 (es decir, no sustituido), o 1 a 5.

65 Cuando están presentes dos sustituyentes sobre un único átomo, los dos sustituyentes se pueden tomar conjuntamente para formar un sustituyente divalente. Como sustituyente divalente, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes C antes mencionado.

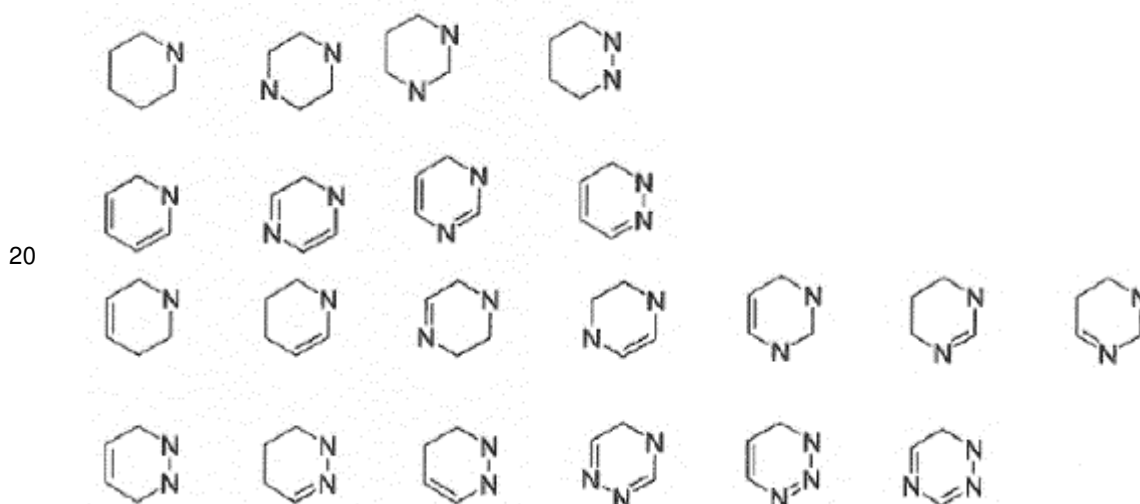
El anillo A es preferentemente, por ejemplo, 1,1-dióxido de 5,6-dihidro-4H-1,2,4-tiadiazina.



El anillo B es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno.

5 Como "heterociclo de 6 miembros que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno" del "heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno" para el anillo B, se puede mencionar un heterociclo no aromático. El heterociclo no aromático puede ser saturado o insaturado.

10 Los ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de hexahidropirimidina, anillo de hexahidropiridazina, anillo de 3,4-dihidro-2H-1,4-oxazina, anillo de 1,2-dihidropiridina, de anillo 1,2-dihidropirazina, anillo de 1,6-dihidropirimidina, anillo de 1,6-dihidropiridazina, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridina, anillo de 1,2,3,4-tetrahidropiridina, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropirazina, anillo de 1,2,3,4-tetrahidropirizina, anillo de 1,2,3,4-tetrahidropirimidina, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridazina, anillo de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, anillo de 1,2,5,6-tetrahidropirimidina, anillo de 1,2,3,6-tetrahidropiridazina, anillo de 1,4,5,6-tetrahidropiridazina, anillo de 1,2,3,4-tetrahidropiridazina, anillo de 4,5-dihidro-1,2,4-triazina, anillo de 1,6-dihidro-1,2,3-triazina, anillo de 1,6-dihidro-1,2,4-triazina. Las estructuras del "heterociclo no aromático" antes mencionado se presentan a continuación.



25 Como sustituyente del "heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno" para el anillo B, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado. El número de sustituyentes es preferentemente 0 (es decir, no sustituido), o 1 a 5.

30 Cuando están presentes dos sustituyentes sobre un único átomo, los dos sustituyentes se pueden tomar conjuntamente para formar un sustituyente divalente. Como sustituyente divalente, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes C antes mencionado.

35 El anillo B es preferentemente, por ejemplo, un heterociclo de 6 miembros que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo nitrógeno, y que opcionalmente tiene además un átomo de nitrógeno, uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, más preferentemente, un heterociclo de 6 miembros que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, y que opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo.

40 El "heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido" es preferentemente, por ejemplo, un anillo de 1,2-dihidropiridina, un anillo de 1,2-dihidropirazina, un anillo de piperazina o un anillo de piperidina.

45 El sustituyente del "heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido" es preferentemente, por ejemplo, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo.

El anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático

opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido.

5 Como "anillo hidrocarbonado no aromático" del "anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar los mencionados anteriormente.

Como "heterociclo no aromático" del "heterociclo no aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar los mencionados anteriormente.

10 Como "anillo hidrocarbonado aromático" del "anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar los mencionados anteriormente.

15 Como "heterociclo aromático" del "heterociclo aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar los mencionados anteriormente.

20 Como sustituyente de cada uno del "anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido", "heterociclo no aromático opcionalmente sustituido", "anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido" y "heterociclo aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes A antes mencionado. El número de sustituyentes es preferentemente 0 (es decir, no sustituido), o 1 a 5.

25 Cuando están presentes dos sustituyentes sobre un único átomo, los dos sustituyentes se pueden tomar conjuntamente para formar un sustituyente divalente. Como sustituyente divalente, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo de sustituyentes C antes mencionado.

30 El anillo D es preferentemente un anillo hidrocarbonado aromático que tiene un número de carbonos de 6 a 14, un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros o un heterociclo condensado bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

35 Como cada uno del "anillo hidrocarbonado aromático que tiene un número de carbonos de 6 a 14", "heterociclo aromático de 5 o 6 miembros" y "heterociclo condensado bicíclico", se pueden mencionar los mencionados anteriormente.

40 El anillo D es preferentemente un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico de 3-8 miembros, un anillo hidrocarbonado aromático de 6-14 miembros, un anillo hidrocarbonado no aromático de 6-14 miembros, un heterociclo aromático monocíclico de 5-6 miembros, un heterociclo no aromático monocíclico de 3-8 miembros, un heterociclo aromático condensado de 8-14 miembros o un heterociclo no aromático condensado de 6-14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

45 El anillo D es particularmente preferentemente, por ejemplo, cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub> (p. ej., anillo de benceno, anillo de naftaleno), anillo de dihidronaftaleno, anillo de tetrahidronaftaleno, anillo de dihidroindeno, anillo de azetidina, anillo de piperidina, anillo de furano, anillo de piridina, anillo de pirazol, anillo de 1,2,4-oxadiazol, anillo de dihidrobenzodioxina, anillo de dihidrobenzofurano, anillo de benzodioxol, anillo de benzofurano, anillo de indol, anillo de quinolina, anillo de bencimidazol, anillo de benzotiazol, anillo de indazol, anillo de dibenzotiofeno o anillo de tiofeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

50 El sustituyente del anillo D es preferentemente, por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

- un átomo de halógeno,
- un grupo ciano,
- un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,
- un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>,
- un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, y
- un grupo mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,

o, por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

- 60 (1) un átomo de halógeno;
- (2) ciano;
- (3) hidroxilo;
- (4) oxo;
- 65 (5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> y 3) alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>;

- (6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;  
 (7) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;  
 (8) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (9) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;  
 5 (10) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (11) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
 (12) pirrolidina;  
 10 (13) dihidrobenzofurano;  
 (14) morfolina;  
 (15) oxetano sustituido por un átomo de halógeno;  
 (16) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (17) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;  
 15 (18) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;  
 (19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;  
 (20) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahydropirano;  
 (21) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;  
 20 (22) cicloalqueniloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (23) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 (24) piridiloxi opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 25 (25) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (26) tetrahydrofuraniloxi;  
 (27) tetrahydropiraniloxi; y  
 (28) dihydrobenzofuraniloxi.

30 L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>2-6</sub> o alquilileno C<sub>2-6</sub>.

35 Se describe además un "espaciador que tiene la cadena principal que tiene un número de átomos de 1-8" para L que es preferentemente, por ejemplo, -Y<sup>a</sup>-X<sup>a</sup>-, -X<sup>a</sup>-Y<sup>a</sup>- o -Y<sup>a</sup>-X<sup>a</sup>-Y<sup>b</sup>- (X<sup>a</sup> es un enlace, -O-, -NR<sup>a</sup>-, -S(O)n-, -CO-NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>-, -NR<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>a</sup>-CO-NR<sup>b</sup>-, -NR<sup>a</sup>-COO- o -OCO-NR<sup>a</sup>-; n es 0, 1 o 2;

40 Y<sup>a</sup> e Y<sup>b</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un enlace, un grupo alquilenos C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alquilenos C<sub>2-6</sub> o un grupo alquilileno C<sub>2-6</sub>;

40 R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido.

45 L es preferentemente, por ejemplo, un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquilenos C<sub>1-6</sub>, alquilenos C<sub>2-6</sub> o alquilileno C<sub>2-6</sub>, particularmente, preferentemente un enlace.

n es 0, 1 o 2.

50 n es preferentemente, por ejemplo, 2.

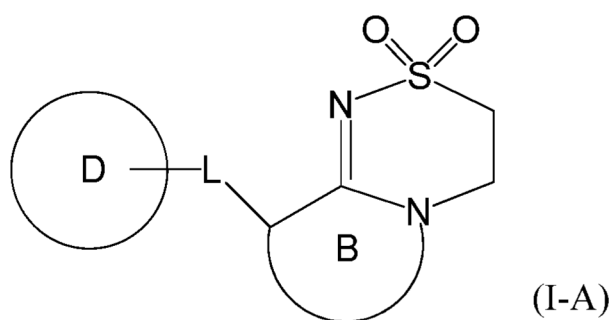
Los ejemplos preferibles del sustituyente, resto, anillo y similares explicados en la presente memoria descriptiva se usan más preferentemente combinados.

55 Como compuesto (I'), es preferido un compuesto donde, por ejemplo, L es un enlace y el anillo D es un anillo de benceno opcionalmente sustituido.

Como compuesto (I'), es preferido, por ejemplo, el compuesto (I-A) que se presenta a continuación.

[Compuesto (I-A)]

60 Un compuesto representado por la fórmula (I-A)



donde

5 el anillo B es un heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo nitrógeno, y que opcionalmente tiene además 1 átomo de nitrógeno,

10 el anillo D es un anillo hidrocarbonado aromático que tiene un número de carbonos de 6 a 14, un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros o un heterociclo condensado bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo ciano,

15 un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, y un grupo mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,

20 L es un enlace, -O-, -CO-NH-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquileno C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub> o alquinileno C<sub>2-6</sub>, y n es 2, o una sal del mismo.

25 Como compuesto (I-A), es particularmente preferido un compuesto donde el anillo B es un heterociclo de 6 miembros, que tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, y que tiene además un átomo de nitrógeno, que está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o una sal del mismo.

En otra realización de la presente invención, de los compuestos (I), un compuesto donde el anillo A y anillo B son cada uno un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido,

30 el anillo B tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno, y

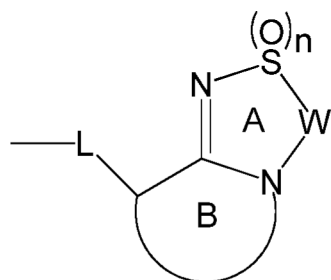
35 L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquileno C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub> o alquinileno C<sub>2-6</sub> (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-i)) es preferible.

De los compuestos (I-i) antes mencionados, un compuesto donde

40 W es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido y n es 2

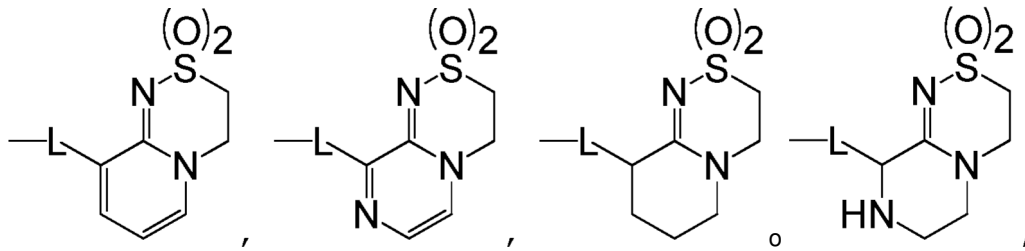
(en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-ii)) es más preferible.

De los compuestos (I-i)-(I-ii), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



45

es



5 el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno; hidroxi;

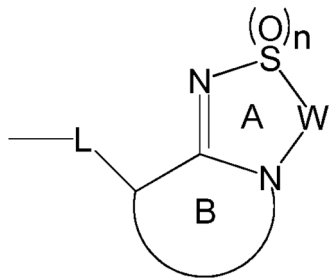
alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 alcoxi C<sub>1-6</sub>; y  
 alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo

10

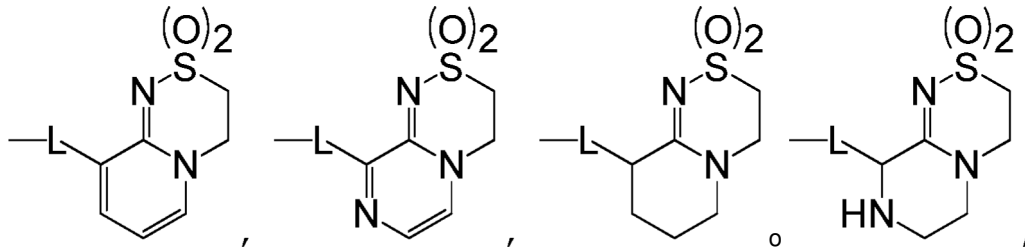
(en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-iii)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-iii), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):

15



es

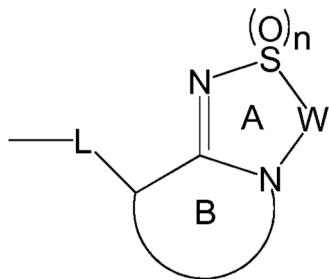


20

el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-iv)) es más preferible.

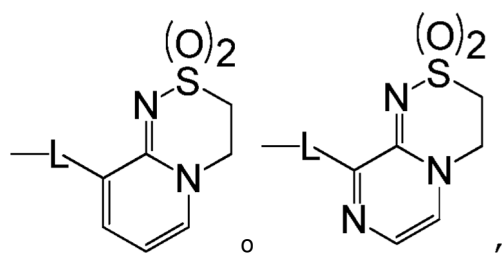
25

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-iv), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



30

es



el anillo B está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-v)) es más preferible.

5 Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-v), un compuesto donde

L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, alquileno C<sub>1-6</sub> o alquinileno C<sub>2-6</sub> (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-vi)) es más preferible.

10 Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-vi), un compuesto donde

L es un enlace

15 (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-vii)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-vii), un compuesto donde

20 el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado no aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático condensado de 8-14 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático condensado de 6-14 miembros opcionalmente sustituido (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-viii)) es más preferible.

25 Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-viii), un compuesto donde

el anillo D es

30 cicloalcano C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,  
 areno C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,  
 dihidronaftaleno opcionalmente sustituido,  
 tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido,  
 35 dihidroindeno opcionalmente sustituido,  
 tiofeno opcionalmente sustituido,  
 azetidina opcionalmente sustituida,  
 piperidina opcionalmente sustituida,  
 furano opcionalmente sustituido,  
 40 piridina opcionalmente sustituida,  
 pirazol opcionalmente sustituido,  
 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido,  
 dihidrobenzodioxina opcionalmente sustituida,  
 dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido,  
 45 benzodioxol opcionalmente sustituido,  
 benzofurano opcionalmente sustituido,  
 indol opcionalmente sustituido,  
 quinolina opcionalmente sustituida,  
 bencimidazol opcionalmente sustituido,  
 50 benzotiazol opcionalmente sustituido,  
 indazol opcionalmente sustituido, o  
 dibenzotiofeno opcionalmente sustituido

(en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-ix)) es más preferible.

55 Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-ix), un compuesto donde

el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub>, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol,

benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de entre

- 5 (1) un átomo de halógeno;  
 (2) ciano;  
 (3) hidroxí;  
 (4) oxo;  
 (5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> y 3) alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;  
 10 (6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;  
 (7) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;  
 (8) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (9) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;  
 15 (10) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (11) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
 (12) pirrolidina;  
 20 (13) dihidrobenzofurano;  
 (14) morfolina;  
 (15) oxetano sustituido por un átomo de halógeno;  
 (16) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (17) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;  
 25 (18) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;  
 (19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;  
 (20) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahidropirano;  
 (21) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;  
 30 (22) cicloalqueno C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (23) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 (24) piridilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 35 (25) sililo C<sub>1-6</sub> sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (26) tetrahydrofuranilo C<sub>1-6</sub>;  
 (27) tetrahydropiranilo C<sub>1-6</sub>; y  
 (28) dihidrobenzofuranilo C<sub>1-6</sub>;  
 40 (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-x)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-ix), un compuesto donde

- 45 el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, benceno, naftaleno, piridina o tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xi)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-xi), un compuesto donde

- 50 el anillo D es benceno opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre
- (1) un átomo de halógeno;  
 (2) ciano;  
 (3) hidroxí;  
 55 (4) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> y 3) alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;  
 (5) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;  
 (6) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;  
 60 (7) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (8) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;  
 (9) fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (10) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
 65 (11) pirrolidina;  
 (12) dihidrobenzofurano;

- 5 (13) morfolina;  
 (14) oxetano sustituido por un átomo de halógeno;  
 (15) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (16) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;  
 (17) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;  
 (18) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;  
 (19) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahidropirano;  
 10 (20) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;  
 (21) cicloalquenilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (22) feniloxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 15 (23) piridiloxi opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 (24) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (25) tetrahydrofuraniloxi;  
 (26) tetrahidropiraniloxi; y  
 (27) dihydrobenzofuraniloxi

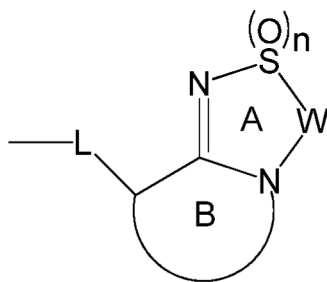
20 (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xii)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-xii), un compuesto donde el anillo D es benceno opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre

- 25 (1) un átomo de halógeno;  
 (2) hidroxilo;  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 30 (4) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
 (5) fenilcarbonilo;  
 (6) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;  
 (7) fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 35 (8) pirrolidina;  
 (9) dihydrobenzofurano;  
 (10) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;  
 (11) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahidropirano;  
 40 (12) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (13) cicloalquenilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (14) feniloxi opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 45 (15) piridiloxi sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;  
 (16) tetrahydrofuraniloxi;  
 (17) tetrahidropiraniloxi; y  
 (18) dihydrobenzofuraniloxi

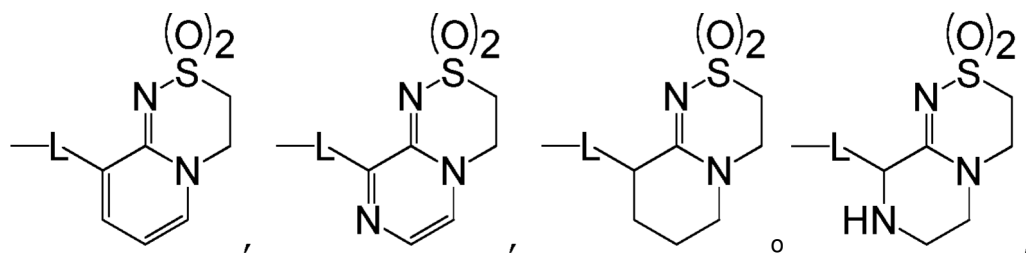
50 (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xiii)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-iii) y (I-viii)-(I-ix), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



55 es





el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre

- 5 un átomo de halógeno;  
 hidroxi;  
 alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;  
 alcoxi C<sub>1-6</sub>; y  
 10 alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

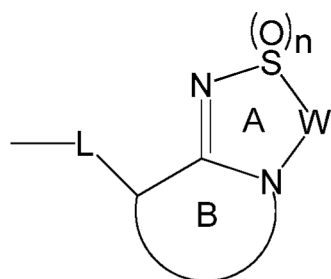
el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub>, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno de los cuales está

- 15 opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de entre
- (1) un átomo de halógeno;
  - (2) ciano;
  - (3) hidroxi;
  - 20 (4) oxo;
  - (5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;
  - (6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido;
  - (7) carbonilo sustituido;
  - (8) alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido;
  - 25 (9) arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido;
  - (10) aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido;
  - (11) pirazol opcionalmente sustituido;
  - (12) pirrolidina;
  - (13) dihidrobenzofurano;
  - 30 (14) morfolina;
  - (15) oxetano sustituido;
  - (16) sulfanilo sustituido;
  - (17) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> sustituido;
  - (18) dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo;
  - 35 (19) dioxaborolano sustituido;
  - (20) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;
  - (21) cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>;
  - (22) cicloalqueniloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido;
  - (23) ariloxi C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido;
  - 40 (24) aralquiloxi C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido;
  - (25) piridiloxi opcionalmente sustituido;
  - (26) sililoxi sustituido;
  - (27) tetrahidrofuraniloxi;
  - (28) tetrahidropiraniloxi; y
  - 45 (29) dihidrobenzofuraniloxi,

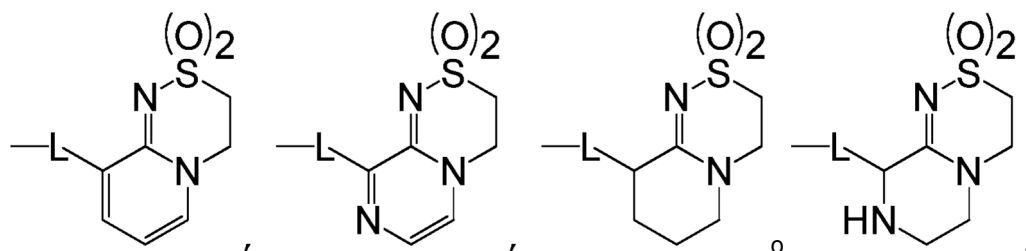
L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquil C<sub>1-6</sub>), -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquileno C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub> o alquilileno C<sub>2-6</sub>

50 (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xiv)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-iii) y (I-viii)-(I-x), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre

un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, átomo de cloro); hidroxi;

alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor);

alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi); y

alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclohexano), areno C<sub>6-14</sub> (p. ej., benceno, naftaleno), dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de entre

(1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, átomo de cloro);

(2) ciano;

(3) hidroxi;

(4) oxo;

(5) alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo) y 3) alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxicarbonilo);

(6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxicarbonilo) o fenilo;

(7) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo);

(8) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi);

(9) alqueno C<sub>2-6</sub> (p. ej., vinilo) sustituido por fenilo;

(10) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, átomo de cloro), alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo), cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi);

(11) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclopropilo);

(12) pirrolidina;

(13) dihidrobenzofurano;

(14) morfolina;

(15) oxetano sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor);

(16) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) o alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo);

(17) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilsulfoniloxi) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor);

(18) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo);

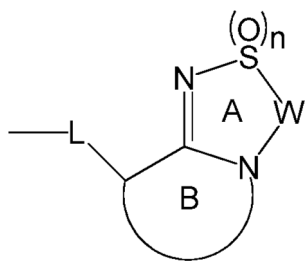
(19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;

(20) alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, neopentoxi, 1-etilpropoxi) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), tetrahydrofurano y tetrahidropirano;

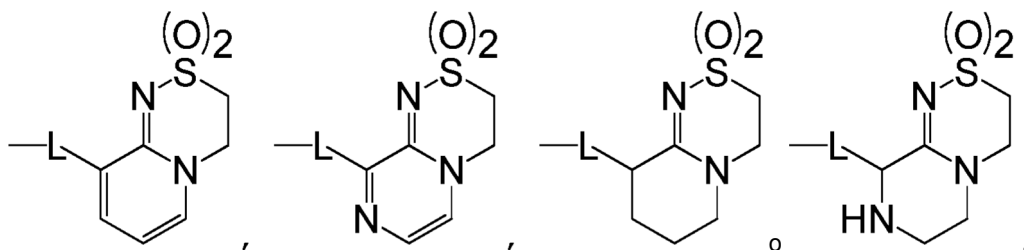
- (21) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi) opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo), oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub> (p. ej., 1,2-etilendioxi);  
 (22) cicloalquenoiloxi C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclohexenoiloxi) opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo);  
 5 (23) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi, isopropoxi, butoxi) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor);  
 (24) piridiloxi opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro) o alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor);  
 10 (25) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo, terc-butilo);  
 (26) tetrahidrofuraniloxi;  
 (27) tetrahidropiraniloxi; y  
 (28) dihidrobenzofuraniloxi,
- 15 L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -alquilenos C<sub>1-6</sub> (p. ej., etileno), alquilenos C<sub>2-6</sub> (p. ej., etenileno) o alquilenos C<sub>2-6</sub> (p. ej., etinileno)

(en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xv)) es más preferible.

- 20 Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-iv), (I-viii)-(I-xi) e (I-xiv)-(I-xv), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



- 25 es



- 30 el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-2) seleccionados de entre un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>,

el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, benceno, naftaleno, piridina o tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

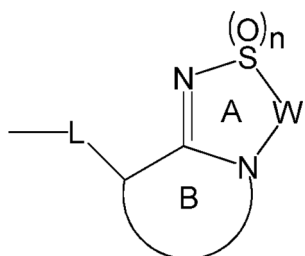
- 35 (1) un átomo de halógeno;  
 (2) hidroxilo;  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 40 (4) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
 (5) fenilcarbonilo;  
 (6) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo (preferentemente 1-2);  
 (7) fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3) o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);  
 45 (8) pirrolidina;  
 (9) dihidrobenzofurano;  
 (10) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);  
 (11) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;  
 50

- (12) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);  
 (13) cicloalquenoiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);  
 (14) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (15) piridiloxi sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3) sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);  
 (16) tetrahidrofuraniloxi;  
 (17) tetrahidropiranoiloxi; y  
 (18) dihidrobenzofuraniloxi, y

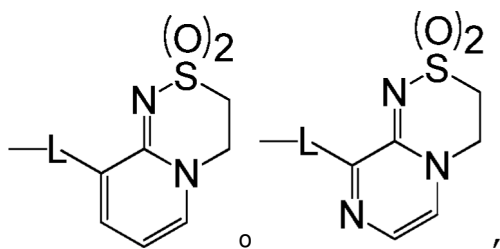
L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CO-NH-, alquilenos C<sub>1-6</sub> o alquínilos C<sub>2-6</sub>

(en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xvi)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-xvi), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



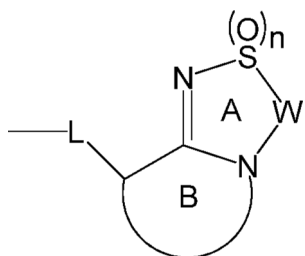
el anillo B está opcionalmente sustituido por un alquilo C<sub>1-6</sub>, el anillo D es benceno opcionalmente monosustituido por

- (1) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> o  
 (2) feniloxi opcionalmente monosustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, y

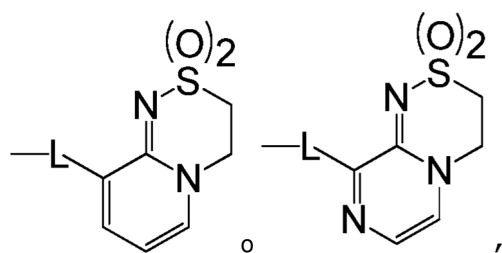
L es un enlace

(en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xvii)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-xvi), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



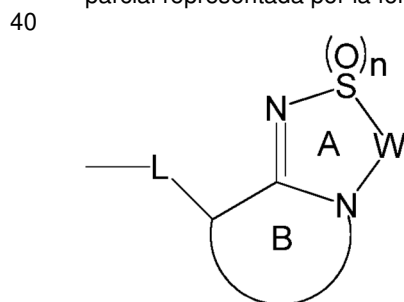
el anillo B está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-2),  
 el anillo D es benceno opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

- 5
- (1) un átomo de halógeno;
  - (2) hidroxilo;
  - (3) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre  
 10 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3) y alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);
  - (4) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-2) o fenilo (preferentemente 1-2);
  - (5) fenilcarbonilo;
  - 15 (6) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo (preferentemente 1-2);
  - (7) fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3) o alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);
  - (8) pirrolidina;
  - (9) dihidrobenzofurano;
  - (10) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);
  - 20 (11) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (preferentemente 1-3) seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
  - (12) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);
  - (13) cicloalquenilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (preferentemente 1-3);
  - 25 (14) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3), y alcoxi C<sub>1-6</sub>;
  - (15) piridiloxi sustituido (preferentemente 1-3) por un átomo de halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por uno o más átomos de halógeno (preferentemente 1-3);
  - 30 (16) tetrahidrofuraniloxi;
  - (17) tetrahidropiraniloxi; y
  - (18) dihidrobenzofuraniloxi, y

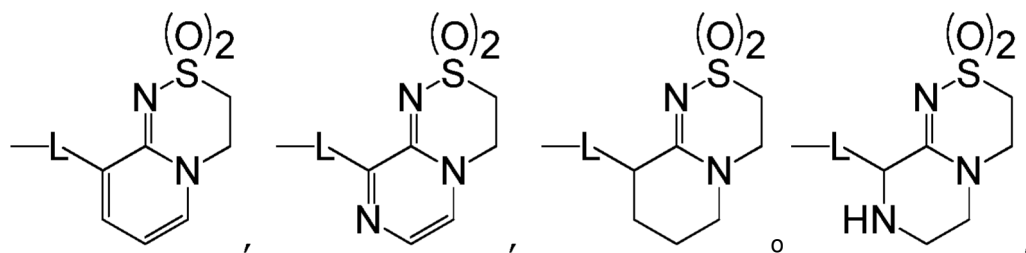
L es un enlace

35 (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xviii)) es más preferible.

Alternativamente, de los compuestos (I-i)-(I-iii), (I-viii)-(I-x) e (I-xiv)-(I-xv), un compuesto donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, átomo de cloro);

5

alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor); y alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi),

10

el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclohexano), areno C<sub>6-14</sub> (p. ej., benceno, naftaleno), tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, piridina, indol o benzotiazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

15

- (1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, átomo de cloro);
- (2) hidroxil;
- (3) oxo;
- (4) alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo);

20

- (5) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclobutilo) opcionalmente sustituido por fenilo;
- (6) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (p. ej., metilcarbonilo);
- (7) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi);
- (8) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, átomo de cloro), alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo) y alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi);
- (9) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclopropilo);

25

- (10) pirrolidina;
- (11) morfolina;
- (12) oxetano sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor);
- (13) sulfanilo sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo);
- (14) alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, neopentoxi, 1-etilpropoxi) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), tetrahydrofurano y tetrahidropirano;
- (15) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> (p. ej., ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi) opcionalmente sustituido por oxo;
- (16) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), ciano, hidroxil, alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor) y alcoxi C<sub>1-6</sub> (p. ej., metoxi);
- (17) piridiloxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub> (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor); y
- (18) dihidrobenzofuraniloxi,

30

35

40

45

L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, alquileno C<sub>1-6</sub> (p. ej., etileno), alquenileno C<sub>2-6</sub> (p. ej., etenileno) o alquilileno C<sub>2-6</sub> (p. ej., etinileno)

(en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xix)) es más preferible.

50

Asimismo, en otra realización de la presente invención, de los compuestos (I), un compuesto donde el anillo D es benceno opcionalmente monosustituido por

55

- (1) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> o
- (2) feniloxi opcionalmente sustituido por un alquilo C<sub>1-6</sub> (en lo sucesivo denominado en ocasiones compuesto (I-xix)) es preferible.

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos de Ejemplo. De los mismos,

2,2 dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo;

2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo;  
 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo; y  
 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo son preferibles.

5 Cuando el compuesto (I') es una sal, los ejemplos de tal sal incluyen sal de metal, sal de amonio, sal con base orgánica, sal con ácido inorgánico, sal con ácido orgánico, sal con aminoácido básico o ácido. Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario; sal de aluminio. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico. De estas, las sales farmacéuticamente aceptables son preferibles. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (p. ej., sal de sodio, sal de potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario), sales de amonio. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos del mismo incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico.

25 Cuando el compuesto (I') tiene isómeros tales como tautómero, isómero óptico, estereoisómero, isómero posicional, isómero rotacional, cualquier isómero y mezcla de isómeros están abarcados en el compuesto de la presente invención. Asimismo, cuando el compuesto (I') tiene un isómero óptico, un isómero óptico separado de un racemato también está abarcado en el compuesto (I').

30 El compuesto (I') puede ser un cristal, y una única forma cristalina y una mezcla de formas cristalinas están abarcadas en el compuesto (I').

35 El compuesto (I') puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. Aquí, el cocrystal o la sal de cocrystal significa una sustancia cristalina, que está constituida por dos o más clases de sólidos específicos que tienen cada una propiedades físicas diferentes (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad y similares) a temperatura ambiente. El cocrystal y la sal de cocrystal se pueden producir según un procedimiento de cocrystalización conocido por sí mismo.

40 El compuesto (I') puede ser un solvato (p. ej., hidrato) o un no solvato, ambos de los cuales están abarcados en el compuesto (I').

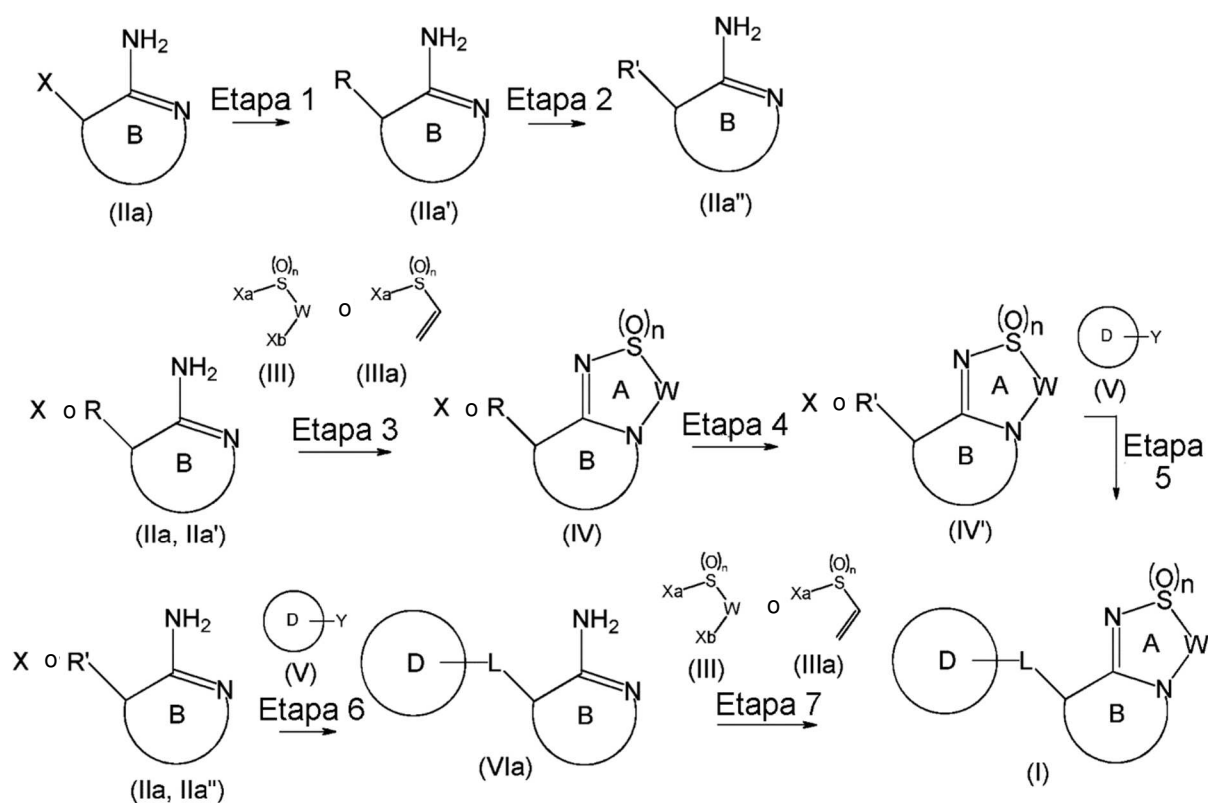
45 Un compuesto marcado o sustituido con un isótopo (p. ej., <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I) y similares también está abarcado en el compuesto (I'). El compuesto marcado con, o sustituido por, un isótopo se puede usar como un trazador (trazador TEP) para usarlo para, por ejemplo, tomografía de emisión de positrones (TEP), y es útil en el campo del diagnóstico médico.

### [Procedimiento de producción]

50 El procedimiento de producción del compuesto (I) de la presente invención se explica a continuación. El compuesto (I') que abarca el compuesto (I) también se puede producir según el procedimiento de producción del compuesto (I) explicado a continuación.

55 El compuesto (I) de la presente invención se obtiene según, por ejemplo, el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción siguiente o un procedimiento análogo al mismo y similares. Cada símbolo de los compuestos en los esquemas de reacción es como se definió anteriormente. Cada compuesto mostrado en el esquema de reacción puede formar una sal. Los ejemplos de la sal incluyen sales similares a las sales del compuesto (I'). Además, una mezcla de reacción del compuesto obtenido en cada etapa se puede usar directamente o como un producto bruto para la reacción siguiente. El compuesto también se puede aislar de la mezcla de reacción según un procedimiento convencional, y se puede purificar fácilmente mediante un procedimiento conocido por sí mismo, por ejemplo, medios de separación tales como extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, destilación, cromatografía y similares. Alternativamente, como compuesto del esquema, también se puede usar directamente un producto comercializado.

65 El diagrama que muestra los esquemas de reacción se presenta a continuación.



**Esquema de reacción 1**

5 En las fórmulas, X, Xa, Xb son grupos salientes. Los ejemplos del "grupo saliente" incluyen átomos de halógeno, grupos sulfoniloxi tales como grupo p-toluenosulfoniloxi, grupo metanosulfoniloxi, grupo trifluorometanosulfoniloxi y similares. X es preferentemente un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, yodo.

10 Xa y Xb son cada uno preferentemente un átomo de halógeno tal como flúor, cloro. Xc es preferentemente un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo, yodo. P es un grupo protector. Los ejemplos del "grupo protector" incluyen un grupo t-butildimetilsililo, un grupo t-butoxicarbamato, un grupo 1,8-diaminonaftilo. R es un grupo funcional tal como un grupo ciano, un grupo éster, un grupo carboxi, un grupo amido, un grupo aldehído, un grupo acilo, un grupo imino, un grupo amino protegido, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo azido, un grupo isocianato. R' es un grupo funcional tal como un grupo éster, un grupo carboxi, un grupo amido, un grupo aldehído, un grupo amino, una amidina, una hidroxiamidina, un alquilimidato, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, que se obtiene convirtiendo R. Y es un grupo funcional de metal orgánico tal como un ácido bórico, un borato, un ácido vinilbórico, un vinilborato, un ácido propenilbórico, un propenilborato, un haluro de magnesio, litio; un grupo funcional orgánico tal como un grupo carboxi, un grupo éster, un grupo amino, un grupo aldehído, un grupo amido, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo sulfanilo (mercapto), un grupo sulfanilmetilo (mercaptometilo), un grupo aminometilo, un grupo aminocianato, un grupo carbamato, un grupo etinilo, un grupo hidrazido; un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo, yodo; un átomo de hidrógeno, que es capaz de formar un grupo enlazador (L) reaccionando con X o R'. Particularmente, cuando el anillo D es un anillo saturado, Y puede ser un grupo carbonilo formado conjuntamente con el átomo de carbono constituyente del anillo, o un átomo de nitrógeno constituyente del anillo por sí mismo. R<sup>1</sup> es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilcarbonilo o un grupo protector, R<sup>2</sup> un grupo hidroxilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido o deuterio, y R<sup>3</sup> es un grupo alquilo opcionalmente sustituido. El anillo Ba es un anillo insaturado abarcado en la definición del anillo B y el anillo Bb es un anillo saturado abarcado en la definición del anillo B. Además, el anillo A, anillo B, anillo D, L y W son como se definen en las reivindicaciones.

25 El procedimiento de producción del compuesto (I) se explica a continuación según los Esquemas de reacción antes mencionados.

30 **[Etapa 1]**

35 El compuesto (IIa') puede ser un producto comercializado o también se puede producir según un procedimiento conocido o un procedimiento análogo al mismo. Por ejemplo, en la Etapa 1, el compuesto (IIa') se puede producir sometiendo el compuesto (IIa) a una reacción de acoplamiento o reacción de sustitución nucleofílica con un reactivo nucleofílico tal como un cianuro de metal y similares, o haciendo reaccionar el compuesto (IIa) con un metal orgánico y similares y a continuación haciendo reaccionar el compuesto resultante con un reactivo electrofílico tal como dióxido de carbono.



La reacción de acoplamiento con un reactivo nucleofílico tal como cianuro de metal se lleva a cabo, por ejemplo, usando una base y un reactivo de paladio o un reactivo de cobre. Se puede usar un ligando fosfina según sea necesario.

5 Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio; carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio; sales de cesio tales como carbonato de cesio; fosfatos de metal alcalino tales como fosfato de tripotasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio; aminas tales como trimetilamina, trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina; aminas cíclicas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), y similares.

15 Los ejemplos del reactivo de paladio incluyen tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), trans-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), acetato de paladio (II) y similares.

Los ejemplos del catalizador de cobre incluyen yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre y similares.

20 Los ejemplos del ligando fosfina incluyen trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(díciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-*tert*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

25 En esta reacción, se puede usar, por ejemplo, ciclohexil-1,2-diamina, N,N'-dimetilciclohexil-1,2-diamina o ácido picolínico y similares según sea necesario.

30 Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente conocido, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol; éteres tales como dietil éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; cetonas tales como acetona, 2-butanona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o mezclados en una relación adecuada.

35 Esta reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón según sea necesario.

40 En esta reacción, por 1 mol del compuesto de partida, la cantidad del reactivo nucleofílico tal como un cianuro de metal es generalmente aproximadamente 0,5-aproximadamente 10 moles, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 moles, la cantidad de la base es generalmente aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 equivalentes, la cantidad de reactivo de paladio o reactivo de cobre es generalmente aproximadamente 0,01-aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01-aproximadamente 0,5 equivalentes, la cantidad del ligando fosfina es generalmente aproximadamente 0,01-aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01-aproximadamente 0,5 equivalentes, y la cantidad de la ciclohexil-1,2-diamina es generalmente aproximadamente 0,01-aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01-aproximadamente 1 equivalente. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C-200 °C, preferentemente 50 °C-150 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

50 Una base se puede usar en la reacción de sustitución con un reactivo nucleofílico tal como cianuro de metal según sea necesario.

55 Los ejemplos de la base usada para la reacción incluyen hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio; carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio; sales de cesio tales como carbonato de cesio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio; amina tal como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina; amina cíclica tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU, y similares.

60 Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente conocido, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol; éteres tales como dietil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; cetonas tales como acetona, 2-butanona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o mezclados en una relación adecuada.

65

Esta reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera tal como de nitrógeno, argón según sea necesario.

En esta reacción, por 1 mol del compuesto de partida, la cantidad del reactivo nucleofílico tal como un cianuro de metal y similares es generalmente aproximadamente 1-aproximadamente 10 moles, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 moles, y la cantidad de la base es generalmente aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 equivalentes. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C-200 °C, preferentemente 50 °C-150 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

El metal orgánico y similares usados en la etapa de la reacción con un reactivo electrofílico tal como dióxido de carbono después de la reacción con el metal orgánico y similares incluyen LDA (diisopropilamida de litio), butillitio, bromuro de metilmagnesio.

Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como un disolvente aprótico (p. ej., compuesto polar (p. ej., DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), HMPA (triamida hexametilfosfórica)), un compuesto de nitrilo (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), un compuesto de éter (THF (tetrahidrofurano), dioxano, dietil éter, dibutil éter, dimetoxietano), un compuesto de cetona (acetona, etil metil cetona, isobutil metil cetona), un hidrocarburo aromático (p. ej., benceno, tolueno, xileno), un hidrocarburo aromático halogenado (p. ej., monoclorobenceno, diclorobenceno), un hidrocarburo alifático (hexano, heptano, octano), y un disolvente mixto de los mismos, y similares).

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -78 a aproximadamente 60 °C, preferentemente aproximadamente -20 a aproximadamente 20 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas temperaturas según sea necesario. El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 10 min-aproximadamente 24 h, preferentemente aproximadamente 30 min-12 h. Se puede emplear un tiempo de reacción no inferior a, o no superior a, los anteriores según sea necesario.

## [Etapa 2]

El compuesto (IIa") puede ser un producto comercializado o también se puede producir según un procedimiento conocido o un procedimiento análogo al mismo. Por ejemplo, en la etapa 2, el compuesto (IIa") se puede producir convirtiendo el grupo funcional R del compuesto (IIa') en un grupo funcional R' usando hidrólisis, oxidación, reducción, adición nucleofílica, desprotección y similares.

Los ejemplos representativos de algunos de los grupos funcionales R se explican más específicamente a continuación.

### (1) Hidrólisis del grupo ciano, grupo amido o grupo éster

Por ejemplo, un grupo amido o un grupo éster se puede convertir en un grupo carboxilo mediante hidrólisis. Un grupo ciano se puede convertir en un grupo éster, un grupo amido y similares mediante hidrólisis, y convertir en un grupo carboxilo empleando condiciones fuertes tales como calentamiento, tiempo de reacción prolongado y similares.

Para estas reacciones, se emplea generalmente el procedimiento de hidrólisis en condiciones básicas o condiciones ácidas.

La hidrólisis en condiciones básicas se lleva a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento con un álcali tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La hidrólisis se lleva a cabo preferentemente disolviendo el compuesto (IIa') en un alcohol tal como metanol, etanol; un disolvente hidrosoluble tal como tetrahidrofurano, dioxano; o un disolvente mixto de los mismos, y tratando la solución con una solución acuosa de álcali tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa de hidróxido de litio y similares.

En esta reacción, la cantidad de la solución acuosa de álcali es generalmente aproximadamente 1-aproximadamente 10 equivalentes, por 1 mol del compuesto de partida. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C-100 °C, preferentemente 20 °C-100 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

La hidrólisis en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico. La hidrólisis se lleva a cabo preferentemente disolviendo el compuesto (IIa') en un alcohol tal como metanol, etanol; un disolvente hidrosoluble tal como tetrahidrofurano, dioxano; o un disolvente mixto de los mismos, y tratando la solución con una solución acuosa de ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico.

En esta reacción, la cantidad de la solución acuosa de ácido es generalmente aproximadamente 1-aproximadamente 10 equivalentes, por 1 mol del compuesto de partida. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C-100 °C, preferentemente 20 °C-100 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

**(2) Reducción del grupo ciano, grupo éster o grupo amido**

5 Alternativamente, por ejemplo, un grupo ciano o un grupo éster se puede convertir en un grupo aldehído mediante reducción, un grupo éster se puede convertir en un grupo hidroximetilo mediante reducción, y un grupo ciano o un grupo amido se puede convertir en un grupo aminometilo mediante reducción.

10 Los ejemplos del agente reductor incluyen hidruros de metal tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisopropilo y aluminio; boranos tales como complejo borano-tetrahidrofurano, y similares. La cantidad del agente reductor que se debe usar es aproximadamente 0,5-aproximadamente 10 moles, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 moles, por 1 mol del compuesto. Además, se puede añadir un catalizador ácido conjuntamente con el agente reductor cuando se desee. Los ejemplos del catalizador ácido incluyen ácidos protónicos (p. ej., ácido acético, ácido trifluoroacético), ácidos de Lewis (p. ej., cloruro de aluminio) y similares.

15 Esta reacción se puede llevar a cabo ventajosamente sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. Tal disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción continúe, y los ejemplos del mismo incluyen agua; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol; hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietil éter, diisopropil éter; anilinas tales como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano; un disolvente mixto de los mismos y similares.

20 La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente 0 a aproximadamente 120 °C, preferentemente aproximadamente 25 a aproximadamente 60 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas temperaturas según sea necesario. El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 10 min-aproximadamente 24 h, preferentemente aproximadamente 30 min-12 h. Se puede emplear un tiempo de reacción no inferior a, o no superior a, los anteriores según sea necesario.

**(3) Reducción del grupo azido o grupo nitro**

30 Alternativamente, un grupo azido o un grupo nitro se puede convertir en un grupo amino mediante reducción. Esta reacción se puede llevar a cabo específicamente, por ejemplo, mediante reducción con un agente reductor de metal tal como borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio como agente reductor, o reducción catalítica con un metal de transición (paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio, etc.). Los ejemplos del disolvente orgánico usado para la reacción de reducción incluyen metanol, etanol, alcohol butílico terciario, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetona, acetato de etilo, ácido acético, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares.

35 La temperatura de reacción para la reacción de reducción es generalmente -20 a 80 °C, preferentemente aproximadamente 0 a aproximadamente 40 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas temperaturas según sea necesario. El tiempo de reacción para la reacción de reducción es generalmente 5 min-24 h, preferentemente 30 min-12 h. Se puede emplear un tiempo de reacción no inferior a, o no superior a, los anteriores según sea necesario.

**(4) Desprotección del grupo amino protegido**

45 Alternativamente, un grupo amino protegido se puede convertir en un grupo amino mediante desprotección.

50 Los ejemplos de la desprotección del grupo protector tal como un grupo acetilo, grupo benzoilo incluyen la desprotección en condiciones ácidas, desprotección mediante hidrólisis básica y similares.

55 La desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, sin disolvente o en un disolvente orgánico (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, fluorobenceno, trifluorobenceno, dioxano, acetato de etilo, anisol, metanol, etanol, alcohol isopropílico), agua o disolvente mixto de los mismos, en presencia de un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.), un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.), a 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas según sea necesario.

60 La desprotección mediante hidrólisis básica se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (p. ej., un éter (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter), un alcohol (metanol, etanol, etc.), un benceno (benceno, tolueno, etc.), una cetona (acetona, etil metil cetona, etc), un nitrilo (acetonitrilo, etc.), una amida (dimetilformamida, etc.)), agua o una mezcla de dos o más clases de los mismos, en presencia de un ácido inorgánico (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc) a 0 a 200 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas según sea necesario.

65 Los ejemplos de la desprotección de un grupo protector tal como un grupo benzoilo, un grupo benciloxycarbonilo, un

grupo t-butoxicarbonilo incluyen la desprotección en condiciones ácidas, desprotección mediante hidrogenólisis y similares.

La desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, fluorobenceno, trifluorobenceno, dioxano, acetato de etilo, anisol, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.) o en ausencia de un disolvente orgánico, o una solución acuosa del mismo, en presencia de un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.), un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.), a 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas según sea necesario.

La desprotección mediante hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (p.ej., un éter (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter, etc.), un alcohol (metanol, etanol, etc.), un benceno (benceno, tolueno, etc.), una cetona (acetona, etil metil cetona, etc), un nitrilo (acetonitrilo, etc.), una amida (dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más clases de los mismos), en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de paladio, níquel Raney, etc), en una atmósfera de hidrógeno, a presión normal o con presurización o en presencia de formato de amonio, a 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas según sea necesario.

Los ejemplos de la desprotección de un grupo protector tal como un grupo bencilo incluyen la desprotección mediante reacción con clorocarbonato de 1-cloroetilo, y haciendo reaccionar la sal cuaternaria resultante con un disolvente tal como metanol, o desprotección mediante hidrogenólisis, y similares.

La reacción con clorocarbonato de 1-cloroetilo se lleva a cabo ventajosamente sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción. Tal disolvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción continúe. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico (cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tolueno, fluorobenceno, trifluorobenceno, dioxano, acetato de etilo), a 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas temperaturas según sea necesario. Y a continuación, la mezcla de reacción se concentra para proporcionar una sal cuaternaria, y a continuación la sal cuaternaria se disuelve en un alcohol tal como metanol, etanol; o en un disolvente mixto del alcohol y un disolvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano, dioxano.

En esta reacción, la temperatura de reacción es generalmente 0 °C-100 °C, preferentemente 20 °C-80 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 10 h.

La desprotección mediante hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (un éter (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter, etc.), un alcohol (metanol, etanol, etc.), un benceno (benceno, tolueno, etc.), una cetona (acetona, etil metil cetona, etc), un nitrilo (acetonitrilo, etc.), una amida (dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más clases de los mismos), en presencia de un ácido catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de paladio, níquel Raney, etc), en una atmósfera de hidrógeno, a presión normal o con presurización o en presencia de formato de amonio, a 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas según sea necesario.

La serie del tiempo de reacción para la desprotección es generalmente aproximadamente 10 min-aproximadamente 72 h, preferentemente aproximadamente 30 min-24 h. Se puede emplear un tiempo de reacción no inferior a, o no superior a, los anteriores según sea necesario.

El grupo protector de amino no está particularmente limitado siempre y cuando se pueda retirar fácil y selectivamente, y también se puede emplear un grupo distinto de los grupos protectores antes mencionados. Por ejemplo, se pueden usar los descritos en T. W. Greene, *Protective groups in Organic Synthesis* 3.ª edición, Wiley, Nueva York, 1999. Estos grupos protectores se pueden retirar según un procedimiento conocido o un procedimiento análogo al mismo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares, reacción de reducción, o hidrólisis. La reacción de reducción se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido o un procedimiento análogo al mismo, por ejemplo, mediante reducción con un reactivo reductor de metal tal como borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio como agente reductor, o reducción catalítica con un metal de transición (paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio, etc.). Los ejemplos del disolvente orgánico usado para la reacción de reducción incluyen metanol, etanol, alcohol butílico terciario, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetona, acetato de etilo, ácido acético, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido.

La temperatura de reacción para la reacción de reducción es generalmente -20 a 150 °C, preferentemente aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas temperaturas según sea necesario. El tiempo de reacción para la reacción de reducción es generalmente 5 min-24 h, preferentemente 30 min-12 h. Se puede emplear un tiempo de reacción no inferior a, o no superior a, los anteriores según sea necesario.

La hidrólisis se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido o un procedimiento análogo al mismo, por

ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, una base, una enzima y similares.

### [Etapa 3]

5 En la etapa 3, el compuesto (IV) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (IIa) o (IIa') con el compuesto (III) o compuesto (IIIa) según un procedimiento conocido. En el Esquema de reacción antes mencionado, las fórmulas (IIa, IIa') significan tanto el compuesto (IIa) como el compuesto (IIa'). Cuando el material de partida es el compuesto (IIa), el compuesto (IV) tiene un grupo saliente X como sustituyente del anillo B. Por otra parte, cuando el material de partida es el compuesto (IIa'), el compuesto (IV) tiene un grupo funcional R como sustituyente del anillo B. Esta reacción se  
10 lleva a cabo en un disolvente orgánico que no afecta negativamente a la reacción. Como tal disolvente orgánico, se puede usar cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetona, acetato de etilo, o un disolvente mixto de los mismos, preferentemente tetrahidrofurano, N,N-dimetilacetamida y similares.

15 Además, esta reacción no está particularmente limitada y se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada (p. ej., carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio, trietilamina, DBU, DBN (1, 5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno)). Cuando se usa una base, las preferidas son carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio.

20 La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -30 a aproximadamente 150 °C, preferentemente aproximadamente -10 a aproximadamente 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas temperaturas según sea necesario. El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 10 min- aproximadamente 48 h, preferentemente aproximadamente 30 min-24 h. Se puede emplear un tiempo de reacción no inferior a, o no superior a, los anteriores según sea necesario.

25 **[Etapa 4]**  
El compuesto (IV') se puede producir, en la etapa 4, de la misma manera que en la etapa 2, realizando la hidrólisis, oxidación, reducción, adición nucleofílica, desprotección con el grupo funcional R del compuesto (IV) para convertir el mismo en el grupo funcional R'.

30 Es decir, el Esquema de reacción antes mencionado describe, por conveniencia, el compuesto (IV) que tiene el grupo saliente X como sustituyente del anillo B. En la práctica, el compuesto (IV) que tiene el grupo saliente X como sustituyente del anillo B no se somete a la etapa 4.

### [Etapa 5]

35 En la etapa 5, el compuesto (I) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (IV') con el compuesto (V) mediante reacción de acoplamiento, reacción de adición, reacción de sustitución, reacción de condensación y similares según un procedimiento conocido.

40 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo usando, por ejemplo, base, reactivo de paladio o reactivo de cobre. Cuando es necesario, se puede usar un ligando.

45 Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio; carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio; sales de cesio tales como carbonato de cesio; fosfatos de metal alcalino tales como fosfato de tripotasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio; amina tal como trimetilamina, trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina; amina cíclica tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y similares.

50 Los ejemplos del reactivo de paladio incluyen paladio-carbono, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), trans-diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), acetato de paladio (II).

55 Los ejemplos del catalizador de cobre incluyen yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre.

60 Los ejemplos del ligando incluyen, además de ligando fosfina tal como trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo, 2-(dodiclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-(dodiclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(dodiclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-terc-butilfosfina, triciclohexilfosfina, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina), ácido 2-(dimetilamino)acético, ciclohexil-1,2-diamina, N,N'-dimetilciclohexil-1,2-diamina, o ácido picolínico.

65 Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente conocido, por ejemplo, disolventes tales como agua; alcoholes (metanol, etanol y similares); éteres (dietil éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y

similares); hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno y similares); ésteres (acetato de etilo y similares); hidrocarburos halogenados (cloroformo, diclorometano y similares); nitrilos (acetonitrilo y similares); amidas (N,N-dimetilformamida,

- 5 N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona y similares); cetonas (acetona, 2-butanona y similares); sulfóxidos (dimetilsulfóxido y similares). Estos disolventes se pueden usar solos o en una mezcla en una relación adecuada.

En esta reacción, se pueden añadir tamices moleculares según sea necesario.

- 10 Esta reacción se puede realizar bajo irradiación de microondas según sea necesario.

Esta reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, según sea necesario.

- 15 En esta reacción, por 1 mol del compuesto de partida, un reactivo nucleofílico se usa generalmente en aproximadamente 0,5-aproximadamente 10 mol, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 moles, la cantidad de la base es generalmente aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 equivalentes, la cantidad de reactivo de paladio o reactivo de cobre es generalmente aproximadamente 0,01-aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01-aproximadamente 0,5 equivalentes, la cantidad del ligando fosfina es generalmente aproximadamente 0,01-
- 20 aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01-aproximadamente 0,5 equivalentes, y la cantidad de la ciclohexil-1,2-diamina es generalmente aproximadamente 0,01-aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01-aproximadamente 1 equivalente. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C-200 °C, preferentemente 50 °C-150 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

- 25 La reacción de adición y reacción de sustitución se pueden llevar a cabo usando un reactivo nucleofílico tal como metal orgánico (p. ej., LDA, butillitio, bromuro de metilmagnesio) y similares. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como un disolvente aprótico (p. ej., compuesto polar (p. ej., DMF, DMSO, HMPA), compuesto de nitrilo (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo), compuesto de éter (THF, dioxano, dietil éter, dibutil éter, dimetoxietano), un compuesto de cetona (acetona, etil metil cetona, isobutil metil cetona), un hidrocarburo aromático (p. ej., benceno, tolueno, xileno y similares), un hidrocarburo aromático halogenado (p. ej., monoclorobenceno, diclorobenceno y similares), un hidrocarburo alifático (hexano, heptano, octano), y un disolvente mixto de los mismos, y similares).

- 35 Esta reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera tal como de nitrógeno, argón y similares según sea necesario.

En estas reacciones, por 1 mol del compuesto de partida, la cantidad del reactivo nucleofílico es generalmente aproximadamente 1-aproximadamente 10 moles, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 moles, y la cantidad de la base es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 equivalentes.

- 40 La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -78 a aproximadamente 60 °C, preferentemente aproximadamente -20 a aproximadamente 20 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas temperaturas según sea necesario. El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 10 min-aproximadamente 24 h, preferentemente aproximadamente 30 min-12 h. Se puede emplear un tiempo de reacción no inferior a, o no superior a, los anteriores según sea necesario.

Además, cuando cada uno del compuesto (V) y compuesto (IV') tiene un alcohol primario o secundario y un grupo hidroxilo, se puede usar la reacción de Mitsunobu.

- 50 Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones generalmente conocidas. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como THF, añadiendo un derivado del ácido azodicarboxílico tal como diisopropilazodicarboxilato, dietilazodicarboxilato y similares, y un reactivo de fósforo orgánico tal como trifenilfosfina a las dos clases de sustratos antes mencionadas.

55 Cuando el compuesto (V) y compuesto (IV') tienen un grupo carboxilo y un grupo amino, respectivamente, el compuesto (I), que es un producto de la condensación, se puede producir mediante reacción de condensación.

La reacción de condensación se puede llevar a cabo usando un agente de condensación deshidratante.

- 60 Los ejemplos del agente de condensación deshidratante que se debe usar en esta reacción incluyen N,N'-diclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) o un clorhidrato de los mismos, N,N'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazol y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio.
- 65

Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de una base tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, trietilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina según sea necesario.

5 Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente conocido, por ejemplo, disolventes tales como amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona y similares); hidrocarburos halogenados (diclorometano y similares); ésteres (acetato de etilo y similares); hidrocarburos (ciclohexano, n-hexano y similares); hidrocarburos aromáticos (tolueno y similares); éteres (tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, y 1,2-dimetoxietano y similares); o nitrilos (acetonitrilo y similares).

10 En esta reacción, por 1 mol del compuesto de partida, la cantidad del compuesto (V) es generalmente aproximadamente 1-aproximadamente 5 moles y la cantidad del agente de condensación deshidratante es aproximadamente 1-aproximadamente 100 equivalentes, preferentemente 1-5 equivalentes. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C-100 °C, preferentemente 0 °C-60 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

15 Cuando el compuesto (I) es un compuesto de amida, el compuesto (I) también se puede producir activando un grupo carboxilo del compuesto (V) o compuesto (IV') según un procedimiento de activación conocido y haciendo reaccionar el compuesto con el compuesto (IV') o compuesto (V), teniendo cada uno un grupo amino.

20 Como procedimiento de activación de un grupo carboxilo, se adopta un procedimiento general, por ejemplo, un procedimiento para producir un anhídrido de ácido usando éster de ácido clorofórmico, cloruro de pivaloilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo y similares; un procedimiento para producir un haluro de ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares; y un procedimiento para producir éster de 1-hidroxibenzotriazol, o pentafluorofenol y similares usando un agente de condensación deshidratante, y similares.

25 Un ejemplo representativo es un procedimiento para producir un haluro de ácido. Por ejemplo, el haluro de ácido se puede producir tratando ácido carboxílico con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y, como aditivo, se puede añadir, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

30 El procedimiento para producir un haluro de ácido preferentemente se lleva a cabo en un disolvente conocido, por ejemplo, un disolvente tal como hidrocarburos halogenados (diclorometano y similares); éteres (tetrahidrofurano, dietil éter y similares); o hidrocarburos aromáticos (tolueno y similares), o sin disolvente.

35 En esta reacción, la cantidad del agente halogenante es generalmente aproximadamente 1-aproximadamente -100 equivalentes, preferentemente 1-5 equivalentes, por 1 mol del compuesto de partida. La temperatura de reacción es generalmente -78 °C a 100 °C, preferentemente 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

40 Después de la activación de un grupo carboxilo del compuesto (V) como se mencionó anteriormente, este se hace reaccionar con un grupo amino del compuesto (IV') para proporcionar el compuesto (I), que es un compuesto de amida. Alternativamente, después de la activación de un grupo carboxilo del compuesto (IV'), este se hace reaccionar con un grupo amino del compuesto (V) para proporcionar el compuesto (I), que es un compuesto de amida. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente conocido, por ejemplo, un disolvente tal como hidrocarburos halogenados (diclorometano y similares); éteres (tetrahidrofurano, dietil éter y similares); o amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares).

45 La temperatura de reacción es generalmente -78 °C a 150 °C, preferentemente 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

## 50 [Etapa 6]

En la etapa 6, el compuesto (VIa) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (IIa) o (IIa'') con el compuesto (V) mediante reacción de acoplamiento, reacción de adición, reacción de sustitución y reacción de condensación según un procedimiento conocido y similares de la misma manera que en la etapa 5.

55 Por ejemplo, los ejemplos específicos incluyen una reacción de acoplamiento que usa el compuesto (IIa) y compuesto (V). Esta reacción se lleva a cabo usando una base y reactivo de paladio. Cuando es necesario, se puede usar un ligando de fosfina.

60 Los ejemplos del reactivo de paladio incluyen paladio-carbono, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), trans-diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), acetato de paladio (II) y similares, preferentemente tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

65 Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio; carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio; sales de cesio tales como carbonato de cesio y similares; fosfatos de metal

alcalino tales como fosfato de tripotasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio; aminas tales como trimetilamina, trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina; aminas cíclicas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Las preferidas son carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato de tripotasio.

Los ejemplos del ligando fosfina incluyen trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',-4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-terc-butilfosfina, triciclohexilfosfina, (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente conocido, por ejemplo, disolventes tales como agua; alcoholes (metanol, etanol y similares); éteres (dietil éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares); hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno y similares); ésteres (acetato de etilo y similares); hidrocarburos halogenados (cloroformo, diclorometano y similares); nitrilos (acetonitrilo y similares); amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona y similares); cetonas (acetona, 2-butanona y similares); sulfóxidos (dimetilsulfóxido y similares). Estos disolventes se pueden mezclar en una relación adecuada o se pueden no usar. Los preferidos son el disolvente mixto de 1,2-dimetoxietano-agua y similares.

Esta reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, según sea necesario.

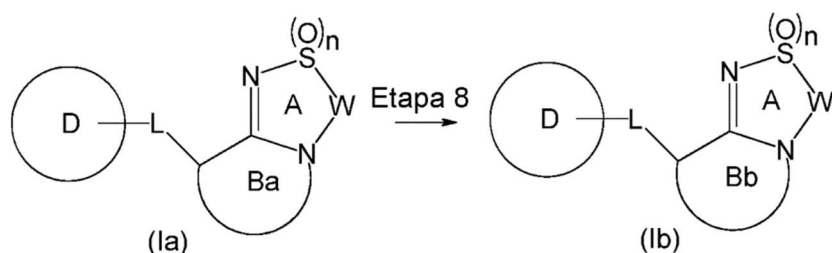
En esta reacción, por 1 mol del compuesto de partida, el reactivo de paladio se usa en aproximadamente 0,01- aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01- aproximadamente 0,5 equivalentes, la base se usa en aproximadamente 0,1- aproximadamente 100 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1- aproximadamente 5 equivalentes, y el ligando fosfina se usa en aproximadamente 0,01- aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01- aproximadamente 0,5 equivalentes. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C a 200 °C, preferentemente 50 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1- aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5- aproximadamente 50 h.

### [Etapa 7]

En la etapa 7, el compuesto (I) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (VIa) con el compuesto (III) o compuesto (IIIa) de la misma manera que en la etapa 3.

En cualquier etapa, cuando se desee adicionalmente, se puede usar una reacción de protección, desprotección, reacción de acoplamiento, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de cicloalquilación, reacción de deshidroxilación, reacción de hidrogenación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de fluoración, reacción de extensión de la cadena carbonada o reacción de intercambio de sustituyentes conocida sola o en una combinación de dos o más de las mismas.

Los ejemplos específicos de la síntesis del compuesto (I) se explican a continuación.



Esquema de reacción 2

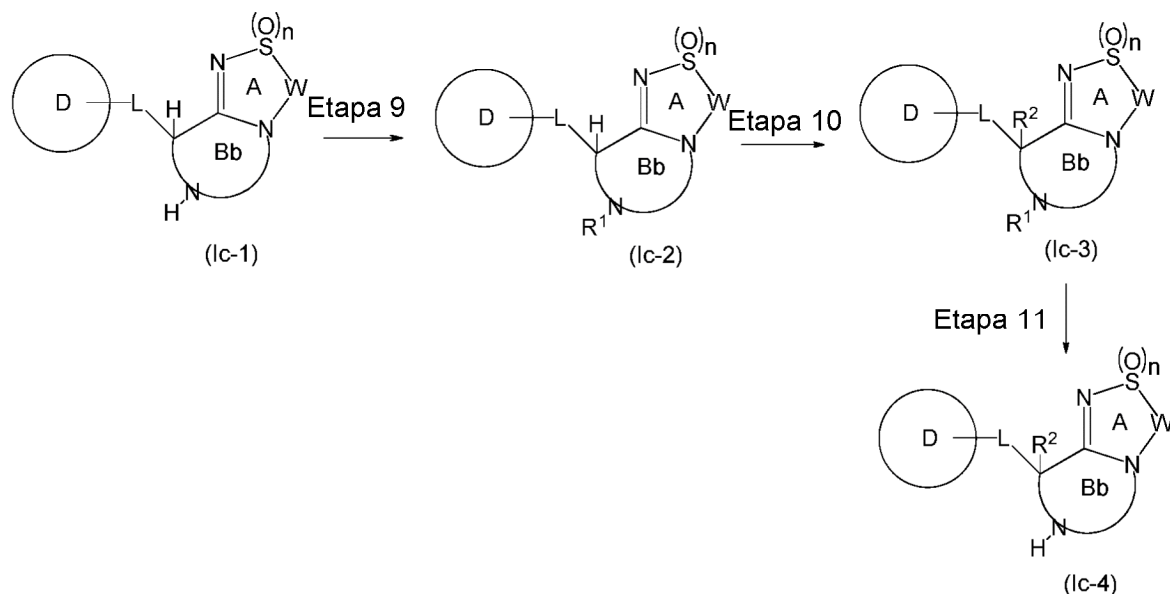
### [Etapa 8]

En la etapa 8, el compuesto (Ib) se obtiene a partir del compuesto (Ia) reduciendo el anillo insaturado (Ba) en el centro para formar el anillo saturado (Bb).

Los ejemplos de la reacción de reducción incluyen una reacción que usa un agente reductor de metal tal como borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, y una reacción catalítica que usa un metal de transición (paladio-carbono, platino-carbono, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio, etc.) en una atmósfera de hidrógeno. De estas reacciones, la reducción catalítica que usa un metal de transición (paladio-carbono, óxido de platino (IV), rodio) es preferible. Los ejemplos del disolvente orgánico que se debe usar para la reducción catalítica incluyen metanol, etanol, alcohol butílico terciario, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetona, acetato de etilo, ácido acético, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. Los preferidos son metanol, etanol, tetrahidrofurano.



- 5 La temperatura de reacción de la reacción de reducción es generalmente  $-20$  a  $80$  °C, preferentemente aproximadamente  $0$  a aproximadamente  $40$  °C. Se puede emplear una temperatura no inferior a, o no superior a, estas temperaturas según sea necesario. El tiempo de reacción de la reacción de reducción es generalmente 5 min-24 h, preferentemente 30 min-12 h. Se puede emplear un tiempo de reacción no inferior a, o no superior a, los anteriores según sea necesario. Además, la reacción se puede llevar a cabo con presurización según sea necesario. La presión que se debe aplicar es generalmente 1,1-50 atm, preferentemente 2-10 atm.



- 10 Esquema de reacción 3

**[Etapa 9]**

- 15 Asimismo, cuando uno de los átomos constituyentes del anillo saturado Bb es un átomo de nitrógeno, es decir, la estructura mostrada en la fórmula (Ic-1), se puede obtener el compuesto (Ic-2), donde el átomo de nitrógeno está modificado mediante reacción de alquilación, acilación, protección y similares de la etapa 9.

- 20 La alquilación se lleva a cabo usando un agente alquilante adecuado en un disolvente adecuado. Los ejemplos del agente alquilante incluyen haluro de alquilo (yodometano, yodoetano, etc.) y similares.

- 25 Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes tales como agua, metanol, etanol, dietil éter, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden mezclar en una relación adecuada o se pueden no usar.

- 30 Además, esta reacción no está particularmente limitada y también se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada (p. ej., carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio, trietilamina, DBU, DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno)). Cuando se usa una base, las preferidas son carbonato de potasio, hidruro de sodio.

- 35 La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente  $-30$  °C a aproximadamente  $150$  °C, preferentemente aproximadamente  $-10$  °C a aproximadamente  $100$  °C. El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 10 min-aproximadamente 48 h, preferentemente aproximadamente 30 min-24 h.

- La acilación se puede llevar a cabo de la misma manera que en la reacción de condensación de la [Etapa 5]. También se puede usar cloruro de ácido comercializado en lugar de ácido carboxílico activador.

- 40 La reacción de protección se puede llevar a cabo según un procedimiento conocido generalmente, por ejemplo, el procedimiento descrito en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis 3.<sup>a</sup> edición, Wiley, Nueva York, 1999.

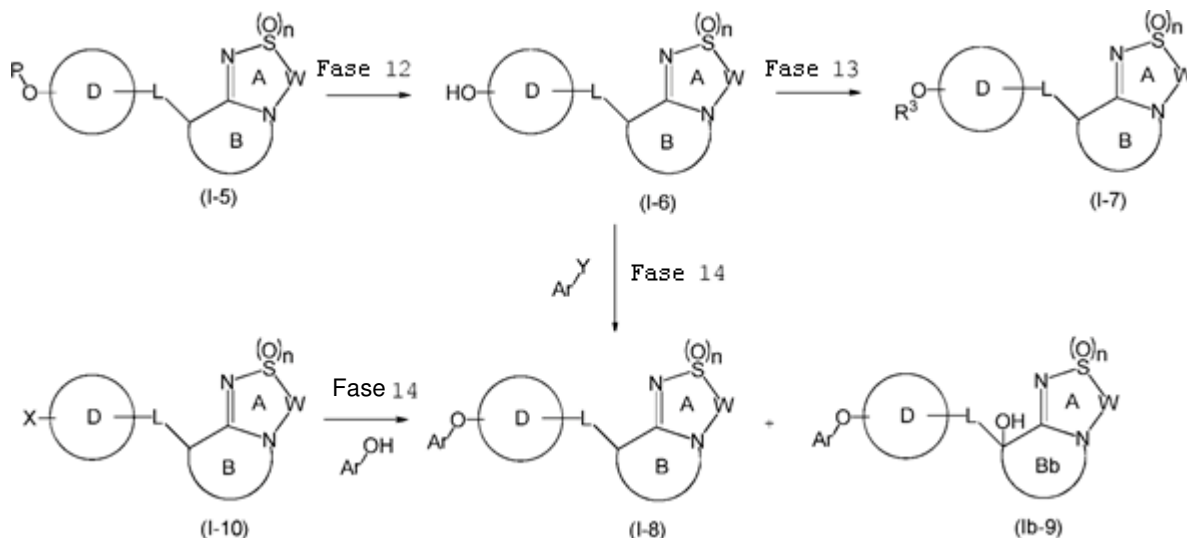
**[Etapa 10]**

- 45 Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la alquilación de la [Etapa 9]. Además, la deuteración ( $R^2 = D$ ) también se puede llevar a cabo haciendo reaccionar una fuente de deuterio tal como deuterio, metanol deuterado y similares en un disolvente adecuado en presencia de una base tal como hidruro de sodio y similares.

**[Etapa 11]**

5 Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en (4) desprotección del grupo amino protegido en la [Etapa 2].

Además, cuando el anillo D tiene un grupo hidroxilo protegido, es decir, la estructura mostrada en la fórmula (I-5), el compuesto (I-6), (I-7) y (I-8) se puede obtener mediante la desprotección de la etapa 12, alquilación de la etapa 13 y arilación de la etapa 14, respectivamente. Cuando el anillo B es el anillo saturado Bb en la etapa 14, en ocasiones se obtiene el compuesto (Ib-9) como subproducto.



Esquema de reacción 4

15

**[Etapa 12]**

Una desprotección se puede llevar a cabo mediante una reacción de desprotección apropiada de un grupo protector conocido. Por ejemplo, cuando el grupo protector P es un grupo protector de silicio tal como un grupo t-butildimetilsililo, la desprotección se puede llevar a cabo usando TBAF, como agente desprotector, y un reactivo que tiene un ion halógeno tal como ácido clorhídrico y similares.

Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente conocido, por ejemplo, disolventes tales como hidrocarburos halogenados (diclorometano y similares); éteres (tetrahidrofurano, dietil éter y similares) y similares.

La temperatura de reacción es generalmente -78 °C a 150 °C, preferentemente 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

Además, el grupo protector de hidroxilo no está particularmente limitado siempre y cuando se pueda retirar fácil y selectivamente. Por ejemplo, se pueden usar los descritos en T. W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis 3.ª edición, Wiley, Nueva York, 1999.

**[Etapa 13]**

35 La etapa 13 se puede llevar a cabo en las condiciones de la reacción de alquilación de la etapa 9, la reacción de Mitsunobu de la etapa 5 y similares.

**[Etapa 14]**

40 La etapa 14 se puede llevar a cabo usando las condiciones de la reacción de acoplamiento de la etapa 5. Por ejemplo, el compuesto (I-6) y haluro de arilo, ácido arilborónico o arilboroxina como Ar-Y se tratan con una base y un reactivo de cobre. Cuando es necesario, se puede usar un ligando.

45 Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio; carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio; sales de cesio tales como carbonato de cesio; fosfatos de metal alcalino tales como fosfato de tripotasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio; aminas

tales como trimetilamina, trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina; aminas cíclicas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y similares. Estas bases se pueden usar solas o en una combinación de dos o más de las mismas.

5 Los ejemplos del catalizador de cobre incluyen yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre.

Los ejemplos del ligando incluyen ácido 2-(dimetilamino)acético, ácido picolínico.

10 Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente conocido, por ejemplo, disolventes tales como agua; alcoholes (metanol, etanol y similares); éteres (dietil éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y similares); hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno y similares); ésteres (acetato de etilo y similares); hidrocarburos halogenados (cloroformo, diclorometano y similares); nitrilos (acetnitrilo y similares); amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona y similares); cetonas (acetona, 2-butanona y similares); sulfóxidos (dimetilsulfóxido y similares). Estos disolventes se pueden usar solos o en una mezcla en una relación adecuada.

15 En esta reacción, se pueden añadir tamices moleculares según sea necesario.

20 Esta reacción se puede realizar bajo irradiación de microondas según sea necesario.

Esta reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, según sea necesario.

25 En esta reacción, por 1 mol del compuesto de partida, el haluro de arilo, ácido arilborónico o arilboroxina se usan generalmente en aproximadamente 0,3-aproximadamente 10 moles, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 moles, la cantidad de la base es generalmente aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 equivalentes, la cantidad de reactivo de cobre es generalmente aproximadamente 0,01-aproximadamente 5 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01-aproximadamente 2 equivalentes, y la cantidad del ligando es generalmente aproximadamente 0,01-aproximadamente 5 equivalentes, preferentemente aproximadamente 0,01-aproximadamente 2 equivalentes. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C a 200 °C, preferentemente 20 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

30 Particularmente, cuando Y de Ar-Y en la etapa 14 es un átomo de flúor o un átomo de cloro, esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado para el compuesto (I-6). En esta reacción, se puede usar una base según sea necesario.

35 Los ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Los preferidos son N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden usar solos o en una mezcla en una relación adecuada.

40 Los ejemplos de la base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, trietilamina.

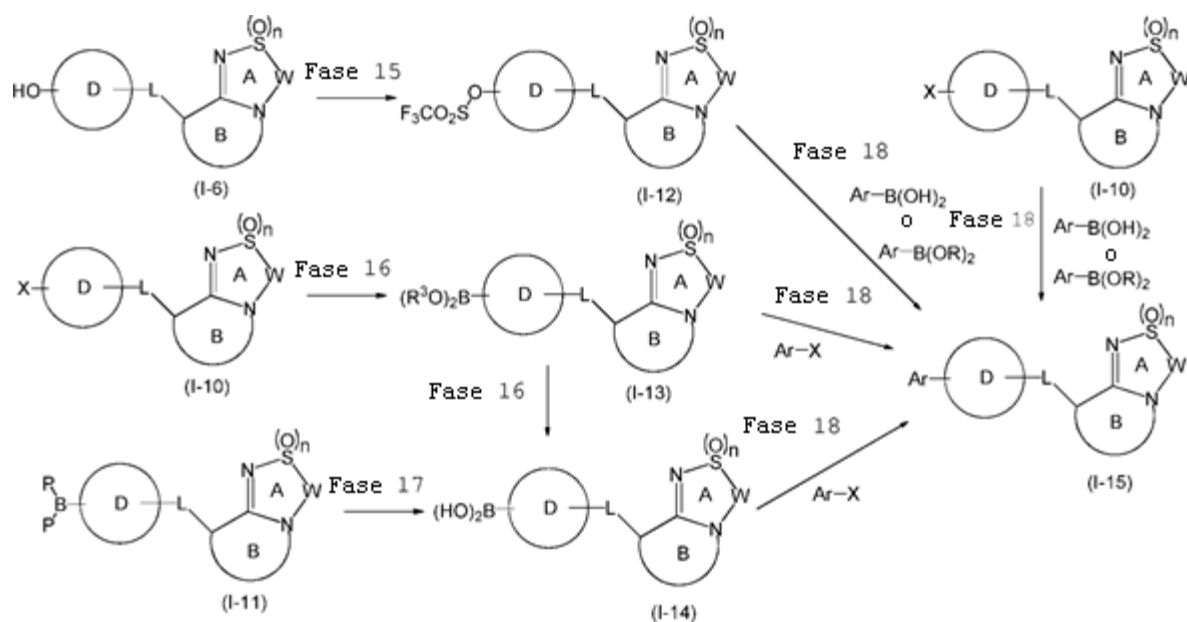
45 Esta reacción se puede realizar bajo irradiación de microondas según sea necesario.

Esta reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, según sea necesario.

50 En esta reacción, por 1 mol del compuesto de partida, el Ar-Y se usa generalmente en aproximadamente 0,3-aproximadamente 10 moles, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 moles, y la cantidad de la base es generalmente aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1-aproximadamente 5 equivalentes. La temperatura de reacción es generalmente 0 °C a 200 °C, preferentemente 20 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es aproximadamente 0,1-aproximadamente 100 h, preferentemente aproximadamente 0,5-aproximadamente 50 h.

55 En la etapa 14, cuando el anillo D tiene un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo como X, es decir, la estructura mostrada en la fórmula (I-10), el compuesto (I-8) se puede producir usando Ar-OH como Ar-Y.

60 El compuesto (I-15) se puede sintetizar a partir de los compuestos (I-10) y (I-12), ácido arilborónico, y éster de ácido arilborónico, o los compuestos (I-13) y (I-14) y haluro de arilo, mediante la reacción de acoplamiento de la etapa 18. Los compuestos (I-12), (I-13) e (I-14) se pueden sintetizar mediante la etapa 15-etapa 17, respectivamente.



Esquema de reacción 5

5 **[Etapa 15]**

Cuando el anillo D tiene un grupo hidroxilo, el compuesto (I-12) se puede obtener usando un agente trifluorometanosulfonilante con respecto al compuesto (I-6) en un disolvente adecuado. En este caso, también se puede añadir una base adecuada.

10 Los ejemplos del agente trifluorometanosulfonilante incluyen cloruro de trifluorometanosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico.

15 Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, piridina, carbonato de potasio.

Los ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo.

**[Etapa 16]**

20 Cuando el anillo D tiene un átomo de halógeno, el compuesto (I-13) se puede obtener usando éster de ácido borónico con respecto al compuesto (I-10) en presencia de un catalizador metálico en un disolvente adecuado. En este caso, también se puede añadir una base adecuada. El compuesto (I-14) se puede producir durante la reacción. Además, el compuesto (I-14) se puede obtener hidrolizando el compuesto (I-13) aislado.

25 Los ejemplos del éster de ácido borónico incluyen 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de cesio.

30 Los ejemplos del catalizador metálico incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II).

Los ejemplos del disolvente incluyen 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida.

35 **[Etapa 17]**

Cuando el anillo D tiene un átomo de boro protegido, el compuesto (I-14) se puede obtener mediante desprotección del compuesto (I-11). Los ejemplos del grupo protector incluyen 1,8-diaminonaftaleno. En este caso, la desprotección se puede llevar a cabo usando un ácido en un disolvente adecuado.

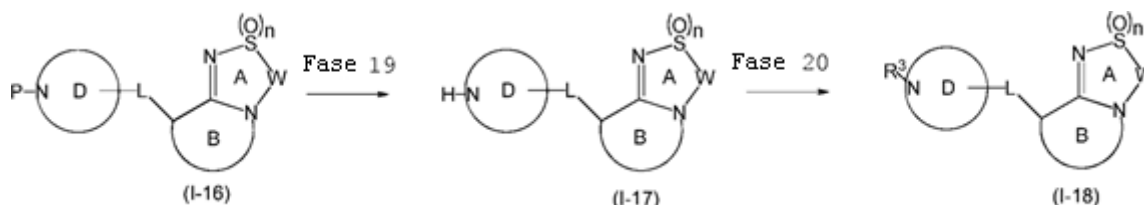
40 Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, y los ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano.

**[Etapa 18]**

45 En la etapa 18, el compuesto (I-15) se puede obtener aplicando un procedimiento similar a la reacción de acoplamiento

que usa un reactivo de paladio en la etapa 6 al compuesto (I-10), (I-12), (I-13) o (I-14).

Además, cuando el anillo D tiene un átomo de nitrógeno protegido, es decir, la estructura mostrada en la fórmula (I-16), los compuesto (I-17) y (I-18) se pueden obtener mediante la desprotección de la etapa 19 y alquilación de la etapa 20, respectivamente.



Esquema de reacción 6

10 **[Etapa 19]**

La etapa 19 se puede llevar a cabo de la misma manera que en el procedimiento de (4) desprotección del grupo amino protegido en la etapa 2.

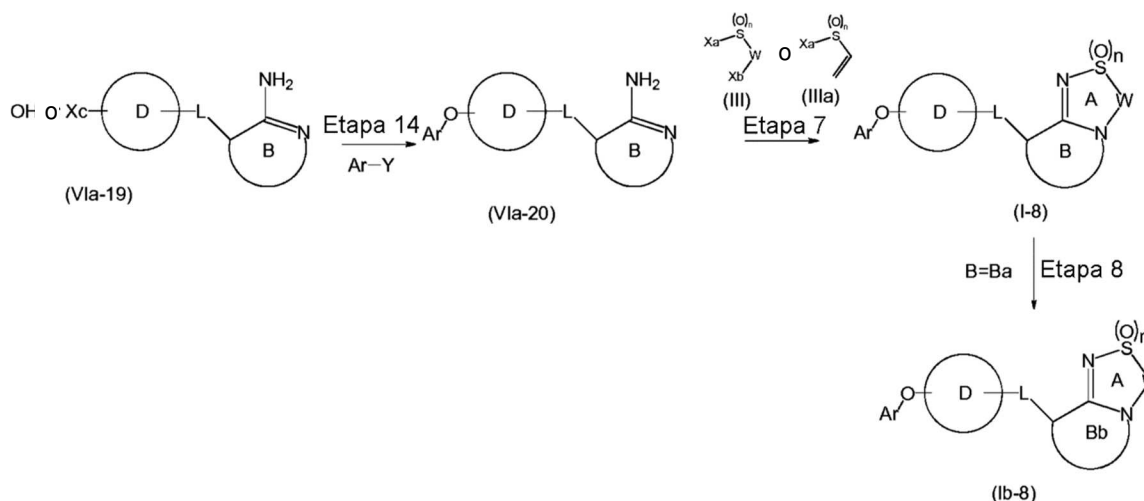
15

**[Etapa 20]**

La etapa 20 se puede llevar a cabo de la misma manera que en el procedimiento de la alquilación de la etapa 9.

20 La etapa 9-etapa 20 mencionadas anteriormente también se pueden aplicar al compuesto (VIa) en el Esquema de reacción 1, y a continuación los compuestos (I) y (Ib) se pueden obtener según la etapa 7 y etapa 8.

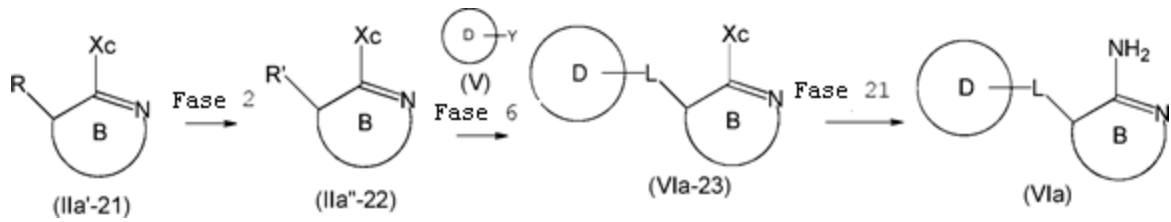
25 Por ejemplo, el compuesto (I-8) se puede producir aplicando la etapa 14 y etapa 7 al compuesto (VIa-19). Además, cuando el anillo B del compuesto (I-8) es el anillo Ba, el compuesto (Ib-8) también se puede producir realizando además la etapa 8.



Esquema de reacción 7

30 El grupo amino de los compuestos (IIa), (IIa'), (IIa'') y (VIa) en el Esquema de reacción 1 puede ser un átomo de halógeno, y el átomo de halógeno correspondiente se puede convertir en un grupo amino en cualquier etapa.

35 Por ejemplo, como se muestra en las fórmulas siguientes, el compuesto (VIa) también se puede producir, además de como se muestra en el Esquema de reacción 1, aplicando la etapa 21 al compuesto (VIa-23) obtenido aplicando la etapa 2 al compuesto (IIa'-21), y a continuación la etapa 6 al compuesto (IIa''-22).



Esquema de reacción 8

5 **[Etapa 21]**

La etapa 21 se puede llevar a cabo de la misma manera que en la reacción de acoplamiento descrita en la etapa 5 y usando una fuente de amino tal como 1,1-difenilmetanimina.

10 Como base que se debe usar en esta reacción, se puede mencionar el t-butóxido de sodio y similares, como reactivo de paladio, se puede mencionar el tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y similares, como ligando, se puede mencionar el 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y similares, y como disolvente, se puede mencionar el tolueno y similares.

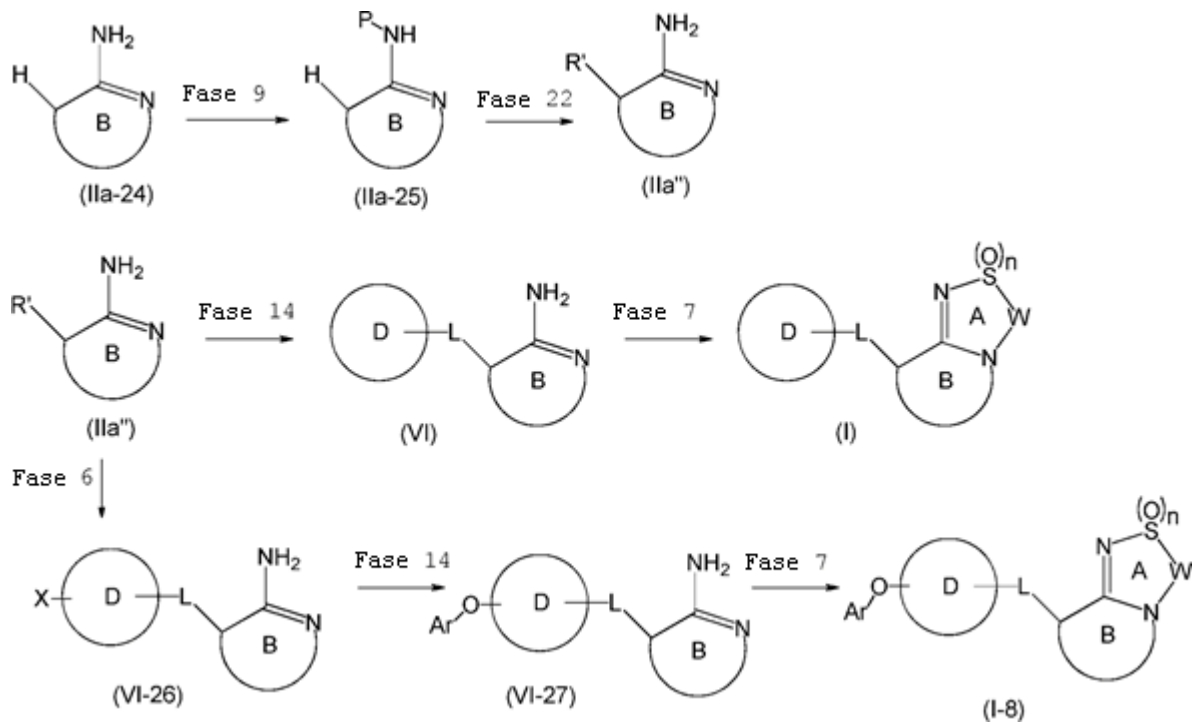
15 Cuando se usa 1,1-difenilmetanimina como fuente de amino, la (4) desprotección del grupo amino protegido descrita en la etapa 2 debe realizarse después de la reacción de acoplamiento.

El compuesto (IIa'') también se puede producir mediante una ruta además de como se muestra en el Esquema de reacción 1. El compuesto (IIa) donde X = H, a saber, el compuesto (IIa-24), se somete a la reacción de protección descrita en la etapa 9 para proporcionar el compuesto (IIa-25).

20

**[Etapa 22]**

25 A continuación, el compuesto funcionalizado (IIa'') se puede producir haciendo reaccionar una base y haciendo reaccionar un agente funcionalizante adecuado en la etapa 22. En este caso, también se puede añadir un aditivo adecuado.



30 Esquema de reacción 9

Por ejemplo, cuando R' = B(OH)<sub>2</sub>, se puede mencionar el n-butillitio y similares como base, se puede mencionar el borato de triisopropilo y similares como agente funcionalizante, se puede mencionar la N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina y similares como aditivo, y se puede mencionar el tetrahidrofurano y similares como disolvente.

A continuación, se debe realizar la (4) desprotección de grupo amino protegido descrita en la etapa 2. La desprotección puede continuar durante esta reacción.

5 Usando el compuesto (IIa") así producido, el compuesto (I) se puede producir por medio de, por ejemplo, la etapa 14 y etapa 7.

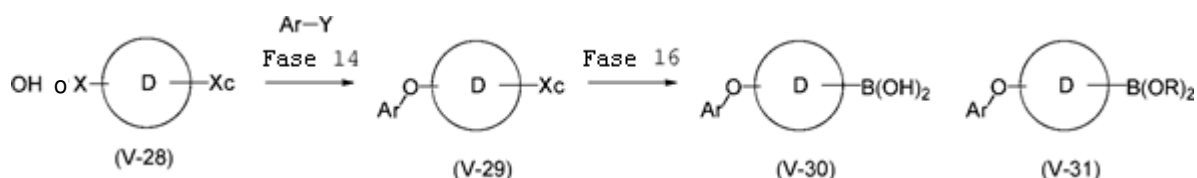
Alternativamente, el compuesto (I-8) también se puede producir por medio de la etapa 6, etapa 14 y etapa 7 y usando el compuesto (IIa").

10 En los Esquemas de reacción 1-9 mencionados anteriormente, en un compuesto que tiene el anillo A, anillo B y anillo D, cuando el anillo B es el anillo Bb y el átomo de carbono del anillo B que se va a unir al anillo D tiene un átomo de hidrógeno, se puede obtener un subproducto donde el átomo de carbono del anillo B que se va a unir al anillo D está hidroxilado en una etapa que usa el compuesto. Un ejemplo del mismo es el subproducto (Ib-9) de la etapa 11.

15 El subproducto puede no estar indicado en cada Esquema de reacción.

En los Esquemas de reacción 1-9 mencionados anteriormente, en un compuesto que tiene el anillo B y anillo A, cuando el anillo B es el anillo Ba, la etapa 8 se puede realizar en esta fase para convertir el anillo Ba en el anillo Bb.

20 Los reactivos (ácido arilborónico, haluro de arilo y similares) usados en las etapas antes mencionadas pueden ser productos comercializados, o también se pueden preparar mediante un procedimiento conocido o un procedimiento análogo al mismo. El haluro de arilo (V-29), ácido arilborónico (V-30) y éster de ácido arilborónico (V-31) también se pueden preparar mediante el procedimiento siguiente.



Esquema de reacción 10

30 El derivado de haluro de arilo (V-29) se puede producir de la misma manera que en la etapa 14 y usando el compuesto (V-28) que tiene los dos mismos, o diferentes, átomos de halógeno y Ar-Y, donde Y es un grupo hidroxilo, o el compuesto (V-28) que tiene un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo y Ar-Y, donde Y es un átomo de halógeno. A continuación, el ácido arilborónico (V-30) o éster de ácido borónico (V-31) se pueden producir realizando la etapa 16.

35 El compuesto (I) o un producto intermedio del mismo también se puede resolver ópticamente mediante un procedimiento conocido o un procedimiento análogo al mismo para proporcionar una forma ópticamente activa del compuesto (I) o una forma ópticamente activa del producto intermedio. Como procedimiento de resolución óptica, se puede mencionar un procedimiento conocido por sí mismo, por ejemplo, recristalización fraccional, procedimiento de la columna quiral, procedimiento del diastereómero. En la "recristalización fraccional", se forma una sal a partir de un racemato y un compuesto ópticamente activo [p. ej., ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina], que se separa mediante recristalización fraccional y similares y, cuando se desea, se somete a una etapa de neutralización para proporcionar un isómero óptico libre. En el "procedimiento de la columna quiral", un racemato o una sal del mismo se somete a una columna para la separación del isómero óptico (columna quiral). Por ejemplo, en la cromatografía líquida, se añade un racemato a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por TOSO) o serie CHIRAL fabricada por DAIGEL y similares, y se desarrolla con agua, un tampón (p. ej., tampón fosfato), un disolvente orgánico (p. ej., hexano, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, trietilamina), o un disolvente mixto para separar un isómero óptico. Por ejemplo, en la cromatografía de gases, una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.) y similares se usa para conseguir la separación. En el "procedimiento del diastereómero", un racemato y un reactivo ópticamente activo se hacen reaccionar para proporcionar una mezcla de diastereómeros, a continuación se somete a un medio general de separación (p. ej., recristalización fraccional, procedimiento de cromatografía) para proporcionar un diastereómero y se somete a una reacción química (p. ej., hidrólisis ácida, hidrólisis básica, hidrogenólisis) para disociar un resto de reactivo ópticamente activo, a partir del cual se obtiene el isómero óptico objetivo. Los ejemplos del "reactivo ópticamente activo" incluyen ácidos orgánicos ópticamente activos tales como MTPA [ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-metoxiacético; haluros de alcóximetilo ópticamente activos tales como (1R-endo)-2-(clorometoxi)-1,3,3-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano.

60 El compuesto (I) o un producto intermedio del mismo obtenido mediante los métodos anteriores también se puede aislar y purificar mediante, por ejemplo, un medio de separación general tal como recristalización, destilación, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, se puede convertir en una sal mediante un procedimiento conocido por sí mismo o un procedimiento análogo al mismo (p. ej., neutralización). Cuando el compuesto (I) se obtiene como una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal mediante un

procedimiento conocido por sí mismo o un procedimiento análogo al mismo.

Como sal del compuesto (I) o un producto intermedio de la misma, se usa una sal farmacológicamente aceptable y similares. Por ejemplo, se usan sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Los ejemplos preferibles de las sales con bases inorgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, sal de amonio y similares. Los ejemplos preferibles de las sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina. Los ejemplos preferibles de las sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de las sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina. Los ejemplos preferibles de las sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico. De estas, la sal farmacéuticamente aceptable es preferible. Cuando el compuesto (I) o producto intermedio tiene un grupo funcional básico, los ejemplos del mismo incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. Cuando el compuesto (I) o producto intermedio tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos del mismo incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, sal de amonio.

Cuando el compuesto (I) o producto intermedio contiene un isómero, tal isómero se puede obtener como producto único mediante un procedimiento de síntesis y procedimiento de separación (concentración, extracción en disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.) conocido por sí mismo.

El compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades tales como

- (1) enfermedades mentales [p. ej., depresión, depresión mayor, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo estacional y similares), depresión recurrente, depresión posparto, trastorno de estrés, síntomas de depresión, manía, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de ansiedad, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno de ajuste, trastorno bipolar, neurosis, esquizofrenia (p. ej., síntoma positivo, síntoma negativo, deterioro cognitivo), neurosis, síndrome de fatiga crónica, neurosis de ansiedad, neurosis compulsiva, trastorno de pánico, epilepsia, ansiedad, estado mental ansioso, ciclotimia con anomalía emocional, eretismo nervioso, síncope, adicción, falta de deseo sexual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), depresión mayor psicótica, depresión mayor refractaria, depresión resistente al tratamiento],
- (2) enfermedades neurodegenerativas [p. ej., enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia multiinfarto, demencia frontotemporal, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, enfermedad de Down, demencia vascular, parkinsonismo posencefálico, demencia de cuerpos de Lewy, demencia por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de neurogénesis motora (ENM), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad de priones, parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple],
- (3) enfermedades de la memoria cognitiva relacionadas con la edad [p. ej., trastornos de memoria relacionados con la edad, demencia senil],
- (4) trastornos del sueño [p. ej., trastornos del sueño intrínsecos (p. ej., insomnio psicofisiológico y similares), trastorno del sueño extrínseco, trastornos del ritmo circadiano (p. ej., síndrome del cambio de zona horaria (desfase horario), trastorno del sueño por turnos de trabajo, patrón de sueño-despertar irregular, fase de sueño retrasada, síndrome de fase de sueño avanzada, ausencia de sueño-despertar en 24 horas), parasomnia, trastornos del sueño asociados a un trastorno médico interno o psiquiátrico (p. ej., enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, neurosis por ansiedad), insomnio por estrés, insomnio, neurosis por insomnio, síndrome de apnea del sueño],
- (5) depresión respiratoria causada por anestésicos, enfermedad traumática o enfermedad neurodegenerativa y similares,
- (6) lesión cerebral traumática, anorexia neurótica, trastorno alimentario, anorexia nerviosa, hiperorexia, otro trastorno alimentario, dependencia del alcohol, abuso del alcohol, amnesia alcohólica, paranoia alcohólica, preferencia por el alcohol, abstinencia del alcohol, locura por consumo de alcohol, envenenamiento por alcohol, celos alcohólicos, manía alcohólica, trastorno mental dependiente del alcohol, locura alcohólica, farmacofilia, farmacofobia, farmacomanía, migraña por abstinencia de fármacos, cefalea por estrés, cefalea tensional, neuropatía diabética, obesidad, diabetes, espasmos musculares, enfermedad de Meniere, ataxia autonómica, alopecia, glaucoma, hipertensión, enfermedad cardíaca, taquicardia, insuficiencia cardíaca, hiperventilación,



asma bronquial, apnea, síndrome de muerte súbita del lactante, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, impotencia, trastorno climatérico, infertilidad, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia causado por infección por VIH, síndrome de inmunodeficiencia causado por estrés, meningitis cerebrospinal, acromegalia, incontinencia, síndrome metabólico, osteoporosis, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastorno gastrointestinal por estrés, vómito neurótico, úlcera péptica, diarrea, estreñimiento, íleo posoperatorio, trastorno gastrointestinal por estrés, y similares en mamíferos (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, ovino, mono, humano y similares).

Puesto que el compuesto de la presente invención tiene una acción potenciadora del receptor del AMPA superior, se puede esperar que proporcione un efecto profiláctico o terapéutico superior para las enfermedades antes mencionadas.

Puesto que el compuesto de la presente invención es superior en cuanto a la cinética in vivo (p. ej., semivida del fármaco en plasma, transferencia al cerebro, estabilidad metabólica), presenta baja toxicidad (p. ej., más superior como medicamento en términos de toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción farmacológica, carcinogenicidad y similares), se puede administrar de forma segura oral o parenteralmente a mamíferos (p. ej., humano, mono, bovino, equino, porcino, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, ovino, caprino) directamente como medicamento, o vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene una composición farmacéutica, etc. La administración "parenteral" incluye la intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, por instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, intratumoral, administración proximal al tumor, administración directa a una lesión y similares.

Aunque la dosis diaria del compuesto de la presente invención varía en función de la vía de administración, los síntomas y similares, es, por ejemplo, 0,001-1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0,01-100 mg/kg de peso corporal, más preferentemente 0,1-10 mg/kg de peso corporal, mediante, por ejemplo, administración por vía oral a pacientes con esquizofrenia (adulto, peso corporal 40-80 kg, por ejemplo 60 kg). Esta dosis se puede administrar en una a 3 porciones al día.

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede usar individualmente o en forma de una composición farmacéutica preparada según un procedimiento conocido por sí mismo como un procedimiento de producción de preparaciones farmacéuticas (p. ej., el procedimiento descrito en la Farmacopea Japonesa) mezclando el compuesto de la presente invención y vehículos farmacéuticamente aceptables. Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede administrar de forma segura oral o parenteralmente (p. ej., por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, por instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, a la lesión) en forma de, por ejemplo, comprimido (lo que incluye comprimido revestido de azúcar, comprimido revestido de película, comprimido sublingual, comprimido desintegrable oralmente, comprimido bucal), píldora, gránulo, cápsula (que incluye cápsula blanda, microcápsula), pastilla para chupar, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (p. ej., preparación de liberación inmediata, preparación de liberación prolongada, microcápsula de liberación prolongada), aerosol, películas (p. ej., películas desintegrables oralmente, película adhesiva a la mucosa oral), inyección (p. ej., inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, loción, preparación adhesiva, supositorio (p. ej., supositorio rectal supositorio vaginal), pastilla, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalador), gota ocular y similares.

Como el "vehículo farmacológicamente aceptable" antes mencionado se usan diversos vehículos orgánicos o inorgánicos usados convencionalmente como materiales de partida de las preparaciones. Por ejemplo, se usa un excipiente, lubricante, aglutinante, desintegrante y similares para las preparaciones sólidas, y se usa un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotónico, agente tamponador, agente calmante y similares para las preparaciones líquidas. Cuando es necesario, también se pueden usar aditivos para preparaciones tales como conservante, antioxidante, colorante, edulcorante y similares.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanco, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal.

Los ejemplos del agente aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sucrosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica.

Los ejemplos del desintegrante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, L-hidroxipropilcelulosa.

Los ejemplos del disolvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva.

Los ejemplos del agente solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio.

5 Los ejemplos del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearil trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; y similares.

10 Los ejemplos del agente isotónico incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol.

Los ejemplos del agente tamponador incluyen soluciones de tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos.

15 Los ejemplos del agente calmante incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos del conservante incluyen ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, ácido dehidroacético, ácido sórbico.

20 Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfitos, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol.

Aunque la composición farmacéutica varía en función de la forma de dosificación, el procedimiento de administración, vehículo y similares, la composición se puede producir añadiendo el compuesto de la presente invención en una proporción de generalmente 0,01-100 % (p/p), preferentemente 0,1-95 % (p/p), de la cantidad total de la preparación según un procedimiento convencional.

25 El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros ingredientes activos (en lo sucesivo abreviados como fármaco concomitante).

Como fármaco concomitante, por ejemplo, se pueden mencionar los siguientes:

30 benzodiazepina (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor del canal de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), antidepresivo tricíclico o tetracíclico (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (clorhidrato de bupropión, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropión, maleato de setiptilina, agonista del 5-HT<sub>1A</sub> (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotán, etc.), antagonista del 5-HT<sub>3</sub> (ciamemazina, etc.), inhibidor  $\beta$  no selectivo del corazón (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista H<sub>1</sub> de la histamina (clorhidrato de hidroxicina, etc.), fármaco terapéutico para la esquizofrenia (clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, clorhidrato de trifluoperacina, clorhidrato de flufenacina, olanzapina, fumarato de quetiapina, risperidona, aripiprazol, etc.), antagonista del CFR, otro fármaco antiansiedad (meprobamato, etc.), antagonista de la taquiquinina (MK-869, saregutant, etc.), medicamento que actúa sobre el receptor de glutamato metabotrópico, antagonista de la CCK, antagonista del receptor adrenérgico  $\beta$ 3 (clorhidrato de amibegrón, etc.), inhibidor del GAT-1 (clorhidrato de tiagabina, etc.), inhibidor del canal de calcio de tipo N, inhibidor de la anhidrasa carbónica II, agonista del sitio de glicina NMDA, antagonista del NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor de benzodiazepina de tipo periférico, antagonista de la vasopresina, antagonista del V1b de la vasopresina, antagonista del V1a de la vasopresina, inhibidor de las fosfodiesterasas, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor del ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de la MAO (sulfato de fenelcina, sulfato de tranilcipromina, niclobemida, etc.), antagonista del 5-HT<sub>2A</sub>, agonista inverso del 5-HT<sub>2A</sub>, inhibidor de la COMT (entacapona, etc.), fármaco terapéutico para el trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato, etc.), antagonista del CB1 canabinoide (rimonabant, etc.), inhibidor de la FAAH, inhibidor del canal de sodio, fármaco anti-THDA (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para la dependencia del alcohol, fármaco terapéutico para el autismo, fármaco terapéutico para el síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para los espasmos, fármaco terapéutico para el síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para la cefalea, fármaco terapéutico para el insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, ramelteón, indiplón, etc.), fármaco terapéutico para dejar de fumar, fármaco terapéutico para la miastenia grave, fármaco terapéutico para el infarto cerebral, fármaco terapéutico para la manía, fármaco terapéutico para la hipersomnia, fármaco terapéutico para el dolor, fármaco terapéutico para la distimia, fármaco terapéutico para la ataxia autonómica, fármaco terapéutico para la disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para la migraña, fármaco terapéutico para el juego patológico, fármaco terapéutico para el síndrome de las piernas inquietas, fármaco terapéutico para la adicción a sustancias, fármaco terapéutico para enfermedades relacionadas con el alcohol, fármaco terapéutico para el síndrome del intestino irritable, fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, galantamina, memantina, etc.), fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson, fármaco terapéutico para la ELA (riluzol, etc., factor neurotrófico, etc.), fármaco terapéutico para anomalías

lipídicas como agente reductor del colesterol (serie estatina (pravastatina sódica, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato, etc.), inhibidor de la escualeno sintetasa, fármaco terapéutico para la conducta anómala o supresor de la dromomanía debida a demencia (sedantes, fármaco anti ansiedad, etc.), inhibidor de la apoptosis, fármaco antiobesidad, fármaco terapéutico para la diabetes, fármaco terapéutico para la hipertensión, fármaco terapéutico para la hipotensión, fármaco terapéutico para el reumatismo (DMARD), agente anticancerígeno, fármaco terapéutico para la paratiroides (PTH), agonista del receptor de calcio, hormona sexual o un derivado de la misma (progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.), potenciador de la diferenciación neuronal, potenciador de la regeneración nerviosa, fármaco antiinflamatorio no esteroideo (meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, etc.), esteroide (dexametasona, acetato de cortisona, etc.), fármaco anticitoquinas (inhibidor del TNF, inhibidor de las MAP quinasas, etc.), medicamento de anticuerpo, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco aptámero y similares.

Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se puede conseguir un efecto superior tal como

- (1) la dosis se puede reducir en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,
- (2) el fármaco concomitante se puede seleccionar según el estado de los pacientes (caso leve, caso grave y similares),
- (3) el periodo de tratamiento se puede establecer más largo seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y mecanismo diferentes al compuesto de la presente invención,
- (4) se puede diseñar un efecto prolongado del tratamiento seleccionando un fármaco concomitante que tenga una acción y mecanismo diferentes al compuesto de la presente invención,
- (5) se puede lograr un efecto sinérgico mediante un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

Un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se denomina "agente combinado de la presente invención".

Cuando se usa el agente combinado de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo se puede administrar a un sujeto de administración simultáneamente, o se puede administrar en momentos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar según la dosis usada clínicamente, y se puede seleccionar apropiadamente en función de un sujeto de administración, una vía de administración, una enfermedad, una combinación y similares.

El modo de administración del agente combinado de la presente invención no está particularmente restringido, y es suficiente con que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen en la administración. Los ejemplos de tal modo de administración incluyen los siguientes:

- (1) administración de una preparación única obtenida procesando simultáneamente el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido independientemente, mediante la misma vía de administración, (3) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido independientemente, mediante la misma vía de administración de manera gradual, (4) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido independientemente, mediante vías de administración diferentes, (5) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se han producido individualmente, mediante vías de administración diferentes de una manera gradual (p. ej., administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en orden inverso) y similares.

El agente combinado de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, el compuesto de la presente invención o (y) el fármaco concomitante antes mencionado se pueden mezclar, según un procedimiento conocido por sí mismo, con un vehículo farmacológicamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos (lo que incluye comprimido revestido de azúcar, comprimido revestido de película), polvos, gránulos, cápsulas (lo que incluye cápsula blanda), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación prolongada y similares que se pueden administrar de forma segura oral o parenteralmente (p. ej., administración local, al recto, en vena y similares). Una inyección se puede administrar intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente o intraorgánicamente o directamente a la lesión.

Como vehículo farmacológicamente aceptable utilizable para la producción del agente combinado de la presente invención, se pueden mencionar diversas sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación. Por ejemplo, se puede usar un excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para las preparaciones sólidas. Se puede usar un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente

isotónico, agente tamponador y agente calmante y similares para las preparaciones líquidas. Cuando es necesario, también se pueden usar cantidades adecuadas de aditivos generales tales como conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante, adsorbente, agente humectante y similares según convenga.

5 La relación de mezcla del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante en el agente combinado de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente en función de un sujeto de administración, una vía de administración, las enfermedades y similares.

10 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente combinado de la presente invención varía en función de la forma de una preparación, y normalmente de aproximadamente 0,01 a 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 50 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 20 % en peso, con respecto a la preparación total.

15 Como el contenido del fármaco concomitante en el agente combinado de la presente invención varía en función de la forma de una preparación, es normalmente de aproximadamente 0,01 a 100 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 50 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 20 % en peso, con respecto a la preparación total.

20 Como el contenido de los aditivos tales como el vehículo y similares en el agente combinado de la presente invención varía en función de la forma de una preparación, es generalmente de aproximadamente 1 a 99,99 % en peso, preferentemente aproximadamente 10 a 90 % en peso, con respecto a la preparación total.

25 Se pueden emplear contenidos similares para preparaciones individuales del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante.

### Ejemplos

30 La presente invención se explica pormenorizadamente a continuación con referencia a los Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación, que no se deben interpretar como limitantes, y la invención se puede modificar dentro del alcance de la presente invención.

35 En los Ejemplos siguientes, la "temperatura ambiente" generalmente indica aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones para los disolventes mixtos indican, a menos que se especifique de otro modo, relaciones de mezcla en volumen. A menos que se especifique de otro modo, % indica % en peso.

40 En la cromatografía en columna de gel de sílice, NH básico significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano. Las relaciones de los disolventes de elución son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique de otro modo.

40 En los Ejemplos siguientes, se usan las abreviaturas siguientes.

pf: punto de fusión

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

45 EDCl: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

DMSO: dimetilsulfóxido

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

DIEA: N,N-diisopropiletilamina

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

50 IPE: diisopropil éter

ac.: solución acuosa

TEA: trietilamina

sat.: saturada

55 TM 4 Å: tamices moleculares de 4 angstrom DME: 1,2-dimetoxietano Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

NaH: hidruro de sodio

BSA: albúmina sérica bovina

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

HBSS: solución salina equilibrada de Hank

60 HEPES: ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico

HMPA: triamida hexametilfosfórica

D-MEM: medio de Eagle modificado por Dulbecco

N: normal

% en peso: peso húmedo

65 El RMN <sup>1</sup>H (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) fue el RMN de tipo transformada de Fourier medido.

Para el análisis, se usó ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos con protones muy suaves tales como un grupo hidroxilo, un grupo amino, clorhidrato, bromhidrato y similares no se describen. Además, los picos que concuerdan con señales del agua, disolventes deuterados u otros disolventes no se describen.

5 Para indicar los resultados de medición del RMN <sup>1</sup>H, se usan las abreviaturas siguientes.

s: singlete, d: doblete, dd: doblete doble, dt: triplete doble, t: triplete, q: cuartete, dq: cuartete doble, m: multiplete, brs: singlete ancho, spt: septete, quin: quintete, sxt: sextete, J: constante de acoplamiento, Hz: hercios

10 El EM (espectro de masas) se midió mediante CL/EM (cromatografía líquida acoplada a espectrómetro de masas). Como procedimiento de ionización, se usó el procedimiento de ionización a presión atmosférica (IPA). El procedimiento IPA incluye el procedimiento IES (ionización por electrospray), procedimiento IQPA (ionización química a presión atmosférica) y el procedimiento mixto IES+IQPA de modo iónico.

15 El dato indica los encontrados. Generalmente, se observa un pico de ion molecular; sin embargo, puede que no se observe en algunos casos. En el caso de un compuesto que tiene un grupo terc-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o grupo terc-butilo como ion fragmento. En el caso de una sal, generalmente se observa un pico de ion molecular o pico de ion fragmento de la forma libre. Además, se pueden describir picos de ion molecular de isótopo múltiples.

20 Para los valores del análisis elemental (Anal.), se describen los calculados (Calc.) y los encontrados (Encontrados).

Cuando se realizó CLAR para la purificación y se describió como C18, se usó una columna de gel de sílice unido a octadecilo.

25

### Ejemplo 13

N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida

30 (A) 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

A una solución de ácido 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxílico (3,54 g) en DMF (80 mL) se añadieron HOBT-NH<sub>3</sub> (4,48 g) y EDCI HCl (5,65 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (1,10 g).

35

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,18-4,35 (4H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (1H, brs), 7,34-7,44 (2H, m), 7,80 (1H, brs).

40 (B) 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-bromopiridin-2-amina (3 g) en THF deshidratado (30 mL) se añadió a una mezcla de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (7,07 g) e hidruro de sodio (60 %, 3,47 g) en THF deshidratado (30 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se retiró el THF a presión reducida. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y dietil éter para proporcionar el compuesto del título (3,41 g) como un sólido blanco.

45

EM (IES+), encontrado: 262,9.

(C) N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida

A una solución de 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg) en DMF (1 mL) se añadieron tolueno (2 mL), 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida (74,9 mg), carbonato de cesio (248 mg), 9,9-dimetil-4,5-(difenilfosfino)xanteno (33,0 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (34,8 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 5 h, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se recristalizó de (metanol/diisopropil éter) para proporcionar el compuesto del título (25,4 mg).

50

### Ejemplo 14

2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

(A) 3-bifenil-4-ilpiridin-2-amina

60 Una mezcla de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (6,64 mL), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,512 g), ácido bifenil-4-ilborónico (2,28 g) y 3-bromopiridin-2-amina (1,532 g) en THF deshidratado (30 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido obtenido se cristalizó de tolueno, diisopropil éter y acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (1,428 g) como un sólido blanco.

65

EM (IES+), encontrado: 247,4.

- B) 2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Una mezcla de 3-bifenil-4-ilpiridin-2-amina (700 mg) en THF deshidratado (30 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 568 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1390 mg) en THF deshidratado (30 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (652 mg) como un sólido blanco.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42-3,54 (2H, m), 4,60-4,76 (2H, m), 6,73 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,34-7,42 (1H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,66-7,76 (5H, m), 7,80 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz). pf 315-316 °C EM (IPA+), encontrado: 337,0  
Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O: C, 66,94; H, 4,88; N, 8,22. Encontrado: C, 67,25; H, 4,82; N, 8,15.

**Ejemplo 15**

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenoxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 3-[4-(1-metiletil)fenoxi]piridin-2-amina  
Una mezcla de 3-bromopiridin-2-amina (1200 mg), fosfato de tripotasio (2945 mg), 4-isopropilfenol (1134 mg), yoduro de cobre (I) (132 mg) y ácido picolínico (171 mg) en DMSO (40 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se filtró a través de celita y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (180,4 mg) como un sólido marrón pálido. EM (IES+), encontrado: 229,1.  
B) 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenoxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la A) antes mencionada.

**Ejemplo 16**

2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 3-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil]piridin-2-amina  
Una mezcla de 4-isopropilbencenotiol (2,288 g), 3-bromopiridin-2-amina (2,0 g), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,669 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,529 g) y DIEA (7,47 mL) en tolueno (57,8 mL) se agitó durante la noche en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua, se filtró a través de celita y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2508 mg) como un sólido amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 245,3.  
B) 2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la A) antes mencionada.

**Ejemplo 18**

El compuesto del Ejemplo 18 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 15.

**Ejemplo 19**

2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de 2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (137,4 mg) en DMF deshidratado (3 mL) se añadió una mezcla de ácido 3-cloroperbenzoico (75 %, 99 mg) en DMF deshidratado (3 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de sulfato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (67,6 mg) como un sólido blanco.

**Ejemplo 20**

2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (125,5 mg) y ácido 3-cloroperbenzoico (75 %, 190 mg) en DMF deshidratado (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de sulfito de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (48,4 mg) como un sólido blanco.

### 10 Ejemplo 23

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 3-[4-(1-metiletil)fenil]piridin-2-amina

Una mezcla de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (8,67 mL), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (668 mg), ácido 4-isopropilfenilborónico (2844 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (2,0 g) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2267 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 213,4

#### B) 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-[4-(1-metiletil)fenil]piridin-2-amina (700 mg) en THF deshidratado (15 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 659 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1613 mg) en THF deshidratado (15 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (738 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,23 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,92 (1H, spt, J = 6,9 Hz), 3,37-3,51 (2H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,22-7,34 (2H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz). pf 239-241 °C

Anal. Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 63,55; H, 6,00; N, 9,26. Encontrado: C, 63,37; H, 6,00; N, 9,28.

### Ejemplo 24

El compuesto del Ejemplo 24 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 15.

### 40 Ejemplo 25

2,2-dióxido de 9-{2-[4-(1-metiletil)fenil]etil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-[[4-(1-metiletil)fenil]etil]piridin-2-amina Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,811 g), 3-bromopiridin-2-amina (2 g), 1-etinil-4-isopropilbenceno (1,667 g) y yoduro de cobre (I) (0,22 g) en trietilamina (38,6 mL) se calentó a reflujo. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1273 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 237,4.

#### B) 3-{2-[4-(1-metiletil)fenil]etil}piridin-2-amina

Una mezcla de 10 % de paladio-carbono (50 % húmedo, 50 mg) y 3-[[4-(1-metiletil)fenil]etil]piridin-2-amina (662,8 mg) en metanol (15 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (246,6 mg) como un aceite incoloro.

EM (IES+), encontrado: 241,4.

#### C) 2,2-dióxido de 9-{2-[4-(1-metiletil)fenil]etil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-{2-[4-(1-metiletil)fenil]etil}piridin-2-amina (150 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 125 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (305 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadieron solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título

(149 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,63-2,96 (5H, m), 3,37-3,50 (2H, m), 4,50-4,68 (2H, m), 6,56 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,03-7,30 (4H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,25H<sub>2</sub>O: C, 64,55; H, 6,77; N, 8,36. Encontrado: C, 64,46; H, 6,65; N, 8,34.

### Ejemplo 26

2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenil]etnil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-[[4-(1-metiletil)fenil]etnil]piridin-2-amina (150 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 127 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (310 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadieron solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (110 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,21 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,81-3,07 (1H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 4,56-4,67 (2H, m), 6,64 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,25-7,36 (2H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz).  
pf 258-262 °C

Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,125H<sub>2</sub>O: C, 65,78; H, 5,60; N, 8,52.

Encontrado: C, 65,75; H, 5,63; N, 8,51.

### Ejemplo 27

N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida

A) 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carboxamida

A 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carbonitrilo (200 mg) se añadieron ácido sulfúrico concentrado (2 mL) y agua (0,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua purificada y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (190,6 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,80 (2H, brs), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,70 (2H, m).

B) N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida

De la misma manera que en el Ejemplo 13, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la A) antes mencionada.

### Ejemplo 28

2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 10 % de paladio-carbono (50 % húmedo, 12 mg) y 2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (115 mg) en THF (50 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (122 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo, diisopropil éter y hexano para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,91 (3H, m), 1,94-2,15 (1H, m), 3,18-3,38 (2H, m), 3,39-3,67 (2H, m), 3,70-4,06 (3H, m), 7,25-7,32 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m).  
pf 238-239 °C

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 67,03; H, 5,92; N, 8,23. Encontrado:

C, 66,75; H, 5,91; N, 8,14.

### Ejemplo 29

2,2-dióxido de 9-{5-[4-(1-metiletil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 2-amino-N'-hidroxipiridina-3-carboxiamida

A una mezcla de 2-aminopiridina-3-carbonitrilo (4800 mg) y clorhidrato de hidroxiamina (4200 mg) en etanol



(125 mL) se añadió una solución de carbonato de sodio (6406 mg) en agua (25 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5442 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 153,4.

B) 3-{5-[4-(1-metiletil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}piridin-2-amina

Una mezcla de 2-amino-N'-hidroxipiridina-3-carboxiamida (1070 mg), HOBt·H<sub>2</sub>O (1185 mg), EDCI HCl (1483 mg) y ácido 4-isopropilbenzoico (1270 mg) en DMF deshidratado (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 80 °C durante 24 h.

A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (302 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 281,1.

C) 2,2-dióxido de 9-{5-[4-(1-metiletil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la B) antes mencionada.

### Ejemplo 30

2,2-dióxido de 9-(4-ciclohexilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-ciclohexilfenil)piridin-2-amina

Una mezcla de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,396 mL), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30,5 mg), ácido 4-ciclohexilfenilborónico (140 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (91 mg) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) y agua (5 mL) se agitó durante la noche en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (57,4 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 253,2.

B) 2,2-dióxido de 9-(4-ciclohexilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-(4-ciclohexilfenil)piridin-2-amina (57 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 45,2 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (110 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (40,3 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11-1,57 (5H, m), 1,62-1,93 (5H, m), 2,39-2,58 (1H, m), 3,36-3,54 (2H, m), 4,55-4,70 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,37-7,46 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,4 Hz). pf 294-298 °C

### Ejemplo 31

2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (1,905 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (519 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (2,5 g) y 3-bromopiridin-2-amina (1,555 g) en 1,2-dimetoxietano (60 mL) y agua (12 mL) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,289 g) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 263,1.

B) 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (47 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 35,8 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (88 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (53,2 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de THF y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,40-3,54 (2H, m), 4,59-4,73 (2H, m), 6,65-6,79 (1H, m), 6,96-7,14 (4H, m), 7,14-7,27 (1H, m), 7,34-7,50 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,60-7,71 (1H, m), 7,74-7,83 (1H, m). pf 252-253 °C  
Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,25H<sub>2</sub>O: C, 63,94; H, 4,66; N, 7,85. Encontrado: C, 63,93; H, 4,55; N, 7,78.

**Ejemplo 32**

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 5 A) 3-[4-(1-metilpropil)fenil]piridin-2-amina Una mezcla de carbonato de sodio (412 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (112 mg), ácido 4-(1-metilpropil)fenilborónico (450 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (336 mg) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) y agua (3 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (392 mg) como un sólido amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 227,3.
- 10 B) 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Una mezcla de 3-[4-(1-metilpropil)fenil]piridin-2-amina (300 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 265 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (648 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (376 mg) como un sólido blanco.
- 15 El sólido obtenido se cristalizó de THF, acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,21 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,59 (2H, quin, J = 7,3 Hz), 2,62 (1H, sxt, J = 7,1 Hz), 3,39-3,50 (2H, m), 4,57-4,72 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz). pf 237-239 °C
- 20 Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,1H<sub>2</sub>O: C, 64,16; H, 6,40; N, 8,80. Encontrado: C, 64,21; H, 6,39; N, 8,73.

**Ejemplo 33**

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 30 A) 3-[4-(1-metiletoxi)fenil]piridin-2-amina Una mezcla de carbonato de sodio (906 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (247 mg), ácido 4-(1-metiletoxi)fenilborónico (1000 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (0,739 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) y agua (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (883 mg) como un sólido amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 229,1.
- 35 B) 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Una mezcla de 3-[4-(1-metiletoxi)fenil]piridin-2-amina (350 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 307 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (750 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo.
- 40 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (360 mg) como un sólido blanco.
- 45 El sólido obtenido se cristalizó de THF, acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,38-3,55 (2H, m), 4,54-4,79 (3H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,88-7,01 (2H, m), 7,39-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2,1,9 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,8,1,5 Hz). pf 245-247 °C
- 50 Anal. Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60,36; H, 5,70; N, 8,80. Encontrado: C, 60,13; H, 5,57; N, 8,84.

**Ejemplo 34**

2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 55 A) 3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina Una mezcla de carbonato de sodio (0,903 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,246 g), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (1,14 g) y 3-bromopiridin-2-amina (0,737 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) y agua (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,069 g) como un sólido amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 255,1.
- 60 B) 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Una mezcla de 3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina (350 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 275 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (673 mg) en THF deshidratado

(5 mL) bajo enfriamiento con hielo.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (333 mg) como un sólido blanco.

- 5 El sólido obtenido se cristalizó de THF, acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,39-3,53 (2H, m), 4,56-4,75 (2H, m), 6,73 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,35-7,49 (2H, m), 7,58-7,75 (3H, m), 7,81 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz). pf 249-251 °C  
 Anal. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O: C, 48,33; H, 3,30; N, 8,05. Encontrado: C, 48,43; H, 3,12; N, 8,09.

#### 10 Ejemplo 35

2,2-dióxido de 9-(4-terc-butilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 15 A) 3-(4-terc-butilfenil)piridin-2-amina  
 Una mezcla de carbonato de sodio (1,31 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,357 g), ácido 4-terc-butilfenilborónico (1,43 g) y 3-bromopiridin-2-amina (1,069 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) y agua (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,274 g) como un sólido amarillo pálido.  
 EM (IES+), encontrado: 227,0.
- 20 B) 2,2-dióxido de 9-(4-terc-butilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
 Una mezcla de 3-(4-terc-butilfenil)piridin-2-amina (350 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 309 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (756 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (376 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de THF, acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (9H, s), 3,38-3,52 (2H, m), 4,52-4,75 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,35-7,53 (4H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz). pf 291-292 °C  
 Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 64,53; H, 6,37; N, 8,85. Encontrado: C, 64,26; H, 6,38; N, 8,86.

#### 35 Ejemplo 37

El compuesto del Ejemplo 37 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 13.

#### Ejemplo 38

40 2,2-dióxido de 9-(4-terc-butilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- Una mezcla de 10 % de paladio-carbono (50 % húmedo, 15 mg) y 2,2-dióxido de 9-(4-terc-butilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (150 mg) en THF (25 mL) y etanol (25 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3,5 atm) durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 5 % de rodio-carbono (50 % húmedo, 15 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3,5 atm) durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió dióxido de platino (15 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se cristalizó de THF y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (35 mg) como un sólido blanco.

- 50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (9H, s), 1,61-1,83 (3H, m), 1,83-2,09 (1H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,38-3,56 (2H, m), 3,66-3,93 (3H, m), 7,06-7,18 (2H, m), 7,28-7,37 (2H, m). pf 232-236 °C

Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0,125H<sub>2</sub>O: C, 63,27; H, 7,57; N, 8,68. Encontrado: C, 63,11; H, 7,71; N, 8,44.

#### 55 Ejemplo 39

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 60 Una mezcla de 5 % de rodio-carbono (50 % húmedo, 15 mg) y 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (150 mg) en THF (30 mL) y etanol (30 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3 atm) a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (132 mg) como un sólido marrón. El sólido obtenido se cristalizó de THF y diisopropil éter para proporcionar un sólido marrón.

- 65 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,78 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,54 (2H, quin, J = 7,2 Hz), 1,62-1,81 (3H, m), 1,87-2,11 (1H, m), 2,50-2,67 (1H, m), 3,15-3,36 (2H, m), 3,37-3,56 (2H, m), 3,66-3,98 (3H, m), 7,03-7,22 (4H,

m).

Anal. Calc. para  $C_{17}H_{24}N_2O_2S \cdot 0,25H_2O$ : C, 62,83; H, 7,60; N, 8,62. Encontrado: C, 62,85; H, 7,56; N, 8,37.

#### 5 Ejemplo 40

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoksi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

10 Una mezcla de 5 % de rodio-carbono (50 % húmedo, 10 mg) y 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoksi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (110 mg) en THF (30 mL) y etanol (30 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3 atm) a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (121 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de THF y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.

15 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,61-1,81 (3H, m), 1,84-2,07 (1H, m), 3,17-3,30 (2H, m), 3,36-3,55 (2H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 3,72-3,94 (2H, m), 4,57 (1H, quin, J = 6,1 Hz), 6,76-6,90 (2H, m), 7,02-7,15 (2H, m). pf 191-192 °C

Anal. Calc. para  $C_{16}H_{22}N_2O_3S \cdot 0,25H_2O$ : C, 58,78; H, 6,94; N, 8,57.

20 Encontrado: C, 58,82; H, 6,93; N, 8,52.

#### Ejemplo 41

25 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

30 Una mezcla de 5 % de rodio-carbono (50 % húmedo, 15 mg) y 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (150 mg) en THF (30 mL) y etanol (30 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (153 mg) como un sólido blanco grisáceo. El sólido obtenido se cristalizó de THF y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco grisáceo.

35 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,64-1,87 (3H, m), 2,02 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,22-3,30 (2H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,70-3,94 (3H, m), 7,24-7,40 (4H, m). pf 207-208 °C

Anal. Calc. para  $C_{14}H_{15}N_2O_3SF_3 \cdot 0,2H_2O$ : C, 47,78; H, 4,41; N, 7,96.

Encontrado: C, 47,89; H, 4,38; N, 7,96.

#### 40 Ejemplo 42

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

45 Una mezcla de 5 % de rodio-carbono (50 % húmedo, 15 mg) y 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (150 mg) en THF (30 mL) y etanol (30 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (143 mg) como un sólido blanco grisáceo. El sólido obtenido se cristalizó de THF y diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.

50 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,20 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,61-1,82 (3H, m), 1,86-2,09 (1H, m), 2,86 (1H, quin, J = 6,9 Hz), 3,22-3,30 (2H, m), 3,37-3,58 (2H, m), 3,64-3,96 (3H, m), 7,03-7,14 (2H, m), 7,14-7,24 (2H, m). pf 198-203 °C

Anal. Calc. para  $C_{16}H_{22}N_2O_2S \cdot 0,125H_2O$ : C, 62,26; H, 7,27; N, 9,08.

55 Encontrado: C, 62,19; H, 7,34; N, 8,99.

#### Ejemplo 43

60 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

65 Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (173 mg) y 5 % de rodio-carbono (50 % húmedo, 17 mg) en THF (50 mL) y etanol (20 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió dióxido de platino (17 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

unido a aminopropilsilíce (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (153 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo y diisopropil éter.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,84 (3H, m), 1,86-2,07 (1H, m), 3,28 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,48 (2H, dq, J = 12,4, 6,4 Hz), 3,66-3,90 (3H, m), 6,89-6,98 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 7,18-7,27 (2H, m), 7,34-7,46 (2H, m).

#### Ejemplo 44

10 2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

15 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (32,9 mg) a una mezcla de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0,428 mL), 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (150 mg) y ácido bifenil-4-ilborónico (135 mg) en 1,2-dimetoxietano (5,701 mL). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante la noche, se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

20 La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, a continuación acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (44,5 mg) como un sólido marrón pálido.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,37-3,53 (2H, m), 4,60-4,74 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,34-7,44 (1H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 7,67-7,76 (5H, m), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

EM (IPA+), encontrado: 337,3

#### Ejemplo 45

30 El compuesto del Ejemplo 45 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 44.

#### Ejemplo 46

2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

35 A) 3-(naftalen-2-il)piridin-2-amina

40 A una solución de 3-bromopiridin-2-amina (1,0 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) se añadieron ácido naftalen-2-ilborónico (1,292 g), carbonato de sodio (1,225 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,334 g) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 5 h, se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,876 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,65 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 7,2, 4,9 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,51-7,60 (3H, m), 7,91-8,03 (5H, m).

45 B) 2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

50 A una suspensión de 60 % de hidruro de sodio (0,79 g) en THF (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,93 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 min. A continuación, se añadió una solución de 3-(naftalen-2-il)piridin-2-amina (0,87 g) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 50 °C durante 1 h, y se añadieron agua y hexano bajo enfriamiento con hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con diisopropil éter y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,88 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,43-3,56 (2H, m), 4,62-4,74 (2H, m), 6,76 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,50-7,59 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,2, 1,1 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,6, 0,9 Hz), 7,88-8,01 (4H, m).

#### Ejemplo 47

55 2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

60 A) 3-(3-fluorobifenil-4-il)piridin-2-amina

A una solución de 3-bromopiridin-2-amina (1,0 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) se añadieron ácido 3-fluorobifenil-4-ilborónico (1,623 g), carbonato de sodio (1,225 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,334 g) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 4 h, se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización (THF/diisopropil éter) para proporcionar el compuesto del título (1,528 g).

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,74 (2H, brs), 6,68 (1H, dd, J = 7,2, 4,9 Hz), 7,35-7,46 (4H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 7,56-7,65 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).

## B) 2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de 60 % de hidruro de sodio (0,76 g) en THF (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,85 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 min y se añadió una solución de 3-(3-fluorobifenil-4-il)piridin-2-amina (1,0 g) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano bajo enfriamiento con hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con diisopropil éter y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,06 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,46-3,54 (2H, m), 4,63-4,72 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,39-7,64 (8H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

**Ejemplo 48**

## 2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una solución de 2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (200 mg) en THF/metanol (30 mL/30 mL) se añadió 10 % de paladio-carbono (50 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 1 día. Se añadió 5 % de rodio-carbono (100 mg), la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 h y el material insoluble se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante recristalización (metanol-THF/diisopropil éter) para proporcionar el compuesto del título (154,4 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,92 (3H, m), 1,94-2,13 (1H, m), 3,40-3,67 (3H, m), 3,72-3,99 (3H, m), 7,05-7,28 (2H, m), 7,30-7,70 (7H, m).

**Ejemplo 49**

## 2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una solución de 2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (150 mg) en THF/metanol (30 mL/30 mL) se añadió óxido de platino (IV) (50 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 h y el material insoluble se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante recristalización (metanol-THF/diisopropil éter) para proporcionar el compuesto del título (104,7 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,74-2,29 (4H, m), 3,26-3,37 (2H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 3,87-4,10 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,42-7,51 (2H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 7,75-7,85 (3H, m).

**Ejemplo 50**

## 2,2-dióxido de 9-(5-feniltiofen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 3-(5-feniltiofen-2-il)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (799 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (218 mg), 3-bromopiridin-2-amina (652 mg) y ácido 5-feniltiofen-2-ilborónico (1000 mg) en agua (10 mL) y 1,2-dimetoxietano (50 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (579 mg) como un sólido amarillo oscuro.

EM (IES+), encontrado: 253,2.

## B) 2,2-dióxido de 9-(5-feniltiofen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-(5-feniltiofen-2-il)piridin-2-amina (250 mg) en THF deshidratado (10 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 198 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (485 mg) en THF deshidratado (10 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y el precipitado resultante se lavó con agua y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (262 mg) como un sólido amarillo. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo para proporcionar un sólido amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,46-3,63 (2H, m), 4,63-4,76 (2H, m), 6,77 (1H, dd, J = 7,6, 6,8 Hz), 7,27-7,39 (1H, m), 7,39-7,50 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 7,76-7,85 (2H, m), 8,25 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz) pf 241-242 °C

Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 59,63; H, 4,12; N, 8,18. Encontrado: C, 59,37; H, 4,12; N, 8,03.

**Ejemplo 51**

## 2,2-dióxido de 9-((E)-2-[4-(1-metiletil)fenil]etenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 4,4,5,5-tetrametil-2-[(E)-2-[4-(1-metiletil)fenil]etenil]-1,3,2-dioxaborolano  
Una mezcla de trietilamina (246 mg), 1-etinil-4-isopropilbenceno (3500 mg), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3417 mg) e hidrocloreuro de circonoceno (626 mg) se agitó a 80 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió hexano y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6030 mg) como un sólido amarillo.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,31 (12H, s), 2,78-3,02 (1H, m), 6,11 (1H, d, J = 18,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,31-7,47 (3H, m).
- B) 2,2-dióxido de 9-[(E)-2-[4-(1-metiletil)fenil]etenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la A) antes mencionada.

**Ejemplo 52**

2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)bencil]oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 3-[[4-(1-metiletil)bencil]oxi]piridin-2-amina  
Una mezcla de carbonato de cesio (2,82 g), 1,10-fenantrolina (0,208 g), (4-isopropilfenil)metanol (8,68 g), 3-bromopiridin-2-amina (1 g) y yoduro de cobre(I) (0,110 g) en tolueno (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante la noche y a 130 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,92 g) como un sólido amarillo pálido.  
EM (IES+), encontrado: 243,1.
- B) 2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)bencil]oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la A) antes mencionada.

**Ejemplo 53**

2,2-dióxido de 9-(5-fenilfuran-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 3-furan-2-ilpiridin-2-amina  
De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa A, el compuesto del título (2600 mg) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de ácido furan-2-borónico (2500 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (2974 mg) EM (IES+), encontrado: 161,0.
- B) Bromhidrato de 3-(5-bromofuran-2-il)piridin-2-amina  
Una mezcla de bromo (1425 mg) en ácido acético (30 mL) se añadió a una mezcla de 3-furan-2-ilpiridin-2-amina (1500 mg) en ácido acético (30 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una mezcla de hexano y acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2674 mg) como un sólido marrón.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,7, 6,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,79 (2H, brs), 8,06 (1H, dd, J = 6,2, 1,7 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 7,5, 1,5 Hz).
- C) 3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina  
De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa A, el compuesto del título (1,19 g) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de bromhidrato de 3-(5-bromofuran-2-il)piridin-2-amina y ácido fenilborónico.
- D) 2,2-dióxido de 9-(5-fenilfuran-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de la C) antes mencionada.

**Ejemplo 54**

2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 3-(2-fluorobifenil-4-il)piridin-2-amina  
A una solución de 3-bromopiridin-2-amina (1,0 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) se añadieron ácido 2-fluorobifenil-4-ilborónico (1,623 g), carbonato de sodio (1,225 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,334 g) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche, se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización (THF/diisopropil éter) para proporcionar el compuesto del título (1,175 g).  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,74 (2H, s), 6,68 (1H, dd, J = 7,2, 4,9 Hz), 7,35-7,46 (4H, m), 7,48-7,55 (2H, m), 7,56-7,65 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).
- B) 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de 60 % de hidruro de sodio (0,76 g) en THF (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,85 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 min y se añadió una solución de 3-(2-fluorobifenil-4-il)piridin-2-amina (1,0 g) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano bajo enfriamiento con hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,724 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,45-3,54 (2H, m), 4,64-4,72 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,39-7,63 (8H, m), 7,75 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

#### 10 Ejemplo 55

2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

15 A una solución de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (200 mg) en THF/metanol (30 mL/30 mL) se añadió 5 % de rodio-carbono (50 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió óxido de platino (IV) (40 mg), la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h y el material insoluble se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante recristalización (THF-acetato de etilo/diisopropil éter) para proporcionar el compuesto del título (121,2 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,81-2,25 (4H, m), 3,25-3,38 (2H, m), 3,40-3,58 (2H, m), 3,86-3,99 (3H, m), 6,92-7,06 (2H, m), 7,32-7,48 (4H, m), 7,49-7,57 (2H, m).

#### 25 Ejemplo 56

2,2-dióxido de 9-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

30 Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(4-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (224 mg), carbonato de potasio (149 mg), bis(pinacolato)diboro (232 mg), triciclohexilfosfina (43 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (35 mg) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se recristalizó de etanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (142 mg) como un sólido blanco.

#### 35 Ejemplo 57

2,2-dióxido de 9-(5-feniltiofen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

40 Una mezcla de 10 % de paladio-carbono (50 % húmedo, 12 mg) y 2,2-dióxido de 9-(5-feniltiofen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (120 mg) en etanol (10 mL) y THF deshidratado (60 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió 5 % de rodio-carbono (50 % húmedo, 12 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche y en una atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió 5 % de rutenio-alúmina (12 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió dióxido de platino (12 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice unido a aminopropilsílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (42,3 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo y diisopropil éter.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,71-2,04 (3H, m), 2,04-2,21 (1H, m), 3,20-3,32 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,03 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,25-7,33 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,37-7,46 (2H, m), 7,57-7,65 (2H, m).

#### 55 Ejemplo 58

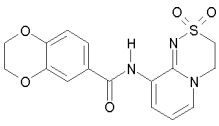
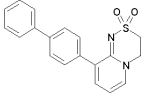
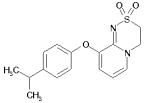
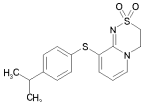
2,2-dióxido de 9-{2-[4-(1-metiletil)fenil]etil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 38.

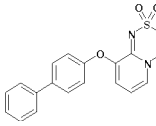
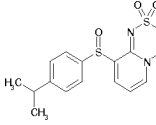
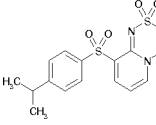
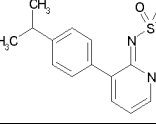
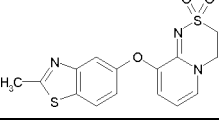
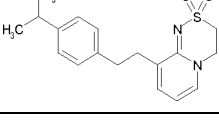
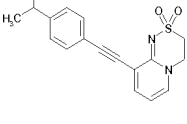
60 Los compuestos de los Ejemplos 1-58 producidos mediante los métodos antes mencionados o métodos análogos a los mismos se presentan en las Tablas siguientes. En las Tablas, EM significa Encontrado.



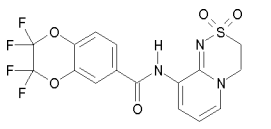
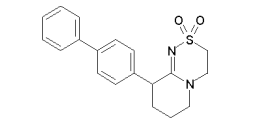
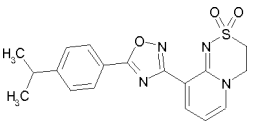
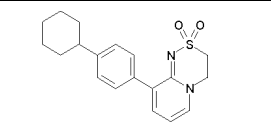
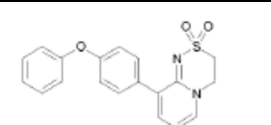
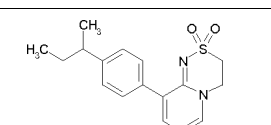
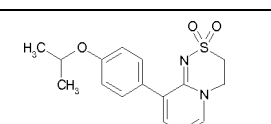
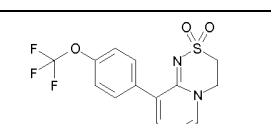
[Tabla 2]

13	N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida		362,3
14	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		337,0
15	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenoxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		319,3
16	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		335,3

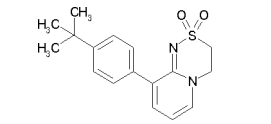
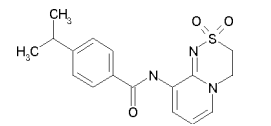
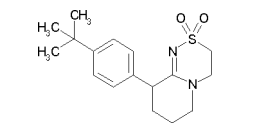
[Tabla 3]

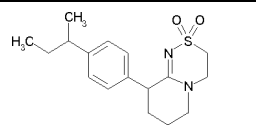
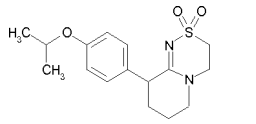
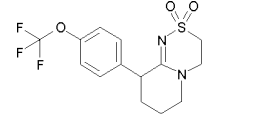
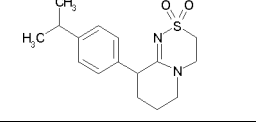
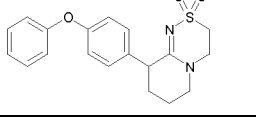
18	2,2-dióxido de 9-(bifenil-4-iloxi)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		353,3
19	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]sulfinil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		351,2
20	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		367,3
23	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		302,9
24	2,2-dióxido de 9-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		347,9
25	2,2-dióxido de 9-[2-[4-(1-metiletil)fenil]etil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		331,2
26	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]etnil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		327,1

[Tabla 4]

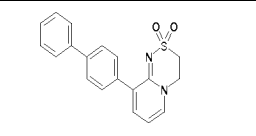
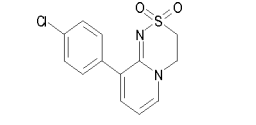
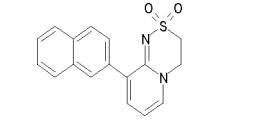
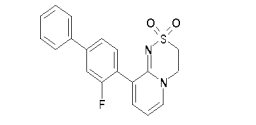
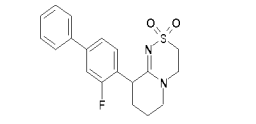
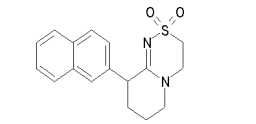
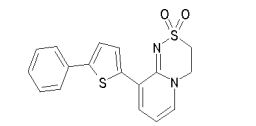
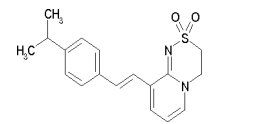
27	N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida			434,0
28	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,0
29	2,2-dióxido de 9-[5-[4-(1-metiletil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.03 (1H, spt, J = 6.8 Hz), 3.43-3.61 (2H, m), 4.61-4.77 (2H, m), 6.78 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz), 8.05-8.14 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J = 7.4, 1.7 Hz).				
30	2,2 dióxido de 9-(4-ciclohexilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			343,3
31	2,2 dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,3
32	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			317,2
33	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			319,4
34	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,2

[Tabla 5]

35	2,2-dióxido de 9-(4-terc-butilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			317,3
37	N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-4-(1-metiletil)benzamida			346,1
38	2,2-dióxido de 9-(4-terc-butilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			321,3

39	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		321,3
40	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		323,3
41	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		349,2
42	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		307,2
43	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		357,1

[Tabla 6]

44	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		337,3
45	2,2 dióxido de 9-(4-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		295,0
46	2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		311,1
47	2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		355,1
48	2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,1
49	2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		315,1
50	2,2-dióxido de 9-(5-feniltiofen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		343,3
51	2,2-dióxido de 9-((E)-2-[4-(1-metiletil)fenil]etenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		329,1

52	2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)encil]oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		333,1
53	2,2-dióxido de 9-(5-fenilfuran-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		327,1

[Tabla 7]

54	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		355,1
55	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,1
56	2,2-dióxido de 9-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		387,1
57	2,2-dióxido de 9-(5-feniltiofen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		347,0
58	2,2-dióxido de 9-[2-[4-(1-metiletil)fenil]etil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		335,2

**Ejemplo 59**

5

2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 3-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]piridin-2-amina

10

Una mezcla de ácido picolínico (0,427 g), fosfato de tripotasio (11,04 g), yoduro de cobre (I) (0,660 g), 7-metoxinaftalen-2-ol (6,04 g), 3-bromopiridin-2-amina (3 g) y DMSO (50 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 140 °C durante la noche. Se añadió agua, la mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (1,667 g) como un sólido amarillo pálido.

15

EM (IPA+), encontrado: 267,1

## B) 2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

20

A una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 375 mg), cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (612 mg) y THF deshidratado (15 mL) se añadió una mezcla de 3-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]piridin-2-amina (500 mg) y THF deshidratado (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se añadió agua y el THF se evaporó a presión reducida. El precipitado resultante se lavó con agua y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (348 mg) como un sólido marrón pálido. El sólido obtenido se cristalizó de acetonitrilo y diisopropil éter para proporcionar un sólido marrón pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,61 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,56-4,83 (2H, m), 6,61 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,03-7,18 (2H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 7,8, 1,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 1,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz). pf 235-237 °C.

25

Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S-1/3H<sub>2</sub>O: C, 59,66; H, 4,64; N, 7,73. Encontrado: C, 59,73; H, 4,55; N, 7,80.**Ejemplo 60**

30

2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un mezcla de 2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (120 mg), óxido de platino (IV) (76 mg) y ácido acético (10 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó de acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título (27,4 mg) como un sólido blanco grisáceo.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,77-2,13 (4H, m), 3,22-3,38 (2H, m), 3,38-3,61 (2H, m), 3,76-3,91 (5H, m), 5,03 (1H, t, J = 3,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (2H, dd, J = 9,1, 3,8 Hz).

### 15 Ejemplo 61

2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenoxi]metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) (2-cloropiridin-3-il)metanol

20 A una mezcla de 2-cloronicotinato de metilo (5 g), THF deshidratado (30 mL) y etanol (30 mL) se añadió borohidruro de sodio (4,41 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,22 g) como un sólido blanco.

25 EM (IPA+), encontrado: 144,0

#### B) 2-cloro-3-[[4-(1-metiletil)fenoxi]metil]piridina

30 A una mezcla de trifenilfosfina (2740 mg), 4-isopropilfenol (1138 mg), (2-cloropiridin-3-il)metanol (1000 mg) y THF deshidratado (20 mL) se añadió DEAD (solución de 40 % de tolueno, 4549 mg) a temperatura ambiente a lo largo de 30 min.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió DEAD (solución de 40 % de tolueno, 919 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1623 mg) como un aceite naranja.

EM (IPA+), encontrado: 262,1

#### 35 C) 3-[[4-(1-metiletil)fenoxi]metil]piridin-2-amina

Una mezcla de terc-butóxido de sodio (0,617 g), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,160 g), 1,1-difenilmetanimina (1,008 g), 2-cloro-3-[[4-(1-metiletil)fenoxi]metil]piridina (1,12 g),

40 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,118 g) y tolueno (20 mL) se agitó a 110 °C durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió THF, la mezcla se filtro a través de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron THF (25 mL) y ácido clorhídrico 1 M (25 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (902,2 mg) que contenía impurezas como un aceite amarillo pálido.

EM (IPA+), encontrado: 243,1

#### D) 2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenoxi]metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

50 Una mezcla de 3-[[4-(1-metiletil)fenoxi]metil]piridin-2-amina (600 mg) en THF deshidratado (10 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 495 mg), cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1211 mg) y THF deshidratado (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (303 mg) como un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó de THF-diisopropil éter para proporcionar un sólido blanco.

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,74-3,00 (1H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 4,57-4,74 (2H, m), 4,85 (2H, s), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,86-6,95 (2H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 7,0, 1,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,4 Hz). pf 212-214 °C.

Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S-1/10H<sub>2</sub>O: C, 61,09; H, 6,09; N, 8,38. Encontrado: C, 61,10; H, 6,12; N, 8,36.

### 60 Ejemplo 62

2,2-dióxido de (9R)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

65 Un racemato (603 mg) de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: metanol = 100) para proporcionar el compuesto del título (296 mg) con un tiempo de

retención más corto.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,60-1,85 (3H, m), 1,87-2,11 (1H, m), 3,20-3,31 (2H, m), 3,36-3,62 (2H, m), 3,63-3,96 (3H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 6,98-7,08 (2H, m), 7,09-7,18 (1H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 7,33-7,45 (2H, m). pf 171-176 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,02; H, 5,66; N, 7,86. Encontrado: C, 63,86; H, 5,78; N, 7,81.

### Ejemplo 63

2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (603 mg) de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: metanol = 100) para proporcionar el compuesto del título (288 mg) con un tiempo de retención más largo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,84 (3H, m), 1,89-2,10 (1H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,38-3,61 (2H, m), 3,68-3,95 (3H, m), 6,90-6,99 (2H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 7,34-7,46 (2H, m). pf 174-175 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,02; H, 5,66; N, 7,86. Encontrado: C, 63,92; H, 5,78; N, 7,82.

### Ejemplo 64

2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El 2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (300 mg) se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/metanol/acetronitrilo = 660/170/170 (v/v/v)) para proporcionar el compuesto del título (140 mg) con un tiempo de retención más corto.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,62-1,89 (3H, m), 1,93-2,14 (1H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,39-3,66 (2H, m), 3,71-4,00 (3H, m), 7,26-7,40 (3H, m), 7,41-7,51 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,63-7,71 (2H, m). pf 220-222 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 67,03; H, 5,92; N, 8,23. Encontrado: C, 66,84; H, 5,92; N, 8,17.

### Ejemplo 65

2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El 2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (300 mg) se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/metanol/acetronitrilo = 660/170/170 (v/v/v)) para proporcionar el compuesto del título (138 mg) con un tiempo de retención más largo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,88 (3H, m), 1,92-2,13 (1H, m), 3,24-3,31 (2H, m), 3,41-3,62 (2H, m), 3,71-3,96 (3H, m), 7,26-7,40 (3H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,63-7,71 (2H, m). pf 224-227 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·1/5H<sub>2</sub>O: C, 66,33; H, 5,98; N, 8,14. Encontrado: C, 66,50; H, 5,93; N, 8,10.

### Ejemplo 66

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopentiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de potasio (450 mg), yodociclopentano (639 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (3 mL) se agitó a 130 °C durante la noche. A continuación, se añadió yodociclopentano (639 mg) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, se eluyó con MeOH en EtOAc) para proporcionar un producto bruto (81,1 mg). El producto bruto se purificó mediante CLAR preparativa (C18, eluida con H<sub>2</sub>O en acetronitrilo que contenía 0,1 % de TFA). La fracción deseada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (52,3 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,44-1,84 (6H, m), 1,82-2,04 (2H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 4,54-4,74 (2H, m), 4,75-4,94 (1H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87-7,04 (2H, m), 7,37-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz). pf 254-256 °C.

Anal. Calc. para  $C_{18}H_{20}N_2O_3S \cdot 1/4H_2O$ : C, 61,96; H, 5,92; N, 8,03. Encontrado: C, 62,20; H, 5,86; N, 7,98.

### Ejemplo 67

2,2-dióxido de 9-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de potasio (300 mg), 1-yodo-2,2-dimetilpropano (430 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (200 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 150 °C durante 1 h. Se añadió agua para proporcionar un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con Et<sub>2</sub>O-agua. El precipitado se cristalizó de CH<sub>3</sub>CN-IPE para proporcionar el compuesto del título (182 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,01 (9H, s), 3,37-3,56 (2H, m), 3,67 (2H, s), 4,53-4,74 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,90-7,03 (2H, m), 7,39-7,51 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz). pf 258-259 °C.

Anal. Calc. para  $C_{18}H_{22}N_2O_3S \cdot 1/4H_2O$ : C, 61,60; H, 6,46; N, 7,98. Encontrado: C, 61,61; H, 6,33; N, 7,95.

### Ejemplo 68

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]pirazin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (491 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (80 mg), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (612 mg) y 3-cloropirazin-2-amina (300 mg) en agua (3 mL) y DME (15 mL) se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]pirazin-2-amina (485 mg) como un sólido blanco.

EM (IPA+), encontrado: 270,1

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]pirazin-2-amina (470 mg) en THF (seco) (25,00 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60 %, 349 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (853 mg) en THF (seco) (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y 80 °C durante 3 h. Se añadió agua y se retiró el THF al vacío. Se recogió un precipitado mediante filtración y se lavó con agua-Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título (522 mg) como un sólido amarillo. El sólido se cristalizó de CH<sub>3</sub>CN-IPE para proporcionar un sólido amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,11-1,61 (6H, m), 1,61-1,82 (2H, m), 1,82-2,03 (2H, m), 3,43-3,61 (2H, m), 4,30-4,52 (1H, m), 4,53-4,69 (2H, m), 6,86-7,07 (2H, m), 7,53-7,65 (1H, m), 7,65-7,76 (1H, m), 7,90-8,05 (2H, m). pf 239-240 °C.

Anal. Calc. para  $C_{18}H_{21}N_3O_3S$ : C, 60,15; H, 5,89; N, 11,69. Encontrado: C, 60,00; H, 5,90; N, 11,66.

### Ejemplo 69

2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de potasio (602 mg), 4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran (780 mg), 4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran (780 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (602 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.

El residuo se pasó a través de cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH) para proporcionar el compuesto del título (357 mg) como un sólido amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16-1,45 (2H, m), 1,58-1,77 (2H, m), 1,87-2,11 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,80-3,94 (4H, m), 4,53-4,74 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,91-7,02 (2H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz). pf 268-269 °C.

Anal. Calc. para  $C_{19}H_{22}N_2O_4S \cdot 1/8H_2O$ : C, 60,58; H, 5,95; N, 7,44. Encontrado: C, 60,49; H, 5,91; N, 7,79.

### Ejemplo 70

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de potasio (450 mg), bromociclopropano (394 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (3 mL) se agitó a 130 °C durante la noche. A continuación, se añadieron bromociclopropano (788 mg) y yoduro de sodio (488 mg) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera,

se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar 50,9 mg de un sólido amarillo. El sólido se purificó mediante CLAR preparativa (C18, eluida con H<sub>2</sub>O en acetonitrilo que contenía 0,1 % de TFA). La fracción deseada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (26,8 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,57-0,88 (4H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,87 (1H, tt, J = 6,1, 3,0 Hz), 4,50-4,74 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,92-7,16 (2H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 7,53-7,66 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 6,4 Hz).

### Ejemplo 71

2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Una mezcla de carbonato de potasio (750 mg), 4-bromotetrahidro-2H-pirano (896 mg), yoduro de sodio (814 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 150 °C durante la noche y 160 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar un sólido blanco (66,6 mg).

El sólido se purificó mediante CLAR preparativa (C18, eluida con H<sub>2</sub>O en acetonitrilo que contenía 0,1 % de TFA). La fracción deseada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (17,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46-1,73 (2H, m), 1,99 (2H, dd, J = 13,1, 4,0 Hz), 3,38-3,58 (4H, m), 3,76-3,99 (2H, m), 4,56-4,75 (3H, m), 6,69 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,95-7,08 (2H, m), 7,40-7,52 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,4, 1,5 Hz).

### Ejemplo 72

2,2-dióxido de 9-[4-(1-etilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de potasio (750 mg), 3-bromopentano (820 mg), yoduro de sodio (814 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 150 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar un sólido. Este material se purificó mediante CLAR preparativa (C18, eluida con H<sub>2</sub>O en acetonitrilo que contenía 0,1 % de TFA). La fracción deseada se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (36,1 mg) como un sólido amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,51-1,76 (4H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 4,17-4,37 (1H, m), 4,55-4,73 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87-7,02 (2H, m), 7,37-7,51 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 6,8 Hz).

### Ejemplo 73

2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 5-cloro-3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina Una mezcla de carbonato de sodio (307 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50,1 mg), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (414 mg) y 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (300 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (212 mg) como una goma amarilla.

EM (IPA+), encontrado: 303,1

B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 5-cloro-3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina (210 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60 %, 139 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (339 mg) en THF (seco) (10,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua e IPE para proporcionar el compuesto del título (232 mg) como un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó de EtOAc-hexano para proporcionar un sólido amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16-1,61 (6H, m), 1,63-1,83 (2H, m), 1,83-2,04 (2H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 4,27-4,49 (1H, m), 4,51-4,72 (2H, m), 6,87-7,09 (2H, m), 7,38-7,59 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 (1H, d, J =



2,3 Hz). pf 284-287 °C.

Anal. Calc. para  $C_{19}H_{21}N_2O_3S$ : C, 58,08; H, 5,39; N, 7,13. Encontrado: C, 57,82; H, 5,41; N, 7,06.

#### Ejemplo 74

5

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopentilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de potasio (450 mg), (yodometil)ciclopentano (684 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con  $Et_2O$  para proporcionar el compuesto del título (311 mg) como un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó de  $CH_3CN$ -IPE para proporcionar un sólido amarillo pálido.

15 RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,19-1,43 (2H, m), 1,46-1,69 (4H, m), 1,69-1,91 (2H, m), 2,32 (1H, dt, J = 14,7, 7,4 Hz), 3,39-3,56 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,50-4,76 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,90-7,03 (2H, m), 7,35-7,53 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz). pf 258-259 °C.

20 Anal. Calc. para  $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ : C, 63,66; H, 6,19; N, 7,82. Encontrado: C, 63,45; H, 6,13; N, 7,81.

#### Ejemplo 75

2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25 Una mezcla de carbonato de potasio (450 mg), yoduro de sodio (488 mg), 2-(bromometil)tetrahidrofurano (538 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (10 mL) se agitó a 130 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (332 mg) como un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó de  $CH_3CN$ -IPE para proporcionar un sólido amarillo pálido.

30 RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,51-2,16 (4H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,59-3,74 (1H, m), 3,73-3,88 (1H, m), 3,88-4,08 (2H, m), 4,08-4,25 (1H, m), 4,52-4,78 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,86-7,11 (2H, m), 7,36-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz). pf 222-223 °C.

35 Anal. Calc. para  $C_{18}H_{20}N_2O_4S \cdot 0,25H_2O$ : C, 59,24; H, 5,66; N, 7,68. Encontrado: C, 59,32; H, 5,54; N, 7,71.

#### Ejemplo 76

40 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol

Una mezcla de carbonato de sodio (4,09 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,668 g), ácido 4-(terc-butildimetilsililoxi)fenilborónico (6,32 g) y 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (4,00 g) en DME (100 mL) y agua (20 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (3,05 g) como un sólido amarillo pálido y 3-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-5-cloropiridin-2-amina (1,55 g) como un sólido amarillo.

50 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol EM (IPA+), encontrado: 221,1

3-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-5-cloropiridin-2-amina

EM (IPA+), encontrado: 335,2

B) 5-cloro-3-(4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)piridin-2-amina

55 Una mezcla de carbonato de potasio (376 mg), 2-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (269 mg) y 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (300 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se neutralizó con  $NaHCO_3$  ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (484 mg) como un sólido amarillo pálido.

60 EM (IPA+), encontrado: 366,1

C) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

65 Se añadió 5-cloro-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (470 mg) a una mezcla de NaH (60 %, 257 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (628 mg) en THF (seco) (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y 80 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (502 mg) como un sólido amarillo.

El sólido se cristalizó de CH<sub>3</sub>CN-IPE para proporcionar un sólido amarillo pálido (1<sup>a</sup> cosecha impura, 2<sup>a</sup> cosecha (254 mg)). La 1<sup>a</sup> cosecha se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (263 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,44-3,61 (2H, m), 4,57-4,72 (2H, m), 7,17-7,29 (2H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 7,57-7,66 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,3 Hz). pf 238-239 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SClF<sub>3</sub>-0,2EtOAc: C, 50,23; H, 3,11; N, 8,88. Encontrado: C, 49,97; H, 3,26; N, 8,86.

### Ejemplo 77

2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 5-cloro-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de potasio (376 mg), 5-cloro-2-fluoropiridina (215 mg) y 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (300 mg) en DMSO (10 mL) se agitó a 120 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (450 mg) como un sólido amarillo pálido. EM (IPA+), encontrado: 332,0

#### B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 5-cloro-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}piridin-2-amina (440 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60 %, 265 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (648 mg) en THF (seco) (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y 80 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y Et<sub>2</sub>O para proporcionar un sólido blanquecino. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (520 mg) como un sólido blanquecino. El sólido se cristalizó de CH<sub>3</sub>CN-IPE para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42-3,55 (2H, m), 4,52-4,70 (2H, m), 7,13-7,24 (3H, m), 7,55-7,66 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,7 Hz). pf 228-229 °C.

Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SCl<sub>2</sub>: C, 51,20; H, 3,10; N, 9,95. Encontrado: C, 51,16; H, 3,17; N, 9,95.

### Ejemplo 78

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 5-cloro-3-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de potasio (376 mg), 2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina (269 mg) y 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (300 mg) en DMSO (10 mL) se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (470 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IPA+), encontrado: 366,0

#### B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 5-cloro-3-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridin-2-amina (450 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60 %, 246 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (602 mg) en THF (seco) (10,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y Et<sub>2</sub>O para proporcionar un sólido blanquecino. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (315 mg) como un sólido blanco. El sólido se cristalizó de CH<sub>3</sub>CN-IPE para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,38-3,62 (2H, m), 4,53-4,78 (2H, m), 7,14-7,30 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 7,51-7,68 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 7,6, 1,1 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 4,9, 1,1 Hz). pf 264-265 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SClF<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>CN: C, 50,76; H, 3,25; N, 11,28. Encontrado: C, 50,67; H, 3,27; N, 11,21.

### Ejemplo 79

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 5-cloro-3-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-1,2-dihidropiridin-2-amina

Una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)piridina (282 mg), fosfato de tripotasio (481 mg), ácido picolínico (27,9 mg), yoduro de cobre (I) (21,58 mg) y 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (250 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 140 °C en N<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla se vertió en NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (230 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IPA+), encontrado: 366,0

- 5 B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Una mezcla de 5-cloro-3-(4-(2-(trifluorometil)piridin-4-iloxi)fenil)piridin-2-amina (220 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60 %, 120 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (294 mg) en THF (seco) (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Se añadieron MeOH y gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (253 mg) como un sólido blanco. El sólido se cristalizó de CH<sub>3</sub>CN-IPE para proporcionar un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,44-3,56 (2H, m), 4,54-4,73 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 5,7, 2,3 Hz), 7,29-7,41 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,67-7,76 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 5,7 Hz). pf 239-240 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SClF<sub>3</sub>: C, 50,06; H, 2,87; N, 9,22. Encontrado: C, 50,08; H, 3,13; N, 9,08.

### Ejemplo 80

2,2-dióxido de 9-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 20 A) 1-(4-yodofenil)pirrolidin-2-ona  
Una mezcla de cloruro de 4-bromobutanoilo (15,0 g) en THF (seco) (150 mL) se añadió a una mezcla de 4-yodoanilina (7,50 g) y Et<sub>3</sub>N (9,55 mL) en THF (seco) (150 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Una mezcla de NaH (60 %, 4,11 g) en DMF (seco) (50 mL) se añadió a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,84 g) como un sólido blanco.

EM (IPA+), encontrado: 287,9

- 30 B) 1-(4-yodofenil)pirrolidina  
Una mezcla de complejo borano-tetrahidrofurano (1,2 M en THF, 5,81 mL) y 1-(4-yodofenil)pirrolidin-2-ona (1,00 g) en THF (seco) (20 mL) se agitó a 70 °C en N<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla se vertió en HCl ac. 1 N, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,954 g) como un sólido blanco.

EM (IPA+), encontrado: 274,0

- 35 C) 3-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1,2-dihidropiridin-2-amina  
Se añadió gota a gota n-butillitio (1,6 M en hexano, 48,3 mL) a una solución de N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina (8,08 g) y piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (5,00 g) en THF (seco) (50 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en N<sub>2</sub> durante 2 h. Se añadió borato de triisopropilo (17,0 g) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en N<sub>2</sub> durante 30 min. La mezcla se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. a 0 °C y se añadió Et<sub>2</sub>O para proporcionar un precipitado amarillo (11,7 g, húmedo).

Una mezcla del precipitado (349 mg), carbonato de sodio (155 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (42,3 mg) y 1-(4-yodofenil)pirrolidina (200 mg) en DME (25 mL) y agua (5 mL) se agitó a 80 °C en N<sub>2</sub> durante la noche. Se añadió gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (17,1 mg) como un sólido blanco.

EM (IPA+), encontrado: 240,1

- 50 D) 2,2-dióxido de 9-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Una mezcla de 3-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-amina (17,0 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60 %, 14,2 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (34,7 mg) en THF (seco) (5,00 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadieron agua y gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (14,8 mg) como un sólido amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,89-2,09 (4H, m), 3,27-3,35 (4H, m), 3,35-3,44 (2H, m), 4,55-4,71 (2H, m), 6,46-6,64 (3H, m), 7,10 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,48-7,57 (2H, m).

### Ejemplo 81

60 2,2 dióxido de 7-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 5-cloro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina  
Una mezcla de carbonato de sodio decahidratado (20,7 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,836 g), ácido 4-fenoxifenilborónico (9,28 g) y ácido 4-fenoxifenilborónico (9,28 g) en DME (150 mL) y agua (30 mL) se agitó a 80 °C en N<sub>2</sub> durante la noche. Se añadió gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el

- compuesto del título (10,6 g) como un sólido amarillo. EM (IPA+), encontrado: 297,1
- B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
 A una mezcla de NaH (60 %, 2,59 g) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (6,33 g) en THF (seco) (50 mL) se añadió una solución de 5-cloro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (3,84 g) en THF (seco) (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3,07 g) como un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó de DMSO (15 mL)-EtOH (90 mL) para proporcionar un sólido blanco.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,38-3,58 (2H, m), 4,50-4,72 (2H, m), 6,88-7,14 (4H, m), 7,14-7,28 (1H, m), 7,29-7,49 (2H, m), 7,50-7,64 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,3 Hz). pf 248-249 °C.  
 Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl-0,25H<sub>2</sub>O: C, 58,31; H, 3,99; N, 7,16. Encontrado: C, 58,32; H, 3,97; N, 7,13.

### Ejemplo 82

15 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol  
 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,967 g) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (4,82 g), ácido 4-hidroxifenilborónico (5,00 g) y carbonato de sodio (5,91 g) en DME (250 mL) y agua (50,0 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 4 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (2,80 g) como un sólido blanco.  
 EM (IES+), encontrado: 187,0.
- B) 3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}piridin-2-amina  
 Se añadió gota a gota azadicarboxilato de diisopropilo (1,19 mL) a una solución de trifenilfosfina (1585 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (750 mg) y (3-fluorofenil)metanol (0,434 mL) en THF (seco) (15 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1.º: NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano. 2.º: gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (210 mg) como un polvo blanco.  
 EM (IES+), encontrado: 295,1.
- C) 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
 A una suspensión de NaH (60 %, 136 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,214 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}piridin-2-amina (200 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitados, que se lavaron con agua, hexano y se recogieron. El precipitado se sonicó en EtOAc y el material insoluble se recogió para proporcionar 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (317,7 mg) como un sólido blanquecino. Este se cristalizó de MeOH-THF/IPE para proporcionar un cristal blanquecino.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,43-3,55 (2H, m), 4,58-4,73 (2H, m), 5,18 (2H, s), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, td, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,25-7,36 (2H, m), 7,40-7,52 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz).

### 45 Ejemplo 83

2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

### Ejemplo 84

50 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol

- Se añadió azadicarboxilato de diisopropilo (0,241 mL) a una suspensión de trifenilfosfina (321 mg), 2,2-dióxido-4-(3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (229 mg) y (3-fluorofenil)metanol (0,106 mL) en THF (seco) (80 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante el fin de semana y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc-THF (1:1), el material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío (el fenol de partida se recuperó, 95,6 mg). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1.º: gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano y MeOH en EtOAc, 2.º: NH-gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc, 3.º: gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina y 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol. El 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se recrystalizó de THF/IPE para proporcionar cristales incoloros (40,3 mg). El 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol se recrystalizó de THF/IPE para proporcionar un sólido blanco (1,4 mg).

65 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,81 (3H, m), 1,88-2,09 (1H, m), 3,21-3,29 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 3,76-3,88

(2H, m), 5,06-5,16 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,08-7,19 (3H, m), 7,24-7,33 (2H, m), 7,39-7,49 (1H, m).

2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,44-1,61 (1H, m), 1,76-2,02 (3H, m), 3,41-3,55 (4H, m), 3,78-3,96 (2H, m), 5,13 (2H, s), 5,72 (1H, s), 6,91-7,01 (2H, m), 7,10-7,19 (1H, m), 7,24-7,34 (4H, m), 7,44 (1H, td, J = 8,0, 5,8 Hz).

### Ejemplo 85

2,2-dióxido de 9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(3-clorofenoxi)fenil)piridin-2-amina

A una mezcla de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (400 mg), 1-cloro-3-yodobenceno (615 mg), ácido picolínico (52,9 mg) y fosfato de tripotasio (1368 mg) en DMSO (6 mL) se añadió yoduro de cobre (I) (82,0 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (307 mg) como un sólido amarillo.

EM (IES+), encontrado: 297,0.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 202 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,319 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(3-clorofenoxi)fenil)piridin-2-amina (300 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitados, que se lavaron con agua, hexano y se recogieron. El precipitado se sonicó en EtOAc y el material insoluble se recogió para proporcionar el compuesto del título (248 mg) como un sólido blanquecino. Este se cristalizó de THF-MeOH/IPE para proporcionar cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42-3,51 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,07-7,12 (2H, m), 7,14 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

### Ejemplo 86

2,2-dióxido de 9-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (20,0 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar 2,2-dióxido de 9-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (77,3 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,69-1,82 (3H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 3,26-3,31 (2H, m), 3,43-3,55 (2H, m), 3,76-3,89 (3H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,62-7,69 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz).

### Ejemplo 87

4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol

A) 3-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridin-2-amina Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,38 g) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (20,6 g), ácido 4-(terc-butildimetilsililoxi)fenilborónico (39,0 g) y carbonato de sodio (25,2 g) en DME (650 mL) y agua (130 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 6 h. Los volátiles se retiraron al vacío, se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de EtOAc-hexano para proporcionar 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (7,90 g) como cristales amarillos. El filtrado de la cristalización se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar 3-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridin-2-amina (23,4 g) como un polvo blanco.

EM (IES+), encontrado: 301,3.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 6,66 g) en THF (seco) (200 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (7,00 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)piridin-2-amina (10 g) en THF (seco) (200 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitados, que se lavaron con agua y EtOAc y se recogieron para proporcionar

2,2-dióxido de 9-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (11,2 g) como un sólido blanquecino.

EM (IES+), encontrado: 391,2.

C) 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol

Se añadió TBAF (1 M en THF) (40,0 mL) a una solución de 2,2-dióxido de 9-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (14,9 g) en THF (seco) (2,0 L) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se neutralizó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto del título (10,2 g) como un cristal blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,36-3,54 (2H, m), 4,57-4,74 (2H, m), 6,67 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 9,58 (1H, s).

### Ejemplo 88

2,2-dióxido de 9-[4-(cicloheptiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg), carbonato de potasio (390 mg) en DMSO (5 mL) se añadió bromocicloheptano (250 mg). La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. Se añadió otro bromocicloheptano (100 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron NaOH ac. 0,5 N, EtOAc y THF y la capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de MeCN/IPE para proporcionar el compuesto del título (144 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40-1,79 (10H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 4,49-4,59 (1H, m), 4,60-4,68 (2H, m), 6,65-6,72 (1H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

### Ejemplo 89

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-amina

Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (54,5 mg) a una suspensión de 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (300 mg), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (449 mg) y carbonato de sodio (333 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 2 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (366 mg) como un sólido amarillo.

EM (IES+), encontrado: 287,2.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 153 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,403 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-fluoropiridin-2-amina (366 mg) en THF (seco) (15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 15 h y a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente y se añadió agua para formar precipitados. El precipitado se cristalizó de THF-MeOH/IPE para proporcionar el compuesto del título (170 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19-1,58 (6H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 1,89-2,04 (2H, m), 3,39-3,51 (2H, m), 4,34-4,47 (1H, m), 4,54-4,67 (2H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,5, 2,8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 4,3, 2,8 Hz).

### Ejemplo 90

2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]piridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-yodo-3-metoxibenceno (754 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 120 °C en nitrógeno durante 6 h. El material insoluble se retiró mediante filtración en sílice con EtOAc y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (349 mg) como un sólido amarillo. EM (IES+), encontrado: 293,3.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 143 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,376 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)piridin-2-amina (348 mg) en THF (seco) (15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente en nitrógeno durante 15 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente y se añadió agua para formar precipitados. El precipitado se cristalizó de MeCN-THF-MeOH/IPE para proporcionar el compuesto del título (304 mg) como cristales incoloros.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42-3,51 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,61-4,70 (2H, m), 6,58-6,79 (4H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27-7,36 (1H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

### Ejemplo 91

10 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclobutiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg), carbonato de potasio (390 mg) y bromociclobutano (191 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 130 °C durante 1 h. Se añadió bromociclobutano (100 mg y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

15 Se añadieron solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N, acetato de etilo y THF y se extrajo la mezcla. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se separó mediante CLAR (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene 0,1 % de TFA)). A la fracción obtenida se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó de acetonitrilo, THF y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (71,9 mg) como un sólido blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,62-1,76 (1H, m), 1,81-1,93 (1H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 4,61-4,72 (3H, m), 6,56 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz).

### Ejemplo 92

30 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 5-bromo-2-(ciclohexiloxi)piridina

Se añadió ciclohexanol (3,99 mL) a una mezcla de NaH (60 %, 1,50 g) en N,N-dimetilacetoamida (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió la solución de 5-bromo-2-cloropiridina (6,00 g) en N,N-dimetilacetoamida (10 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,67 g) como un aceite incoloro.

40 EM (IES+), encontrado: 256,0, 258,0.

B) 5-cloro-6'-(ciclohexiloxi)-3,3'-bipiridin-2-amina

Se añadió gota a gota n-butillitio (1,6 M en hexano) (20,5 mL) a una mezcla de 5-bromo-2-(ciclohexiloxi)piridina (7,00 g) y THF (seco) (75 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura en nitrógeno durante 40 min. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (7,71 g) a la mezcla a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N (75 mL)/agua (120 mL) y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O (100 mL x 2) y se neutralizó mediante HCl ac. 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar ácido [6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]borónico (5,15 g) como un sólido amarillo pálido.

50 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (107 mg) a una suspensión de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (640 mg), ácido [6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]borónico (750 mg) y carbonato de sodio (654 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 2,5 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (846 mg) como una goma incolora.

55 EM (IES+), encontrado: 304,1.

C) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 553 mg) en THF (seco) (30 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,582 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 5-cloro-6'-(ciclohexiloxi)-3,3'-bipiridin-2-amina (840 mg) en THF (seco) (30 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadieron EtOAc y THF y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano). El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (336 mg) como cristales incoloros.

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18-1,61 (6H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 3,42-3,58 (2H, m), 4,55-

4,68 (2H, m), 4,94-5,14 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz).

### Ejemplo 93

2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 6'-(ciclohexiloxi)-5-fluoro-3,3'-bipiridin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (36,3 mg) a una suspensión de 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (200 mg), ácido 6-(ciclohexiloxi)piridin-3-ilborónico (255 mg) y carbonato de sodio (222 mg) en DME (5 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C en nitrógeno durante 3 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (280 mg) como un sólido amarillo.

EM (IES+), encontrado: 288,1.

#### B) 2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 195 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,307 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 6'-(ciclohexiloxi)-5-fluoro-3,3'-bipiridin-2-amina (280 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 día. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadieron EtOAc y THF y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (81,1 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26-1,60 (6H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 4,50-4,69 (2H, m), 4,94-5,11 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84-7,97 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J = 4,3, 2,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,9 Hz).

### Ejemplo 94

2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 3-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]pirazin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (53,5 mg) a una suspensión de 3-cloropirazin-2-amina (200 mg), ácido 6-(ciclohexiloxi)piridin-3-ilborónico (375 mg) y carbonato de sodio (327 mg) en DME (5 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C en nitrógeno durante 3 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (332 mg) como una goma marrón.

EM (IES+), encontrado: 271,1.

#### B) 2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 246 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,388 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]pirazin-2-amina (332 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 día. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadieron EtOAc y THF y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (104 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19-1,62 (6H, m), 1,65-1,83 (2H, m), 1,85-2,11 (2H, m), 3,49-3,65 (2H, m), 4,51-4,73 (2H, m), 4,97-5,20 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,58-7,76 (2H, m), 8,27 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,3 Hz).

### Ejemplo 95

2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 3-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-5-metilpirazin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (48,3 mg) a una suspensión de 3-cloro-5-metilpirazin-2-amina (200 mg), ácido 6-(ciclohexiloxi)piridin-3-ilborónico (339 mg) y carbonato de sodio (295 mg) en DME (5 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C en nitrógeno durante 3 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (339 mg) como una goma marrón clara.

EM (IES+), encontrado: 285,1.

#### B) 2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 238 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,375 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-[6-



(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-5-metilpirazin-2-amina (338 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 día. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadieron EtOAc y THF y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (84,5 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,20-1,62 (6H, m), 1,63-1,83 (2H, m), 1,92-2,07 (2H, m), 2,30 (3H, s), 3,43-3,58 (2H, m), 4,48-4,69 (2H, m), 4,96-5,16 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,9 Hz).

#### 10 Ejemplo 96

2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (357 mg) de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/etanol/acetronitrilo = 600/200/200) para proporcionar el compuesto del título (156 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de acetronitrilo y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,69-1,87 (3H, m), 1,94-2,15 (1H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 3,41-3,59 (2H, m), 3,75-3,91 (3H, m), 7,10-7,27 (2H, m), 7,34-7,63 (6H, m).

#### Ejemplo 97

25 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (357 mg) de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/etanol/acetronitrilo = 600/200/200) para proporcionar el compuesto del título (158 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de acetronitrilo y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,91 (3H, m), 1,91-2,17 (1H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 3,39-3,62 (2H, m), 3,69-3,91 (3H, m), 7,10-7,27 (2H, m), 7,31-7,60 (6H, m).

#### Ejemplo 98

2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

40 Se añadió óxido de platino (IV) (37 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (129 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche. El material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (70,2 mg) como cristales incoloros.

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,91-2,09 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 3,72-3,87 (6H, m), 6,51-6,62 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J = 7,6, 2,3 Hz), 6,90-6,98 (2H, m), 7,17-7,33 (3H, m).

#### Ejemplo 99

50 2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 5-metil-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40,8 mg) a una suspensión de 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (220 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (327 mg) y carbonato de sodio (249 mg) en DME (8 mL) y agua (1,5 mL) y la mezcla se agitó a 85 °C en nitrógeno durante la noche. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (315 mg) como un sólido blanco. EM (IES+), encontrado: 277,1.

B) 2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 229 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,361 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 5-metil-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (316 mg) en THF (seco) (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió rápidamente con agua. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en

EtOAc) para proporcionar 2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (158,2 mg) como un sólido blanco. Se añadió óxido de platino (IV) (30,0 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (141 mg) en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante la noche. Se añadió óxido de platino (IV) (30,0 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante 1 día. El material insoluble se retiró mediante filtración, se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (35,4 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85-1,01 (3H, m), 1,41-1,58 (1H, m), 1,64-2,18 (3H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,38-3,48 (1H, m), 3,74-3,87 (3H, m), 6,88-6,98 (2H, m), 6,99-7,05 (2H, m), 7,10-7,24 (3H, m), 7,36-7,44 (2H, m).

### Ejemplo 100

2,2-dióxido de 9-(2'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 2,2-dióxido de 9-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina 2,2-dióxido de 9-(4-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (224 mg), acetato de potasio (149 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (232 mg), triciclohexilfosfina (42,6 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (34,8 mg) en DME (5 mL) se agitaron a 70 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice con celita, eluida con EtOAc en hexano y a continuación MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOH-EtOAc para proporcionar el compuesto del título (142 mg) como un polvo blanco. EM (IES+), encontrado: 387,1.

B) 2,2-dióxido de 9-(2'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,0 mg) a una suspensión de 1-fluoro-2-yodobenceno (69,0 mg), 2,2-dióxido de 9-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (60,0 mg) y carbonato de cesio (152 mg) en tolueno (3 mL) y EtOH (3 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 24 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano), se disolvió en THF (seco) (5 mL) y MeOH (5 mL), se añadió óxido de platino (IV) (6,00 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 2 días. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (0,80 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,91 (4H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 3,24-3,28 (1H, m), 3,43-3,56 (2H, m), 3,76-3,87 (3H, m), 7,18-7,61 (8H, m).

### Ejemplo 101

2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(2-metilbifenil-4-il)piridin-2-amina Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,089 g) a una mezcla de 4-bromo-2-metilbifenilo (1,5 g), acetato de potasio (1,787 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,312 g) en DME (25 mL) y DMSO (1,25 mL). La mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante la noche. Se añadió polvo de carbón activo y la mezcla se agitó durante 5 min. El material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-4-il)-1,3,2-dioxaborolano bruto.

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (173 mg) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (865 mg), el 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-4-il)-1,3,2-dioxaborolano preparado y carbonato de sodio decahidratado (2861 mg) en DME (30 mL) y agua (6 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 6 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,25 g) como un sólido amarillo claro. EM (IES+), encontrado: 261,1.

B) 2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina A una suspensión de NaH (60 %, 1,163 g) en THF (seco) (30 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,22 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(2-metilbifenil-4-il)piridin-2-amina (1,51 g) en THF (seco) (50 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadieron agua y EtOAc y los precipitados se recogieron y lavaron con agua y EtOAc, se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (339 mg) como un sólido blanco. Una parte de este se recristalizó de MeCN-THF/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,26 (3H, s), 3,42-3,54 (2H, m), 4,60-4,73 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,33-7,51 (7H, m), 7,66 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

### Ejemplo 102

2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (60 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (265 mg) en THF (seco) (75 mL) y MeOH (75 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 12 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se concentró el filtrado y el residuo se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (200 mg) como un cristal incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,91 (3H, m), 1,91-2,11 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,25-3,30 (2H, m), 3,43-3,63 (2H, m), 3,73-3,96 (3H, m), 7,02-7,20 (3H, m), 7,28-7,51 (5H, m).

### Ejemplo 103

2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (166,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % metanol) para proporcionar el compuesto del título (75,4 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de acetonitrilo y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,87 (3H, m), 1,96-2,11 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,25-3,29 (2H, m), 3,39-3,59 (2H, m), 3,71-3,94 (3H, m), 7,01-7,18 (3H, m), 7,29-7,48 (5H, m).

### Ejemplo 104

2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (166,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % metanol) para proporcionar el compuesto del título (76,4 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de acetonitrilo y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,87 (3H, m), 1,89-2,12 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,25-3,29 (2H, m), 3,37-3,60 (2H, m), 3,67-3,94 (3H, m), 7,01-7,20 (3H, m), 7,27-7,51 (5H, m).

### Ejemplo 105

2,2-dióxido de 9-(4'-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,035 mL) a una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (46 mg) en DMF (seco) (1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Se añadió EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seco) (2 mL) al residuo. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg), ácido p-tolilborónico (59,3 mg) y carbonato de sodio decahidratado (125 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C en nitrógeno durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se cristalizó de MeCN/IPE para proporcionar el compuesto del título (7,3 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,88 (3H, m), 1,88-2,10 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,24-3,29 (2H, m), 3,41-3,60 (2H, m), 3,73-3,91 (3H, m), 7,17-7,35 (4H, m), 7,47-7,64 (4H, m).

### Ejemplo 106

2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (9,7 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (17,4 mg) en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg) como una goma incolora.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,78-2,02 (3H, m), 2,08-2,23 (1H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 3,40-3,56 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,89-4,01 (3H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,1, 2,5 Hz), 7,08-7,11 (1H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32-

7,38 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz).

### Ejemplo 107

5 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(4-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

10 Se añadió yoduro de cobre (I) (0,507 g) a una mezcla de ácido picolínico (0,328 g), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (2,48 g), fosfato de tripotasio (8,48 g), 1-yodo-4-metilbenceno (3,19 g) y DMSO (150 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 4,5 h. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió agua y se extrajo la mezcla. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,17 g) como un sólido amarillo.

15 EM (IES+), encontrado: 277,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

20 A una suspensión de NaH (60 %, 1,57 g) en THF (seco) (60 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,652 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(4-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (2,17 g) en THF (seco) (40 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc e IPE y los precipitados se recogieron, se lavaron con agua/EtOAc y se secaron al vacío. Los precipitados se cristalizaron de DMSO (15 mL)/EtOH (200 mL) de 80 °C a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (1,91 g) como cristales incoloros..

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,30 (3H, s), 3,39-3,51 (2H, m), 4,59-4,71 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,94-7,03 (4H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,54 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz). pf 248-249 °C.

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65,55; H, 4,95; N, 7,64. Encontrado: C, 65,46; H, 5,00; N, 7,55.

### Ejemplo 108

30 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

35 Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (278 mg) en THF (seco) (30 mL) y MeOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se concentró el filtrado y el residuo se cristalizó de MeCN/IPE para proporcionar el compuesto del título (195,4 mg) como cristales incoloros.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,80 (3H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 3,47 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,70-3,89 (3H, m), 6,84-6,97 (4H, m), 7,14-7,24 (4H, m).

### Ejemplo 109

45 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

50 Un racemato (160,7 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK IC (ME001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (79,9 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,56-1,84 (3H, m), 1,87-2,11 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,59 (2H, m), 3,63-4,01 (3H, m), 6,81-7,04 (4H, m), 7,07-7,31 (4H, m).

### Ejemplo 110

60 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

65 Un racemato (160,7 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK IC (ME001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (78 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

70 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,84 (3H, m), 1,90-2,11 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,23-3,29 (2H, m), 3,36-3,56 (2H, m), 3,65-3,95 (3H, m), 6,78-7,01 (4H, m), 7,11-7,28 (4H, m).

### Ejemplo 111

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 4-bromo-1-fluoro-2-metilbenceno (609 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (362,3 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 295,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 245 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,386 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (360 mg) en THF (seco) (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 5 h. La mezcla se enfrió con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc e IPE y los precipitados se recogieron, se lavaron con agua/EtOAc, se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (359,2 mg) como un sólido blanco. Una parte de este se recrystalizó de MeCN/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,24 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,41-3,52 (2H, m), 4,58-4,71 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,88-7,02 (3H, m), 7,06 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz), 7,18 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,47-7,55 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

### Ejemplo 112

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (256 mg) en THF (seco) (30 mL) y MeOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se concentró el filtrado y el residuo se cristalizó de MeCN/IPE para proporcionar el compuesto del título (169,3 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,81 (3H, m), 1,93-2,06 (1H, m), 2,22 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,25-3,30 (2H, m), 3,39-3,54 (2H, m), 3,69-3,89 (3H, m), 6,83-6,94 (3H, m), 7,01 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz), 7,08-7,23 (3H, m).

### Ejemplo 113

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (135 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetónitrilo/etanol = 700/150/150) para proporcionar el compuesto del título (56,8 mg) con un tiempo de retención más corto.

La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,61-1,81 (3H, m), 1,88-2,07 (1H, m), 2,22 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,68-3,89 (3H, m), 6,83-6,94 (3H, m), 7,01 (1H, dd, J = 6,0, 3,4 Hz), 7,09-7,23 (3H, m).

### Ejemplo 114

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (135 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetónitrilo/etanol = 700/150/150) para proporcionar el compuesto del título (56,8 mg) con un tiempo de retención más largo.

La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,82 (3H, m), 1,89-2,06 (1H, m), 2,22 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 3,47 (2H, dq, J = 12,4, 6,4 Hz), 3,70-3,88 (3H, m), 6,83-6,94 (3H, m), 7,01 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz), 7,12-7,23 (3H, m).

### Ejemplo 115

2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 3-(4-(2-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-yodo-2-metilbenceno (703 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (392,8 mg) como un sólido amarillo.

EM (IES+), encontrado: 277,1.

## B) 2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 284 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,448 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(2-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (392 mg) en THF (seco) (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se enfrió con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc e IPE y los precipitados se recogieron, se lavaron con agua/EtOAc, se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (415,4 mg) como un sólido blanco.

Una parte de este se recrystalizó de MeCN/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,19 (3H, s), 3,40-3,51 (2H, m), 4,59-4,69 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,10-7,18 (1H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

**Ejemplo 116**

## 2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (281 mg) en THF (seco) (150 mL) y MeOH (150 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se concentró el filtrado y el residuo se cristalizó de MeCN/IPE para proporcionar el compuesto del título (144,1 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,80 (3H, m), 1,91-2,09 (1H, m), 2,18 (3H, s), 3,25-3,29 (2H, m), 3,47 (2H, q, J = 5,7 Hz), 3,70-3,86 (3H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06-7,25 (4H, m), 7,32 (1H, dd, J = 7,4, 0,9 Hz).

**Ejemplo 117**

## 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 3-(4-(3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-yodo-3-metilbenceno (703 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (511,5 mg) como un sólido amarillo.

EM (IES+), encontrado: 277,1.

## B) 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 370 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,583 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (511 mg) en THF (seco) (40 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc e IPE y los precipitados se recogieron, se lavaron con agua/EtOAc, se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (514 mg) como un sólido blanco. Una parte de este se recrystalizó de MeCN/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,31 (3H, s), 3,42-3,50 (2H, m), 4,61-4,69 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,83-6,95 (2H, m), 6,96-7,05 (3H, m), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,3 Hz).

**Ejemplo 118**

## 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (357 mg) en THF (seco) (80 mL) y MeOH (80 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante 6 h. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de

sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (243,5 mg) como cristales incoloros.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,80 (3H, m), 1,90-2,09 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,25-3,31 (2H, m), 3,41-3,53 (2H, m), 3,72-3,88 (3H, m), 6,77-7,00 (5H, m), 7,14-7,31 (3H, m).

### Ejemplo 119

10 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (200,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK IC (ME001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (94,9 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,83 (3H, m), 1,92-2,09 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,24-3,28 (2H, m), 3,38-3,56 (2H, m), 3,69-3,88 (3H, m), 6,75-7,00 (5H, m), 7,13-7,32 (3H, m).

### Ejemplo 120

20 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25 Un racemato (200,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK IC (ME001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (93,2 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,82 (3H, m), 1,92-2,09 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,24-3,29 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 6,76-6,99 (5H, m), 7,15-7,32 (3H, m).

### Ejemplo 121

2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

35 A) 3-(4-(2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina  
Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benzeno (770 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (489 mg) como un sólido amarillo.

40 EM (IES+), encontrado: 345,1.  
45 B) 2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
A una suspensión de NaH (60 %, 284 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,448 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina (489 mg) en THF (seco) (40 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc y THF y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (390 mg) como un sólido blanco. Una parte de este se recrystalizó de MeCN/IPE.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,33 (3H, s), 3,41-3,51 (2H, m), 4,58-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,00-7,10 (3H, m), 7,53-7,67 (4H, m), 7,72-7,81 (2H, m).

### Ejemplo 122

2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

60 Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (315 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (206,1 mg) como cristales incoloros.

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,81 (3H, m), 1,93-2,12 (1H, m), 2,32 (3H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,38-3,54 (2H,

m), 3,72-3,90 (3H, m), 6,90-7,03 (3H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz).

### Ejemplo 123

2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (166 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ODH (OG010), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetronitrilo/etanol = 800/100/100) para proporcionar el compuesto del título (62,8 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,93-2,10 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,26-3,29 (2H, m), 3,43-3,54 (2H, m), 3,71-3,89 (3H, m), 6,91-7,02 (3H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz).

### Ejemplo 124

2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (166 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ODH (OG010), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetronitrilo/etanol = 800/100/100) para proporcionar el compuesto del título (76,8 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,92-2,10 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,25-3,30 (2H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 3,69-3,91 (3H, m), 6,89-7,04 (3H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz).

### Ejemplo 125

2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno (725 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (690,4 mg) como un sólido amarillo.  
EM (IES+), encontrado: 331,1.

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina A una suspensión de NaH (60 %, 418 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,659 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina (690 mg) en THF (seco) (40 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc y THF y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.

El residuo se lavó con IPE/EtOAc, se secó al vacío para proporcionar 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (579,1 mg) como un sólido ligeramente amarillo. Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (505 mg) en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 6 h. Se añadieron óxido de platino (IV) (30 mg), MeOH (15 mL) y THF (seco) (15 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (297,2 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,83 (3H, m), 1,92-2,12 (1H, m), 3,25-3,30 (2H, m), 3,40-3,56 (2H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 7,02-7,19 (4H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz). pf 191-193 °C.

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>: C, 56,60; H, 4,51; N, 6,60. Encontrado: C, 56,51; H, 4,59; N, 6,59.

### Ejemplo 126

2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina



## A) 3-(6-metoxinaftalen-2-il)piridin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (95 mg) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (713,7 mg), ácido 6-metoxinaftalen-2-ilborónico (1000 mg) y carbonato de sodio decahidratado (2361 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 3 h y a 70 °C durante la noche. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1194 mg) como un sólido naranja bruto. El producto sometió a la reacción siguiente sin purificación adicional.

EM (IES+), encontrado: 251,1.

## B) 2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 951 mg) en THF (seco) (40 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (1,50 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(6-metoxinaftalen-2-il)piridin-2-amina (1190 mg) en THF (seco) (25 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua. Se añadieron agua y EtOAc y los precipitados se recogieron, se lavaron con agua/EtOAc, se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (835,3 mg). Una parte de este se recristalizó de MeCN-THF/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,43-3,51 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,62-4,71 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,78-7,87 (3H, m), 7,91 (1H, s).

20 **Ejemplo 127**

2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (218 mg) en THF (seco) (75 mL) y MeOH (75 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche y a 50 °C durante la noche. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se concentró el filtrado y el residuo se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (153 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,75-1,90 (3H, m), 1,95-2,13 (1H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 3,43-3,66 (2H, m), 3,75-3,95 (6H, m), 7,15 (1H, dd, J = 9,1, 2,6 Hz), 7,24-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,77 (2H, dd, J = 8,7, 3,8 Hz).

**Ejemplo 128**

2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (114 mg) de 2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetonitrilo/etanol = 800/100/100) para proporcionar el compuesto del título (52 mg) con un tiempo de retención más corto.

La cristalización de acetonitrilo y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,75-1,90 (3H, m), 1,95-2,13 (1H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 3,43-3,66 (2H, m), 3,75-3,95 (6H, m), 7,15 (1H, dd, J = 9,1, 2,6 Hz), 7,24-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,77 (2H, dd, J = 8,7, 3,8 Hz).

**Ejemplo 129**

2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (114 mg) de 2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetonitrilo/etanol = 800/100/100) para proporcionar el compuesto del título (56 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de acetonitrilo y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,73-1,90 (3H, m), 1,98-2,11 (1H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,44-3,62 (2H, m), 3,77-3,94 (6H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,29-7,34 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,77 (2H, dd, J = 8,7, 3,8 Hz).

60 **Ejemplo 130**

2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 3-(4-(3-etilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-bromo-3-etilbenceno (596 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó

a 130 °C en nitrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (312,5 mg) como un sólido cristalino amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 291,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 215 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,339 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(3-etilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (312 mg) en THF (seco) (30 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua y EtOAc/THF y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se lavó con IPE/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (295 mg) como un sólido blanco. Una parte de este se recrystalizó de THF/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,40-3,51 (2H, m), 4,57-4,71 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 7,7, 2,1 Hz), 6,93-7,06 (4H, m), 7,27-7,36 (1H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

20 **Ejemplo 131**

2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (247 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla se calentó a 50 °C en hidrógeno durante 40 min y a temperatura ambiente en hidrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (167,0 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,62-1,82 (3H, m), 1,89-2,09 (1H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 3,69-3,91 (3H, m), 6,80 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 6,87-6,95 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,29 (1H, t, J = 7,9 Hz).

35 **Ejemplo 132**

2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (140 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ADH (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetonitrilo/etanol = 700/150/150) para proporcionar el compuesto del título (73 mg) con un tiempo de retención más corto como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,64-1,84 (3H, m), 1,91-2,11 (1H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,22-3,28 (2H, m), 3,38-3,56 (2H, m, J = 6,2, 6,2, 6,2 Hz), 3,69-3,91 (3H, m), 6,80 (1H, dd, J = 7,5, 2,3 Hz), 6,86-6,95 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,7 Hz).

**Ejemplo 133**

2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (140 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ADH (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetonitrilo/etanol = 700/150/150) para proporcionar el compuesto del título (56 mg) con un tiempo de retención más largo como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,64-1,84 (3H, m), 1,91-2,11 (1H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,23-3,28 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,70-3,88 (3H, m), 6,80 (1H, dd, J = 7,7, 2,1 Hz), 6,88-6,95 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,9 Hz).

60 **Ejemplo 134**

2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil)piridin-2-amina Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 4-bromo-1,2-dimetilbenceno (596 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 3 h y a 110 °C en

nitrógeno durante la noche. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc

5 en hexano) para proporcionar el compuesto del título (144 mg) como un sólido cristalino amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 291,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
A una suspensión de NaH (60 %, 99 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,156 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (144 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (119,7 mg). Una parte de producto se recristalizó de MeCN/IPE.

10  
15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,21 (6H, s), 3,40-3,52 (2H, m), 4,58-4,71 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,45-7,53 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

### 20 Ejemplo 135

2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25 Se añadió óxido de platino (IV) (25 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (93,8 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (71,8 mg) como cristales incoloros.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,81 (3H, m), 1,86-2,06 (1H, m), 2,20 (6H, s), 3,24-3,29 (2H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 3,67-3,91 (3H, m), 6,75 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 6,80-6,96 (3H, m), 7,05-7,30 (3H, m).

### 35 Ejemplo 136

2,2-dióxido de 9-[4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

40 A) (4-bromofenil)(4-metilfenil)metanona  
A una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (8,20 g) en THF (seco) (75 mL) se añadió TEA (23,4 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 20 min, se añadió cloruro de 4-metilbenzoilo (10 g) en THF (seco) (20 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida (11,7 g) como un aceite amarillo. Se añadió gota a gota n-butillitio (1,6 M en hexano) (25,1 mL) a una mezcla de 1,4-dibromobenceno (8,29 g) en THF (seco) (105 mL) a -78 °C durante 10 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura en nitrógeno durante 30 min para formar precipitados blancos. Una solución de N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida (6 g) en THF (seco) (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura en nitrógeno durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio anhidro durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc.

45  
50 La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,18 g) como un sólido amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,41 (3H, s), 7,38 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 (4H, d, J = 7,9 Hz), 7,74-7,80 (2H, m).

55 B) 1-bromo-4-(difluoro(4-metilfenil)metil)benceno

Se añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (4,79 mL) en nitrógeno a (4-bromofenil)(4-metilfenil)metanona (3 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 75 °C en nitrógeno durante 10 min. Se añadió tolueno (1,5 mL) y la mezcla se agitó a 75 °C en nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con hexano, el material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (646,4 mg) como un aceite amarillo pálido.

60  
65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,34 (3H, s), 7,27-7,33 (2H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,42-7,50 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,3 Hz).

C) 3-(4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil)piridin-2-amina

Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (31,8 mg) a una mezcla de 1-bromo-4-(difluoro(4-metilfenil)metil)benceno (646 mg),

acetato de potasio (640 mg) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (828 mg) en DME (20 mL) y DMSO (1 mL). La mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante la noche. Se añadió polvo de carbón activo y la mezcla se agitó durante 5 min. El material insoluble se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. Al aceite residual marrón se añadió acetato de potasio (640 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (828 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60 mg) y DME (20 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 5 h. Se añadió polvo de carbón activo y la mezcla se agitó durante 5 min. El material insoluble se retiró mediante filtración. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar 2-(4-(difluoro(4-imetilfenil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano bruto como un sólido amorfo amarillo pálido.

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (62,8 mg) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (313 mg), el 2-(4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano preparado y carbonato de sodio decahidratado (1036 mg) en DME (20 mL) y agua (4 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 4 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar un sólido amarillo pálido (1,12 g) que incluye el compuesto del título. Este se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

EM (IES+), encontrado: 311,1.

D) 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 362 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,571 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil)piridin-2-amina obtenida mediante la etapa C del Ejemplo 136 en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio anhidro durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua/THF y a continuación agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío y lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (197 mg) como un polvo blanquecino. Una parte de producto se recristalizó de MeCN/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,35 (3H, s), 3,41-3,51 (2H, m), 4,58-4,73 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,27-7,36 (2H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49-7,58 (2H, m), 7,59-7,70 (3H, m), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

### Ejemplo 137

2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (156 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc).

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche.

Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (72,0 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,80 (3H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,25-3,28 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,82 (3H, q, J = 6,4 Hz), 7,25-7,36 (4H, m), 7,36-7,47 (4H, m). pf 190-191 °C.

Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub>: C, 62,36; H, 5,48; N, 6,93. Encontrado: C, 62,35; H, 5,59; N, 6,80.

### Ejemplo 138

2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (33 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK AY-H (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetónitrilo/etanol = 740/130/130) para proporcionar el compuesto del título (15 mg) con un tiempo de retención más corto como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,81 (3H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 3,42-3,54 (2H, m), 3,76-3,89 (3H, m), 7,27-7,35 (4H, m), 7,38-7,47 (4H, m).

### Ejemplo 139

2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (33 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se

separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK AY-H (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por

DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetronitrilo/etano = 740/130/130) para proporcionar el compuesto del título (16,8 mg) con un tiempo de retención más largo como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,83 (3H, m), 2,00 (1H, s), 2,34 (3H, s), 3,23-3,30 (2H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 3,73-3,89 (3H, m), 7,25-7,35 (4H, m), 7,37-7,46 (4H, m).

#### Ejemplo 140

2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-fluoro-3-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-fluoro-3-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (148 mg) en THF (seco) (50 mL) y MeOH (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (46,5 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,83 (3H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 2,27 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,24-3,28 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,74-3,89 (3H, m), 7,19-7,55 (7H, m).

#### Ejemplo 141

2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (20 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg) en THF (seco) (50 mL) y MeOH (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc).

Se añadió óxido de platino (IV) (20 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche.

Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (68,8 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,83 (3H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 8,7 Hz), 3,24-3,27 (2H, m), 3,38-3,56 (2H, m, J = 5,7 Hz), 3,70-3,86 (3H, m), 4,56 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,38-6,51 (2H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12-7,24 (3H, m).

#### Ejemplo 142

2,2-dióxido de 9-[4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de óxido de platino (IV) (30 mg) y 2,2-dióxido de 9-[4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (192 mg) en THF (20 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió carbono activo y la mezcla se filtró a través de gel de sílice básico y celita. Se añadió gel de sílice al filtrado y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se concentró a presión reducida. El residuo se separó mediante CLAR (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (sistema que contiene 0,1 % de TFA)). A la fracción obtenida se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo se cristalizó de THF y diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (30 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,85 (3H, m), 1,90-2,12 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,48 (2H, dq, J = 12,8, 6,3 Hz), 3,74-3,89 (3H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,46 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz).

#### Ejemplo 143

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol

(500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 4-fluoro-1-yodo-2-metilbenceno (761 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (354 mg) como un sólido amarillo.

EM (IES+), encontrado: 295,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 241 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,380 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (354 mg) en THF (seco) (40 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc y THF y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.

El residuo se lavó con IPE/EtOAc, se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (375 mg) como un sólido ligeramente amarillo. Una parte de este se recristalizó de MeCN/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,18 (3H, s), 3,41-3,49 (2H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,03-7,10 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 9,1, 1,9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,4, 1,5 Hz). pf 240-242 °C.

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF-0,2H<sub>2</sub>O: C, 61,91; H, 4,52; N, 7,22. Encontrado: C, 61,94; H, 4,60; N, 7,37.

#### Ejemplo 144

##### 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (303 mg) en THF (seco) (30 mL) y MeOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante 4 h. El material de partida se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se recuperó. Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución del material de partida purificado en THF (seco) (30 mL) y MeOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de MeCN/IPE para proporcionar el compuesto del título (115 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,80 (3H, m), 1,89-2,06 (1H, m), 2,17 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,37-3,54 (2H, m), 3,69-3,88 (3H, m), 6,73-6,84 (2H, m), 6,92-7,10 (2H, m), 7,13-7,25 (3H, m).

#### Ejemplo 145

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (140 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetoneitrilo/etanol = 740/130/130) para proporcionar el compuesto del título (42 mg) con un tiempo de retención más corto como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,81 (3H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,17 (3H, s), 3,24-3,28 (2H, m), 3,39-3,55 (2H, m), 3,67-3,88 (3H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,91-7,09 (2H, m), 7,10-7,26 (3H, m).

#### Ejemplo 146

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (140 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetoneitrilo/etanol = 740/130/130) para proporcionar el compuesto del título (32 mg) con un tiempo de retención más largo como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,82 (3H, m), 1,89-2,07 (1H, m), 2,17 (3H, s), 3,23-3,28 (2H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,67-3,90 (3H, m), 6,76-6,87 (2H, m), 6,93-7,10 (2H, m), 7,12-7,26 (3H, m).

#### Ejemplo 147

##### 2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (407 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (240 mg), diacetoxicobre (316 mg), trietilamina (0,604 mL) y TM 4 Å en polvo (1,5 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto

del título (132 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,43-3,50 (2H, m), 4,62-4,69 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,03-7,13 (4H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz). pf 232-234 °C

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl: C, 58,99; H, 3,91; N, 7,24. Encontrado: C, 58,83; H, 4,02; N, 7,11.

#### Ejemplo 148

2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol

Una mezcla de carbonato de sodio decahidratado (86,0 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,76 g), ácido 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenilborónico (40 g) y 3-bromopiridin-2-amina (26,9 g) en DME (500 mL) y agua (50 mL) se agitó a 90 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se filtró con un cartucho de NH-gel de sílice y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó de EtOAc-IPE para proporcionar el compuesto del título (25,0 g) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 187,1.

B) 3-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)piridin-2-amina

Una mezcla de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (19,8 g), terc-butildimetilclorosilano (21,8 mL) y 1H-imidazol (8,69 g) en DMF (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h.

Se añadió agua a la mezcla y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y a continuación se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (30,5 g) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 301,1.

C) 2,2-dióxido de 9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 42,0 g) en THF (seco) (350 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (44,5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)piridin-2-amina (78,8 g) en THF (seco) (350 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en N<sub>2</sub> durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua adicional para formar precipitados, que se lavaron con agua y EtOAc y se recogieron para proporcionar el compuesto del título (65,5 g) como un sólido blanquecino.

EM (IES+), encontrado: 391,2.

D) 2,2-dióxido de 9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (2,0 g) a una solución de 2,2-dióxido de 9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (20,0 g) en THF (seco) (500 mL) y MeOH (300 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en H<sub>2</sub> durante 4 h. La mezcla se pasó a través de un cartucho de gel de sílice NH con celita (eluido con THF). El filtrado se concentró al vacío. El sólido residual se recrystalizó de THF (100 mL)-IPE (300 mL) para proporcionar el compuesto del título (17,3 g).

EM (IES+), encontrado: 395,2.

E) 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (6,97 g) y HCl ac. 6 M (10,0 mL) en AcOH (100 mL) y se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío. El sólido residual se recrystalizó de MeOH-IPE para proporcionar el compuesto del título (5,01 g) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 281,1.

F) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (167 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (100 mg), piridina (0,087 mL), diacetoxicobre (130 mg) y carbonato de cesio (116 mg) en DMSO (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (40 mL). La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 0,1 N (2 x 40 mL) y a continuación salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (23,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,82 (3H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,75-3,86 (3H, m), 6,95-7,07 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,47 (2H, m). pf 215-216 °C

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl: C, 58,38; H, 4,90; N, 7,17. Encontrado: C, 58,38; H, 4,97; N, 6,89.

#### Ejemplo 149

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió diacetoxicobre (1037 mg) a una mezcla de trietilamina (1,983 mL), ácido 4-clorofenilborónico (1339 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (800 mg) y en DMF (seco) (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio anhidro durante 15 h.

A continuación, se añadieron ácido 4-clorofenilborónico (1339 mg) y diacetoxicobre (1037 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio anhidro durante 2 días. El material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 0,1 N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (177 mg) como un sólido blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,83 (3H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 3,25-3,30 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,71-3,89 (3H, m), 6,93-7,08 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,37-7,48 (2H, m). Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos al valor d (o espaciado d) = 15,60; 7,80; 5,21; 5,06; 4,64; 3,97; 3,90 y 3,75 Å.

#### Ejemplo 150

2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (214 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK IC (ME001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAIGEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (101 mg) con un tiempo de retención más largo.

La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,62-1,85 (3H, m), 1,89-2,10 (1H, m), 3,25-3,28 (2H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,69-3,89 (3H, m), 6,92-7,09 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38-7,48 (2H, m). pf 183-185 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl: C, 58,38; H, 4,90; N, 7,17. Encontrado: C, 58,42; H, 5,01; N, 6,93.

#### Ejemplo 151

2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,4,6-tris(3,4-diclorofenil)-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (277 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (100 mg), piridina (0,087 mL), diacetoxicobre (130 mg) y carbonato de cesio (116 mg) en MeCN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró mediante celita.

El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (40 mL). La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 0,1 N (2 × 40 mL) y a continuación salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc-IPE para proporcionar el compuesto del título (37,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,81 (3H, m), 1,95-2,08 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,48 (2H, dq, J = 12,8, 6,4 Hz), 3,75-3,90 (3H, m), 6,97-7,08 (3H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz). pf 195-197 °C

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl<sub>2</sub>·0,25H<sub>2</sub>O: C, 53,09; H, 4,34; N, 6,52. Encontrado: C, 53,18; H, 4,29; N, 6,34.

#### Ejemplo 152

2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (312 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK IC (ME001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAIGEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (145 mg) con un tiempo de retención más corto.

La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,73-1,79 (3H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 6,95-7,10 (3H, m), 7,21-7,36 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 9,1 Hz).

#### Ejemplo 153

2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (312 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-



c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK IC (ME001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (143 mg) con un tiempo de retención más largo.

5 La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,73-1,78 (3H, m), 1,92-2,08 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 3,74-3,88 (3H, m), 6,94-7,08 (3H, m), 7,21-7,34 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 9,1 Hz).

## 10 Ejemplo 154

2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil)piridin-2-amina

15 Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (714 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (359 mg) como un aceite amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 327,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25 A una suspensión de NaH (60 %, 220 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,347 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil)piridin-2-amina (359 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio anhidro durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua/THF y a continuación agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío y lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (306 mg) como un sólido blanco. Una parte de producto se recrystalizó de MeCN/IPE.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42-3,49 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,62-4,68 (2H, m), 6,59 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,97 (1H, q, J = 3,2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52-7,58 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,3 Hz).

## Ejemplo 155

40 2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (262,3 mg) en THF (seco) (60 mL) y MeOH (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 3 h. Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 4 h. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió MeCN (13 mL) y esta mezcla se purificó mediante CLAR preparativa (C18, eluida con agua en acetonitrilo que contenía 0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (80,1 mg) como cristales incoloros.

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,85 (3H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 3,22-3,28 (2H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 3,74-3,89 (6H, m), 6,51 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz).

## Ejemplo 156

2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

60 A) 3-(4-(3-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

65 Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-bromo-3-(1,1-difluoroetil)benceno (712 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 10 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se concentró. La mezcla se purificó

por cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (499 mg) como un aceite amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 327,1.

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 306 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,483 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(3-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina (499 mg) en THF (seco) (15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio anhidro durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua/THF y a continuación agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío y lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (254 mg) como un sólido blanco. Una parte de producto se recrystalizó de MeCN/IPE.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,97 (3H, t, J = 18,9 Hz), 3,41-3,50 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,21 (1H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

### Ejemplo 157

2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (230 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró. El residuo se cristalizó de EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto del título (79,4 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,83 (3H, m), 1,87-2,08 (4H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,72-3,89 (3H, m), 6,93-7,02 (2H, m), 7,07-7,14 (1H, m), 7,18-7,27 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,55 (1H, m). pf 117-118 °C.

Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>2</sub>: C, 59,99; H, 5,27; N, 6,66. Encontrado: C, 60,00; H, 5,30; N, 6,66.

### Ejemplo 158

2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (49 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 740/260) para proporcionar el compuesto del título (21 mg) con un tiempo de retención más corto como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,82 (3H, m), 1,85-2,07 (4H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,18-7,27 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,45-7,55 (1H, m).

### Ejemplo 159

2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (49 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 740/260) para proporcionar el compuesto del título (20 mg) con un tiempo de retención más largo como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,82 (3H, m), 1,85-2,09 (4H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 3,72-3,90 (3H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16-7,28 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,46-7,55 (1H, m).

### Ejemplo 160

2,2-dióxido de (9S)-9-{4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió diacetoxicobre (907 mg) a una mezcla de piridina (0,606 mL), ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico (459 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (700 mg) y carbonato de cesio (814 mg) en MeCN (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio anhidro durante 2 días. El material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadió

gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,9 mg) como una goma amarillo pálido.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,79-2,03 (3H, m), 2,05-2,19 (1H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,40-3,53 (2H, m), 3,82-3,99 (3H, m), 6,88-6,97 (2H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz).

### Ejemplo 161

10 2,2-dióxido de 9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 3-(4-(4-etilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

15 Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-bromo-4-etilbenceno (596 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (117 mg) como un sólido blanquecino.

EM (IES+), encontrado: 291,1.

#### B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25 A una suspensión de NaH (60 %, 81 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,085 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(4-etilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (117 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 4 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc y THF y se extrajo la mezcla. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para proporcionar 2,2-dióxido de 9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina como un sólido blanco. Se añadió óxido de platino (IV) (20 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (153 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió óxido de platino (IV) (20 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche.

Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (46,7 mg) como cristales incoloros.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,64-1,84 (3H, m), 1,90-2,09 (1H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,28 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,40-3,55 (2H, m), 3,70-3,89 (3H, m), 6,86-6,99 (4H, m), 7,13-7,28 (4H, m).

### Ejemplo 162

45 2,2-dióxido de 9-[4-(difluoro(fenil)metil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 1-bromo-4-(difluoro(fenil)metil)benceno

50 Se añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (2,02 mL) en nitrógeno a (4-bromofenil)(fenil)metanona (1 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 75 °C en nitrógeno durante 11 h y a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (436 mg) como un sólido amorfo incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,37-7,58 (7H, m), 7,71 (2H, d, J = 8,3 Hz).

#### B) 3-(4-(difluoro(fenil)metil)fenil)piridin-2-amina

55 Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19,4 mg) a una mezcla de 1-bromo-4-(difluoro(fenil)metil)benceno (376 mg), acetato de potasio (391 mg) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (506 mg) en DME (10 mL) y DMSO (0,5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante la noche. Se añadió polvo de carbón activo y la mezcla se agitó durante 5 min. El material insoluble se retiró mediante filtración.

60 El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite marrón de 2-(4-(difluoro(fenil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (38,4 mg) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (192 mg), el 2-(4-(difluoro(fenil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano preparado y carbonato de sodio decahidratado (634 mg) en DME (10 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 3 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (291 mg) como un aceite incoloro.

EM (IES+), encontrado: 297,1.

C) 2,2-dióxido de 9-[4-[difluoro(fenil)metil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 196 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,310 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-

(difluoro(fenil)metil)fenil)piridin-2-amina (291 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca con un tubo de cloruro de calcio anhidro durante 2 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua/THF y a continuación agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE para proporcionar el compuesto del título (49 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,51 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,45-7,70 (10H, m), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

**Ejemplo 163**

2,2-dióxido de 9-[4-[difluoro(fenil)metil]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (14 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-[difluoro(fenil)metil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (49 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (18,8 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,82 (3H, m), 1,91-2,10 (1H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 3,74-3,89 (3H, m), 7,28-7,37 (2H, m), 7,42-7,58 (7H, m).

**Ejemplo 164**

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenol

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,716 g) a una suspensión de 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (3,86 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (5 g) y carbonato de sodio (2,19 g) en DME (150 mL) y agua (30 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 5 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío.

La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,99 g) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 201,1.

B) 3-(4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (95 mg) a una mezcla de ácido picolínico (61,5 mg), 4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1590 mg), 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (614 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 10 h. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (361 mg) como un aceite amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 325,1.

C) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 222 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,233 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina (360 mg) en THF (seco) (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc y THF a la mezcla y se separó la fase orgánica. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para proporcionar 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina como un sólido blanco. El producto sometió a la reacción siguiente sin purificación adicional. Una parte del producto se cristalizó de EtOAc/IPE para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro EM (IES+), encontrado: 415,1.

D) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (400 mg) en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc).

Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche. Se añadieron AcOH (10 mL) y óxido de platino (IV) (30 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 1 día y a 50 °C durante 1 día. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante

filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (30,3 mg) como cristales incoloros.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-0,99 (3H, m), 1,49 (1H, q, J = 12,3 Hz), 1,70-2,17 (2H, m), 3,04-3,25 (3H, m), 3,37-3,63 (1H, m), 3,74-3,87 (6H, m), 6,52 (1H, dt, J = 9,1, 3,2 Hz), 6,87-6,98 (3H, m), 7,15-7,26 (3H, m).

### Ejemplo 165

10 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 1-bromo-4-(ciclohexiloxi)benceno

Se añadió trifluoruro de boro (5,83 mL) a una mezcla de 4-bromofenol (39,8 g) y ciclohexeno (187 mL) en tolueno (160 mL) para formar una solución roja anaranjada brillante. La mezcla se agitó a 40 °C en nitrógeno durante 5 h. La mezcla se enfrió rápidamente con NaOH ac. 2 N (40 mL) y agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con hexano) para proporcionar el compuesto del título (46,3 g) como un aceite amarillo pálido.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,22-1,53 (6H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 1,95 (2H, dt, J = 6,5, 3,3 Hz), 4,14-4,24 (1H, m), 6,77 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9,0 Hz).

#### B) 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina

Se añadió gota a gota n-butilitio (1,6 M en hexano) (136 mL) a una mezcla de 1-bromo-4-(ciclohexiloxi)benceno (46,3 g) y THF (seco) (500 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura en nitrógeno durante 40 min. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (51,2 g) a la mezcla a -78 °C durante 15 min y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N (250 mL) y agua (750 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O (300 mL x 2) y se acidificó mediante HCl ac. 6 N. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (29,5 g) como un polvo blanco. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,656 g) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (9,83 g), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (15,0 g) y carbonato de sodio (12,0 g) en DME (325 mL) y agua (65,0 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 3 h y a 90 °C durante 12 h. Los volátiles se retiraron al vacío con gel de sílice. La mezcla soportada sobre sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (14,1 g) como un polvo blanco.

35 EM (IES+), encontrado: 269,1.

#### C) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 10,5 g) en THF (seco) (200 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (11,0 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina (14,1 g) en THF (seco) (150 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 14 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadieron agua y hexano para formar precipitados, que se lavaron con EtOAc y se recogieron para proporcionar 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (17,4 g) como un sólido blanquecino. Al 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (16,0 g) se añadió DMSO (280 mL) bajo calentamiento con baño de aceite (aprox. 90 °C). Después de agitarla durante 10 min, se añadió gota a gota EtOH (520 mL) a 85 °C para formar precipitados. La mezcla se agitó durante 15 min adicionales a la misma temperatura y a continuación se enfrió a temperatura ambiente (se retiró el baño de aceite y se agitó durante 50 min y se agitó durante 60 min en baño de agua). Los precipitados se recogieron, se lavaron con EtOH (40 mL) y se secaron al aire durante 2 días para proporcionar el compuesto del título (13,1 g) como cristales incoloros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19-1,59 (6H, m), 1,63-1,80 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 4,32-4,44 (1H, m), 4,59-4,68 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,71-7,76 (1H, m). pf 275-277 °C.

50 Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63,66; H, 6,19; N, 7,82. Encontrado: C, 63,63; H, 6,30; N, 7,86.

55 Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos al valor d (o espaciado d) = 12,48; 9,63; 7,65; 6,63; 6,22; 5,23; 4,90; 4,85; 4,65 y 4,52 Å.

### Ejemplo 166

60 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de sodio (121 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,18 mg), ácido 4-(fenoxifenil)borónico (98 mg) y 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg) en DMF (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C en N<sub>2</sub> durante la noche. Se añadió gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (116 mg) como un sólido blanco.

El sólido se cristalizó de DMSO (1,5 mL)-EtOH (3 mL) para proporcionar el compuesto del título (90,7 mg) como un sólido blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,37-3,52 (2H, m), 4,55-4,76 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,96-7,13 (4H, m), 7,14-7,23 (1H, m), 7,36-7,48 (2H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz). pf 251-252 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,76; H, 4,58; N, 7,95. Encontrado: C, 64,63; H, 4,65; N, 7,88.

### 10 Ejemplo 167

2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina

15 Una mezcla de ácido 4-fenoxifenilborónico (40,2 g), 3-bromopiridin-2-amina (25 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,01 g) y carbonato de sodio (30,6 g) en DME (722 mL) y agua (145 mL) se agitó a 80 °C en N<sub>2</sub> durante 20 h. Se añadió gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar un sólido blanco. El residuo se cristalizó de EtOAc y hexano para proporcionar el compuesto del título (33,8 g) como un sólido blanco.

EM (IPA+), encontrado: 263,1

#### B) 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25 A una suspensión de NaH (60 %, 20,4 g) en THF (seco) (250 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (32,2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura.

Se añadió gota a gota una solución de 3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (29,09 g) en THF (seco) (150 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en N<sub>2</sub> durante 2 días. La mezcla se enfrió rápidamente con THF/agua (v/v = 5/1) a 0 °C en N<sub>2</sub> cuidadosamente. Se añadieron agua (500 mL) y EtOAc (400 mL) para formar precipitados (agitados durante 30 min), que se lavaron con agua y EtOAc, se recogieron y se cristalizaron de DMSO/EtOH (500 mL/1000 mL, a 90 °C) para proporcionar el compuesto del título (36,0 g) como cristales incoloros.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,40-3,53 (2H, m), 4,60-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,05-7,13 (2H, m), 7,13-7,23 (1H, m), 7,38-7,47 (2H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz). pf 253-255 °C.

EM (IPA+), encontrado: 353,1

35 Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos al valor d (o espaciado d) = 10,99; 7,23; 5,83; 5,05; 4,95; 4,69; 4,57; 4,19; 4,14 y 4,01 Å.

### Ejemplo 168

2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

#### A) 1-bromo-4-(4-metilfenoxi)benzoceno

40 Una mezcla de 4-metilfenol (30,0 g), 1,4-dibromobenceno (54,5 g), yoduro de cobre (I) (4,40 g), carbonato de potasio (5,11 g) y N,N-dimetilglicina (2,86 g) en DMF (300 mL) se agitó a 100 °C en N<sub>2</sub> durante 18 h. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con hexano) para proporcionar el compuesto del título (39,5 g) como un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,34 (3H, s), 6,83-6,91 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (2H, d, J = 9,0 Hz).

#### B) 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

50 Una mezcla de 1-bromo-4-(4-metilfenoxi)benzoceno (37,0 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (42,8 g), acetato de potasio (27,6 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5,14 g) en DMF (370 mL) se agitó a 100 °C en N<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. a 0 °C, el sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (43,5 g) como un sólido blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33 (12H, s), 2,34 (3H, s), 6,88-6,99 (4H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,7 Hz).

#### C) 3-[4-(4-metilfenoxi)fenil]piridin-2-amina

60 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,5 g) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (31,2 g), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (72,8 g) y carbonato de sodio (38,3 g) en 1,2-dimetoxietano (500 mL) y agua (250 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C en N<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc-THF (3:1). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar un producto bruto, que se lavó con diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (35,2 g) como un sólido incoloro.

EM (IES+), encontrado: 277,0.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,35 (3H, s), 4,54 (2H, brs), 6,74 (1H, dd, J = 7,3, 5,1 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32-7,41 (3H, m), 8,06 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).

D) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (19,5 mL) a una mezcla de NaH (60 %, 12,5 g) en THF (100 mL) a 0 °C en un baño de hielo. Después de agitarla a 0 °C durante 10 min, se añadió gota a gota una solución de 3-[4-(4-metilfenoxi)fenil]piridin-2-amina (17,2 g) en THF (100 mL) a la mezcla a 0 °C.

Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en N<sub>2</sub> durante 14 h. La mezcla se enfrió con EtOH a 0 °C y se añadió gota a gota agua a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y EtOAc para proporcionar el compuesto del título (8,68 g) como un polvo incoloro.

E) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se cristalizó 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (10,4 g) de DMSO-EtOH para proporcionar el compuesto del título (8,04 g) como cristales incoloros.

EM (IES+), encontrado: 367,1.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,29 (3H, s), 3,38-3,50 (2H, m), 4,58-4,68 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,92-7,00 (4H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,53 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,1, 1,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,6, 1,6 Hz). pf 248-250 °C.

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65,55; H, 4,95; N, 7,64; S, 8,75. Encontrado: C, 65,56; H, 5,02; N, 7,63; S, 8,69.

Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos al valor d (o espaciado d) = 12,62; 7,78; 7,34; 6,96; 6,25; 5,89; 5,53, 5,16 Å.

### Ejemplo 169

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-metilpirazin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,922 g) a una suspensión de 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (5 g), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (7,61 g) y carbonato de sodio decahidratado (15,2 g) en DME (200 mL) y agua (40 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante la noche. El material insoluble se retiró mediante filtración (eluido con EtOAc), se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,5 g) como un sólido naranja pálido.

EM (IES+), encontrado: 284,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 5,29 g) en THF (seco) (100 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (5,57 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-metilpirazin-2-amina (7,5 g) en THF (seco) (75 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2 días. La mezcla se enfrió con agua/THF a 0 °C cuidadosamente y se añadió agua para formar precipitados, que se lavaron con EtOAc y agua y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título bruto (4,7 g). Una parte de este material (aprox. 4,3 g) se cristalizó de DMSO (200 mL)-EtOH (40 mL)/agua (400 mL) para proporcionar 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina como cristales amarillo claro (3,6 g), que se recrystalizó de DMSO (100 mL)-EtOH (15 mL)/agua (100 mL) a 80 °C a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (3,09 g) como cristales amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17-1,59 (6H, m), 1,62-1,82 (2H, m), 1,85-2,03 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,42-3,55 (2H, m), 4,34-4,50 (1H, m), 4,51-4,62 (2H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Patrón de difracción de polvo de rayos X con picos específicos al valor d (o espaciado d) = 23,99; 7,98; 5,99; 4,60; 3,99 y 3,42 Å.

### Ejemplo 170

2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (15 mg) a una mezcla de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (300 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (77,7 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,83 (3H, m), 1,85-2,12 (4H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 6,93-7,16 (4H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz). pf 171-172 °C.

Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>2</sub>: C, 59,99; H, 5,27; N, 6,66. Encontrado: C, 60,06; H, 5,51; N, 6,44.

**Ejemplo 171**

2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 5 A) 3-(4-(3-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina  
Se añadió yoduro de cobre (I) (39,2 mg) a una mezcla de ácido picolínico (25,4 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (206 mg), fosfato de tripotasio (656 mg), 1-bromo-3-(1,1-difluoroetil)benzeno (239 mg) y DMSO (3 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 10 h. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (165 mg) como un sólido amorfo amarillo. EM (IES+), encontrado: 341,1.
- 10 B) 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
A una suspensión de NaH (60 %, 96 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,101 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(3-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina (164 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua, EtOAc y THF y se extrajo la mezcla. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para proporcionar 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina como un sólido blanco.
- 15 Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) a una solución del 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina preparado en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc, para retirar el veneno catalítico). Se añadió óxido de platino (IV) (30 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (47,6 mg) como cristales incoloros.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51 (1H, q, J = 12,2 Hz), 1,86-2,18 (5H, m), 3,19-3,26 (3H, m), 3,42 (1H, dd, J = 12,1, 4,5 Hz), 3,74-3,86 (3H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,17-7,28 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,46-7,55 (1H, m).

**Ejemplo 172**

2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

35 Una mezcla de diastereómero (30 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene acetato de amonio 5 mM)), se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a una fracción que tenía un tiempo de reacción más largo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El racemato obtenido (27 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK IC (MB001), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 740/260) para proporcionar el compuesto del título (14 mg) con un tiempo de retención más corto como un sólido blanco.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51 (1H, q, J = 12,4 Hz), 1,84-2,19 (5H, m), 3,13-3,26 (3H, m), 3,42 (1H, dd, J = 11,9, 4,7 Hz), 3,72-3,87 (3H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,17-7,26 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45-7,55 (1H, m).

**Ejemplo 173**

2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

55 Una mezcla de diastereómero (30 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene acetato de amonio 5 mM)), se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a una fracción que tenía un tiempo de reacción más largo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El racemato obtenido (27 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK IC (MB001), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/metanol = 740/260) para proporcionar el compuesto del título (14 mg) con un tiempo de retención más largo como un sólido blanco.

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51 (1H, q, J = 12,2 Hz), 1,82-2,19 (5H, m), 3,13-3,26 (3H,



m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,69-3,88 (3H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17-7,26 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,45-7,56 (1H, m).

#### Ejemplo 174

5

2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió óxido de platino (IV) (45 mg) a una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (207 mg) en THF (seco) (120 mL) y MeOH (120 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche. Se añadió polvo de carbón activo, el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (80,4 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,82 (3H, m), 1,86-2,09 (4H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz).

15

#### Ejemplo 175

20

2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (250 mg) y óxido de platino (IV) (25,9 mg) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente en H<sub>2</sub> durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró mediante celita y el filtrado se concentró al vacío. El precipitado se cristalizó de EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto del título (68,0 mg) como un sólido blanco.

25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,72-1,80 (3H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 3,25-3,32 (2H, m), 3,43-3,59 (2H, m), 3,78-3,96 (3H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,3 Hz). pf 226-227 °C

30

Anal. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>3</sub>-0,75H<sub>2</sub>O: C, 48,62; H, 4,81; N, 8,10. Encontrado: C, 48,29; H, 4,39; N, 7,99.

30

#### Ejemplo 176

2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (45,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 200/800) para proporcionar el compuesto del título (23,3 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,83-2,02 (3H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 3,84-4,03 (3H, m), 7,28 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,9 Hz).

40

#### Ejemplo 177

45

2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (45,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 200/800) para proporcionar el compuesto del título (21,3 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

50

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,79-2,01 (3H, m), 2,05-2,24 (1H, m), 3,30 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,49 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,87-4,05 (3H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,59 (2H, d, J = 8,3 Hz).

55

#### Ejemplo 178

2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (85,4 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 500/500) para proporcionar el compuesto del título (43,6 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

60

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,79-2,01 (3H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 3,23-3,33 (2H, m), 3,39-3,54 (2H, m), 3,82-4,03 (3H, m), 7,11-7,23 (4H, m).

65

**Ejemplo 179**

2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (85,4 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: hexano/etanol = 500/500) para proporcionar el compuesto del título (42,8 mg) con un tiempo de retención más largo.

La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,80-2,01 (3H, m), 2,06-2,21 (1H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,83-4,02 (3H, m), 7,13-7,22 (4H, m).

**Ejemplo 180**

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-metilpirazin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (55,3 mg) a una suspensión de 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (300 mg), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (456 mg) y carbonato de sodio (338 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 2 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se lavó con hexano/IPE para proporcionar el compuesto del título (236 mg) como un polvo blanco.

EM (IES+), encontrado: 284,3.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 100 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,263 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-metilpirazin-2-amina (236 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 15 h y a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente y se añadió agua para formar precipitados. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (128 mg) como cristales amarillos.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,21-1,60 (6H, m), 1,62-1,79 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 4,36-4,48 (1H, m), 4,52-4,62 (2H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz). pf 216-217 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61,10; H, 6,21; N, 11,25. Encontrado: C, 61,10; H, 6,33; N, 11,04.

**Ejemplo 181**

2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (200 mg), carbonato de potasio (260 mg) en DMSO (4 mL) se añadió 1-yodo-2-metilpropano (173 mg). La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. Se añadió otro 1-yodo-2-metilpropano (0,10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron NaOH ac. 0,5 N, EtOAc y THF y la capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF-MeOH/IPE para proporcionar el compuesto del título (104 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,95-2,11 (1H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,60-4,71 (2H, m), 6,65-6,72 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,6, 1,5 Hz).

**Ejemplo 182**

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina

Se añadió gota a gota DEAD (en tolueno) (1,57 mL) a una solución de trifenilfosfina (909 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (430 mg) y ciclohexanol (0,369 mL) en THF (seco) (15 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron otro DEAD, trifenilfosfina y ciclohexanol (0,5 eq., respectivamente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano y gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (172 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 269,1.

## B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 127 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,200 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina (170 mg) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua adicional para formar precipitados, que se lavaron con agua y hexano, se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (148 mg) como un polvo blanco. Una parte de este producto se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar un cristal incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19-1,59 (6H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 3,39-3,50 (2H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,70-7,79 (1H, m). pf 272-274 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,2H<sub>2</sub>O: C, 63,03; H, 6,24; N, 7,74. Encontrado: C, 63,01; H, 6,29; N, 7,58.

**Ejemplo 183**

2-cloro-4-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzocnitrilo

Se añadió carbonato de potasio (73,9 mg) a una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (50 mg) y 2-cloro-4-fluorobenzocnitrilo (41,6 mg) en DMF (seco) (1 mL). La mezcla se agitó a 60 °C en atmósfera durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró. El residuo se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (32,2 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,83 (3H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,78-3,89 (3H, m, J = 4,5 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28-7,37 (3H, m), 7,96 (1H, d, J = 9,1 Hz). pf 219-220 °C.

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SCl: C, 57,76; H, 4,36; N, 10,10. Encontrado: C, 57,73; H, 4,47; N, 9,90.

**Ejemplo 184**

2-cloro-4-[4-(9-hidroxi-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzocnitrilo

El compuesto del título bruto se obtuvo como un subproducto del Ejemplo 183. El compuesto del título (2,1 mg) se obtuvo como un sólido blanco mediante cristalización de THF y diisopropil éter.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,48-1,67 (1H, m), 1,85-2,04 (3H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,77-3,93 (2H, m), 5,96-6,05 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 9,1 Hz). 2 protones estuvieron ocultos en un pico de agua.

**Ejemplo 185**

2,2 dióxido de 9-(4-fenilciclohexil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) (3-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

Una solución de 3-bromopiridin-2-amina (5,8 g) en t-BuOH (25 mL) se añadió a una solución de dicarbonato de terc-butilo (8,78 g) en t-BuOH (45 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y 65 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,99 g) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (9H, s), 6,89 (1H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,30 (1H, brs), 7,82 (1H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz).

## B) [3-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo

A una solución de (3-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (4 g) en THF (seco) (20 mL) se añadió gota a gota n-butillitio (1,6 M en hexano) (20,1 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura en nitrógeno durante 1 h para proporcionar una suspensión amarilla. Se añadió gota a gota una solución de 4-fenilciclohexanona (3,06 g) en THF (seco) (30 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (560 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 369,2.

## C) 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol

Se añadió HCl-EtOAc 4 N (5 mL) a [3-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (450 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los precipitados resultantes se recogieron y secaron

al vacío para proporcionar clorhidrato de 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol.

Clorhidrato de 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,44-1,71 (2H, m), 1,77-2,03 (4H, m), 2,23-2,38 (2H, m), 2,69-2,85 (1H, m), 5,80-6,05 (1H, m), 6,83-6,98 (1H, m), 7,07-7,38 (5H, m), 7,61-7,89 (2H, m), 7,91-8,12 (2H, m), 13,34-13,80 (1H, m).

Este material se resolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y NaOH ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol (246 mg) como un aceite incoloro.

D) 3-(4-fenilciclohexil)piridin-2-amina

Se añadió TFA (3 mL) a 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol (246 mg) y la mezcla se agitó a 40 °C en nitrógeno durante 6 h. El TFA se retiró al vacío y este producto se sometió a la reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadieron MeOH (1 mL) y Pd/C (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 2 días. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (38,6 mg) como un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,63-1,92 (5H, m), 1,95-2,14 (2H, m), 2,28-2,43 (2H, m), 2,53-2,67 (1H, m), 5,52 (2H, brs), 6,62 (1H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,18-7,25 (1H, m), 7,28-7,37 (4H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).

E) 2,2 dióxido de 9-(4-fenilciclohexil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 29,2 mg) en THF (seco) (2 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,046 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-fenilciclohexil)piridin-2-amina (36,8 mg) en THF (seco) (2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se cristalizó de EtOAc-hexano para proporcionar el compuesto del título (15,7 mg) como cristales blanquecinos.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,52-2,13 (8H, m), 2,85-3,11 (2H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 4,50-4,69 (2H, m), 6,52-6,69 (1H, m), 7,11-7,25 (1H, m), 7,27-7,38 (4H, m), 7,44-7,58 (1H, m), 7,58-7,72 (1H, m).

### 30 Ejemplo 186

2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-[[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil]piridin-2-amina

La solución de (2-aminopiridin-3-il)metanol (1,0 g) en THF (seco) (10 mL) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de tionilo (0,736 mL) en THF (seco) (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de 3-(clorometil)piridin-2-amina como una goma amarilla. Se añadió NaH (60 %, 147 mg) a una mezcla de 4-(1-metilpropil)fenol (503 mg) en DMF (seco) (7 mL) a 0 °C.

La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min, a continuación se añadió el clorhidrato de 3-(clorometil)piridin-2-amina preparado (300 mg) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, temperatura ambiente durante 1 h y 60 °C durante 1 h. Se añadió gel de sílice a la mezcla y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (151 mg) como cristales amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 257,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 117 mg) en THF (seco) (4 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,185 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-[[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil]piridin-2-amina (150 mg) en THF (seco) (4 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 día. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadieron EtOAc y THF y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (34,9 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,75 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,43-1,60 (2H, m), 2,54-2,57 (1H, m), 3,39-3,54 (2H, m), 4,53-4,68 (2H, m), 4,85 (2H, s), 6,63-6,76 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,8 Hz).

### 60 Ejemplo 187

2,2-dióxido de 9-[4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (61,4 mg) a una mezcla de fosfato de tripotasio (1026 mg), ácido picolínico (39,7 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (300 mg) y 1-yodo-3-(trifluorometil)benzeno (526 mg) en DMSO (6 mL). La

mezcla se agitó a 120 °C en nitrógeno durante 2 h. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (348 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 331,2.

5 B) 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 210 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,331 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina (347 mg) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitados, que se lavaron con agua y hexano, se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (234 mg) como un polvo blanco. Una parte de este producto se recristalizó de MeCN-THF/IPE como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42-3,53 (2H, m), 4,59-4,71 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,33-7,44 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,57-7,69 (4H, m), 7,79 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

15 **Ejemplo 188**

2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

20 A) 3-(4-((4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi)fenil)piridin-2-amina

Se añadió yoduro de cobre (I) (102 mg) a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato de tripotasio (1710 mg), 1-bromo-4,4-dimetilciclohex-1-eno (609 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C en nitrógeno durante 16 h. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (563 mg) como un sólido amorfo blanquecino.

EM (IES+), encontrado: 295,1.

30 B) 2,2 dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60 %, 382 mg) en THF (seco) (30 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,402 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(4-((4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi)fenil)piridin-2-amina (563 mg) en THF (seco) (30 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C. Se añadieron agua y EtOAc y se extrajo la mezcla. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (369 mg) como un sólido amarillo pálido. Una parte del producto se cristalizó de MeCN/IPE para proporcionar un cristal amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,97 (6H, s), 1,49 (2H, t, J = 6,4 Hz), 1,83-1,94 (2H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 4,59-4,70 (2H, m), 5,03 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,7 Hz).

40 **Ejemplo 189**

2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohexil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

45 Se añadió óxido de platino (IV) (40 mg) a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (340 mg) en THF (seco) (30 mL), MeOH (30 mL) y AcOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc, para retirar el veneno catalítico). Se añadió óxido de platino (IV) (40 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante 6 h. Se añadió óxido de platino (IV) y la mezcla se agitó a 50 °C en hidrógeno durante 12 h. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío con gel de sílice. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de EtOAc/hexano. Este se disolvió en THF, se añadió gel de sílice a la solución y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc). El residuo se cristalizó de THF-EtOAc/IPE para proporcionar el compuesto del título (37,6 mg) como cristales incoloros.

60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,83-1,02 (6H, m), 1,19-1,34 (2H, m), 1,37-2,14 (10H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,38-3,55 (2H, m, J = 12,7, 6,4, 6,4, 6,4 Hz), 3,63-3,90 (3H, m), 4,21-4,34 (1H, m), 6,81-6,92 (2H, m), 7,02-7,18 (2H, m).

65 **Ejemplo 190**

2,2-dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (300 mg) y óxido de platino (IV)

(32,1 mg) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente en H<sub>2</sub> durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró mediante celita y el filtrado se concentró al vacío. El precipitado se cristalizó de EtOAc-MeOH para proporcionar el compuesto del título (114 mg) como un sólido blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,67-1,78 (5H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,69 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,81 (2H, q, J = 5,8 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,7 Hz). pf 169-170 °C

Anal. Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,75H<sub>2</sub>O: C, 57,21; H, 7,05; N, 8,34. Encontrado: C, 57,21; H, 6,56; N, 8,33.

10

### Ejemplo 191

2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

15 A) 6'-fluoro-3,3'-bipiridin-2-amina  
Una mezcla de carbonato de sodio (5,79 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,631 g), ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico (5 g) y 3-bromopiridin-2-amina (4,72 g) en DME (75 mL) y agua (15 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano, a continuación gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,53 g) como un sólido incoloro.

EM (IPA+), encontrado: 190,0

20 B) 6'-fenoxi-3,3'-bipiridin-2-amina  
Una mezcla de carbonato de potasio (3287 mg), fenol (821 mg) y 6'-fluoro-3,3'-bipiridin-2-amina (1500 mg) en DMSO (15 mL) se agitó durante 1 h a 150 °C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1750 mg) como un sólido amarillo. EM (IPA+), encontrado: 264,1

30 C) 2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Una mezcla de 6'-fenoxi-3,3'-bipiridin-2-amina (350 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60 %, 266 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (542 mg) en THF (seco) (15,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (419 mg) como un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó de CH<sub>3</sub>CN-IPE para proporcionar un sólido amarillo pálido.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,40-3,55 (2H, m), 4,57-4,71 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,36-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz). pf 244-245 °C.

40 Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61,18; H, 4,28; N, 11,89. Encontrado: C, 60,98; H, 4,39; N, 11,89.

### Ejemplo 192

2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

45 Una solución de 3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (301 mg) en N,N-dimetilacetoamida (3 mL) se añadió gota a gota a cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (382 mg) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (2 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitarla a 60 °C durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua (10 mL) a la mezcla de reacción y todo ello se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y THF (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (346,7 mg) como un polvo blanquecino.

EM (IES+), encontrado: 353,2.

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,40-3,54 (2H, m), 4,59-4,73 (2H, m), 6,65-6,79 (1H, m), 6,96-7,14 (4H, m), 7,14-7,27 (1H, m), 7,34-7,50 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,60-7,71 (1H, m), 7,74-7,83 (1H, m).

### Ejemplo 193

60 2,2-dióxido de 9-(4-terc-butilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de 3-(4-terc-butilfenil)piridin-2-amina (301 mg) en N,N-dimetilacetoamida (4 mL) se añadió gota a gota a cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (437 mg) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (1 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitarla a 60 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua (10 mL) a la mezcla de reacción y todo ello se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y diisopropil éter (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C

65

para proporcionar el compuesto del título (366 mg) como un polvo blanquecino.

EM (IES+), encontrado: 317,2.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (9H, s), 3,38-3,52 (2H, m), 4,52-4,75 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,35-7,53 (4H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

#### Ejemplo 194

- 10 2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (208,2 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de 3-(3-fluorobifenil-4-il)piridin-2-amina (149,5 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (1 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitarla a 60 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua (10 mL) a la mezcla de reacción y todo ello se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y THF (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (143 mg) como un polvo blanquecino.

- 20 EM (IES+), encontrado: 355,1.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,46-3,54 (2H, m), 4,63-4,72 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,39-7,64 (8H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

#### Ejemplo 195

- 2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 30 Una solución de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (386 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) se añadió gota a gota a una solución de 6'-fenoxi-3,3'-bipiridin-2-amina (302 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (1 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitarla a 60 °C durante 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua (10 mL) a la mezcla de reacción y todo ello se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y diisopropil éter (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (323 mg) como un polvo blanquecino.

EM (IES+), encontrado: 354,2.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,40-3,55 (2H, m), 4,57-4,71 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,36-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz).

#### Ejemplo 196

- 45 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 50 Una solución de cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (381 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina (301 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (1 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitarla a 60 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua (10 mL) a la mezcla de reacción y todo ello se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 mL) y diisopropil éter (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (342 mg) como un polvo blanquecino.

- 55 EM (IES+), encontrado: 359,2.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19-1,59 (6H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 3,39-3,50 (2H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,70-7,79 (1H, m).

60

#### Ejemplo 197

- 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 65 A) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,885 g) en N,N-dimetilacetoamida (7,0 mL) a una

solución de 3-[4-(4-metilfenoxi)fenil]piridin-2-amina (1,00 g) en N,N-dimetilacetamida (3,0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 70 °C en N<sub>2</sub> durante la noche. Se añadió gota a gota EtOAc e IPE a la mezcla a temperatura ambiente. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con agua, IPE y EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,07 g) como un sólido gris.

5 B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se cristalizó 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina de DMSO-EtOH para proporcionar el compuesto del título (0,870 g) como cristales incoloros.

EM (IES+), encontrado: 367,1.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,30 (3H, s), 3,39-3,53 (2H, m), 4,58-4,73 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,98 (4H, dd, J = 8,9, 3,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

### Ejemplo 198

15 4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]fenol

A) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

20 Una mezcla de ácido 4-(terc-butildimetilsililoxi)fenilborónico (6,11 g), 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (2,23 g), trietilamina (5,61 mL), diacetoxicobre (2,93 g) y TM 4 Å (2,0 g) en DMF (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,82 g) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 483,2.

25 B) 4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]fenol

Una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (1,82 g) en THF (seco) (55 mL) se añadió a fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (6,79 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 h, se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y gel de sílice a la mezcla, a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano, a continuación MeOH en EtOAc), se recristalizó de THF-IPE, a continuación CLAR preparativa (C18, eluyente; H<sub>2</sub>O/MeCN con 0,1 % de TFA). La fracción recogida se concentró al vacío. El residuo se recristalizó de MeCN-H<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título (492 mg) como un sólido blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,49 (2H, m), 4,60-4,68 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 6,87-6,97 (4H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz), 9,39 (1H, s).

35 Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 61,94; H, 4,38; N, 7,60. Encontrado: C, 61,86; H, 4,42; N, 7,64.

### Ejemplo 199

40 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido 4-fluorofenilborónico (365 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (240 mg), diacetoxicobre (316 mg), trietilamina (0,60 mL) y TM 4 Å en polvo (1,5 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (139 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42-3,49 (2H, m), 4,61-4,68 (2H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,10-7,30 (4H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,73-7,81 (1H, m). pf 266-267 °C

50 Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF: C, 61,61; H, 4,08; N, 7,56. Encontrado: C, 61,67; H, 4,17; N, 7,60.

### Ejemplo 200

55 2,2-dióxido de 9-[4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (495 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (240 mg), diacetoxicobre (316 mg), trietilamina (0,60 mL) y TM 4 Å en polvo (1,5 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (45 mg) como un sólido blanco.

60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,43-3,51 (2H, m), 4,62-4,70 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,14-7,26 (4H, m), 7,58-7,69 (3H, m), 7,72-7,82 (3H, m). pf 253-255 °C

65 Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>: C, 57,14; H, 3,60; N, 6,66. Encontrado: C, 57,21; H, 3,73; N, 6,68.



**Ejemplo 201**

2,2-dióxido de 9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

5 Una mezcla de ácido 3-clorofenilborónico (167 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (100 mg), diacetoxicobre (130 mg), trietilamina (0,248 mL) y TM 4 Å en polvo (1,00 g) en MeCN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc-IPE para proporcionar el compuesto del título (37,0 mg) como un sólido blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,83 (3H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 3,75-3,87 (3H, m), 6,94-7,04 (3H, m), 7,07 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,16-7,29 (3H, m), 7,36-7,45 (1H, m). pf 165-167 °C

15 Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl: C, 58,38; H, 4,90; N, 7,17. Encontrado: C, 58,38; H, 5,03; N, 6,96.

**Ejemplo 202**

2,2-dióxido de (9R)-9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

20 A) 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
2,2-dióxido de (9R)-9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Se separó 2,2-dióxido de 9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
(28,8 g) mediante CLAR preparativa (columna; CHIRALPAK AS (CC001), DI 50 mm x 500 mmL, DAICEL  
25 CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., eluyente; MeCN/2-propanol = 100/900) para proporcionar 2,2-dióxido de (9S)-  
9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (13,7 g) como un sólido  
blanco y 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-  
c][1,2,4]tiadiazina (11,8 g) como un sólido blanco.

2,2-dióxido de (9S)-9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina EM  
(IES+), encontrado: 395,2.

30 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina EM  
(IES+), encontrado: 395,2.

B) 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-hidroxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Una mezcla de 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-  
c][1,2,4]tiadiazina (11,8 g) y HCl ac. 6 M (15,0 mL) en MeOH (100 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de  
35 enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto  
del título (8,04 g) como un sólido blanco.  
EM (IES+), encontrado: 281,0.

C) 2,2-dióxido de (9R)-9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Una mezcla de ácido 3-clorofenilborónico (167 mg), 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-hidroxifenil)-3,4,6,7,8,9-  
40 hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg), diacetoxicobre (130 mg), trietilamina (0,248 mL) y TM 4 Å en  
polvo (1,50 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna  
(gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (32,0 mg) como un sólido  
blanco.

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,80 (3H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,48 (2H, q, J = 6,3 Hz),  
3,76-3,86 (3H, m), 6,94-7,03 (3H, m), 7,07 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,15-7,28 (3H, m), 7,36-7,46 (1H, m).

**Ejemplo 203**

50 2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol  
Una mezcla de 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-  
c][1,2,4]tiadiazina (13,7 g) y HCl ac. 6 M (17,4 mL) en MeOH (350 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de  
55 enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se recogió y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto  
del título (8,20 g) como un sólido blanco.  
EM (IES+), encontrado: 281,0.

B) 2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Una mezcla de ácido (3-clorofenil)borónico (167 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-  
c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (100 mg), diacetoxicobre (130 mg), trietilamina (0,248 mL) y TM 4 Å en polvo (1,50 g)  
60 en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se  
concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en  
EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (34,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,71-1,80 (3H, m), 2,02 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 3,48 (2H, q, J =  
65 6,4 Hz), 3,76-3,86 (3H, m), 6,94-7,03 (3H, m), 7,07 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,17-7,28 (3H, m), 7,36-7,45 (1H, m).

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl: C, 58,38; H, 4,90; N, 7,17. Encontrado: C, 58,39; H, 4,91; N, 7,11.

**Ejemplo 204**

2,2 dióxido de 8-metoxi-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 5 A) 4-metoxi-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina Una mezcla de carbonato de sodio (122 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (160 mg) y 3-yodo-4-metoxipiridin-2-amina (144 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (124 mg) como un sólido amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 293,1.
- 10 B) 2,2 dióxido de 8-metoxi-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Una solución de 4-metoxi-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (124 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 85,0 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,133 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y hexano para proporcionar un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y a continuación se cristalizó de THF-IPE para proporcionar el compuesto del título (60,0 mg) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,32-3,39 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,52-4,65 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,05-7,25 (5H, m), 7,36-7,49 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,6 Hz). pf 269-270 °C
- 15 Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·0,25H<sub>2</sub>O: C, 62,08; H, 4,82; N, 7,24. Encontrado: C, 62,08; H, 4,76; N, 7,23.
- 20

**Ejemplo 205**

2,2 dióxido de 8-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 25 A) 4-cloro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina Una mezcla de carbonato de sodio (122 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (160 mg) y 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (146 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (111 mg) como un sólido amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 297,1.
- 30 B) 2,2 dióxido de 8-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Una solución de 4-cloro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (124 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 84,0 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,131 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y hexano para proporcionar un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y a continuación se cristalizó de THF-IPE para proporcionar el compuesto del título (60,0 mg) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,39-3,49 (2H, m), 4,57-4,67 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,99-7,25 (7H, m), 7,39-7,49 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,6 Hz). pf 283-284 °C
- 35 Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,25H<sub>2</sub>O·0,25AcOEt: C, 58,11; H, 4,27; N, 6,78. Encontrado: C, 58,26; H, 4,08; N, 6,81.
- 40

**Ejemplo 206**

2,2 dióxido de 7-fluoro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 45 A) 5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina Una mezcla de carbonato de sodio (122 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (160 mg) y 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (110 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (132 mg) como un sólido amarillo pálido. EM (IES+), encontrado: 281,1.
- 50 B) 2,2 dióxido de 7-fluoro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Una solución de 5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (124 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 88,0 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,139 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y hexano para proporcionar un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y EtOAc, a continuación se recrystalizó de EtOAc-EtOH para proporcionar el compuesto del título (29,0 mg) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,51 (2H, m), 4,57-4,65 (2H, m), 7,00-7,12 (4H, m), 7,15-7,24 (1H, m), 7,38-7,48 (2H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,3, 3,0 Hz), 8,04-8,14 (1H, m). pf 91,9-92,0 °C
- 55 Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF·1,0H<sub>2</sub>O: C, 58,75; H, 4,41; N, 7,21. Encontrado: C, 58,85; H, 4,05; N, 6,82.
- 60

**Ejemplo 207**

2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 5-metil-3-(4-fenoxifenil)pirazin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (122 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (160 mg) y 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (108 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (148 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 278,1.

## B) 2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de 5-metil-3-(4-fenoxifenil)pirazin-2-amina (124 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 89,0 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,140 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y hexano para proporcionar un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y a continuación se recristalizó de EtOAc-EtOH para proporcionar el compuesto del título (86,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,30 (3H, s), 3,46-3,56 (2H, m), 4,54-4,63 (2H, m), 7,01-7,13 (4H, m), 7,16-7,24 (1H, m), 7,39-7,49 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,98-8,07 (2H, m). pf 92,0-92,5 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0,5H<sub>2</sub>O: C, 60,62; H, 4,82; N, 11,16. Encontrado: C, 60,67; H, 4,61; N, 10,87.

**Ejemplo 208**

2,2-dióxido de 9-[3-cloro-4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (760 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (207 mg), ácido 3-cloro-4-isopropoxifenilborónico (1,00 g) y 3-bromopiridin-2-amina (621 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (770 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 264,2.

## B) 2,2-dióxido de 9-[3-cloro-4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)piridin-2-amina (770 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 586 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,919 mL) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y hexano para proporcionar un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y se cristalizó de THF-IPE para proporcionar el compuesto del título (600 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,43-3,50 (2H, m), 4,60-4,79 (3H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz). pf 239-240 °C

Anal. Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl: C, 54,46; H, 4,86; N, 7,94. Encontrado: C, 54,28; H, 4,86; N, 7,86.

**Ejemplo 209**

2,2-dióxido de 9-(4-butoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 3-(4-butoxifenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (0,978 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,267 g), ácido 4-butoxifenilborónico (1,16 g) y 3-bromopiridin-2-amina (0,799 g) en DME (23 mL) y agua (4,6 mL) se agitó en a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,690 g) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 243,1.

## B) 2,2-dióxido de 9-(4-butoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de 3-(4-butoxifenil)piridin-2-amina (690 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 569 mg) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,893 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y hexano para proporcionar un precipitado blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y a continuación se recristalizó de IPE-EtOH para proporcionar el compuesto del título (502 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38-1,52 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 3,39-3,49 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,59-4,69 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz). pf 230-232 °C

Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S-0,1IPE: C, 61,69; H, 6,30; N, 8,18. Encontrado: C, 61,85; H, 6,34; N, 8,01.

**Ejemplo 210**

2,2 dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

## A) 3-(4-fenoxifenil)pirazin-2-amina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,268 g) a una suspensión de 3-cloropirazin-2-amina (1,00 g), ácido 4-fenoxifenilborónico (2,15 g) y carbonato de sodio (1,64 g) en DME (37,5 mL) y agua (7,5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en N<sub>2</sub> durante 4 h. Se añadió con agua y EtOAc a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,97 g) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 264,1.

## B) 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de 3-(4-fenoxifenil)pirazin-2-amina (1,97 g) en THF (seco) (20 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60 %, 1,50 g) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (2,35 mL) en THF (seco) (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió con agua y EtOAc a la mezcla.

El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y a continuación se recrystalizó de EtOH-EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,68 g) como un sólido amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,51-3,60 (2H, m), 4,59-4,67 (2H, m), 7,02-7,14 (4H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,39-7,48 (2H, m), 7,65-7,76 (2H, m), 7,99-8,07 (2H, m).

Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0,5H<sub>2</sub>O: C, 59,66; H, 4,45; N, 11,59. Encontrado: C, 59,50; H, 4,33; N, 11,40.

20 **Ejemplo 211**

## 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (96,0 mg) y óxido de platino (IV) (15,0 mg) en EtOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h en H<sub>2</sub>. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recrystalizó de EtOAc-IPE para proporcionar el compuesto del título (32,0 mg) como polvo blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,85-2,95 (2H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,26-3,43 (4H, m), 3,75-3,88 (2H, m), 4,49 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,91-7,06 (4H, m), 7,10-7,20 (1H, m), 7,30-7,45 (4H, m). Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0,2H<sub>2</sub>O: C, 59,88; H, 5,42; N, 11,64. Encontrado: C, 60,13; H, 5,52; N, 11,46.

**Ejemplo 212**

## 35 2,2-dióxido de (9S)-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

**Ejemplo 213**

## 40 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (1,24 g) y óxido de platino (IV) (124 mg) en EtOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en H<sub>2</sub>. La mezcla se filtró mediante celita y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se separó mediante CFS (columna; CHIRALPAK IC (MB001), DI 20 mm x 250 mm, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., eluyente; CO<sub>2</sub>/MeOH = 660/340) para proporcionar dos materiales (tiempo de retención; corto (510 mg) y tiempo de retención; largo (420 mg)). El material (tiempo de retención; corto) (510 mg) se recrystalizó de MeOH-IPE para proporcionar 2,2-dióxido de (9S)-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (386 mg) como un sólido blanco.

El material (tiempo de retención; largo) (420 mg) se recrystalizó de MeOH-EtOAc para proporcionar 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (149 mg) como un sólido blanco.

## 50 2,2-dióxido de (9S)-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,85-2,93 (2H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,76-3,86 (2H, m), 4,48 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,93-7,05 (4H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,32-7,44 (4H, m). pf 124-125 °C

Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S-0,25H<sub>2</sub>O: C, 59,73; H, 5,43; N, 11,61. Encontrado: C, 59,62; H, 5,57; N, 11,40.

## 60 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,83-2,94 (2H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,34-3,43 (2H, m), 3,75-3,87 (2H, m), 4,49 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,93-7,06 (4H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,31-7,45 (4H, m). pf 124-125 °C

Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60,49; H, 5,36; N, 11,76. Encontrado: C, 60,25; H, 5,56; N, 11,60.

65 **Ejemplo 214**

Trifluorometanosulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo A una suspensión de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (1,00 g) y carbonato de potasio (1,23 g) en DMF (seco) (30 mL) se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,939 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a 60 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,27 g) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,69-1,84 (3H, m), 2,01 (1H, dd, J = 8,7, 5,3 Hz), 3,23-3,34 (2H, m), 3,39-3,57 (2H, m), 3,72-3,95 (3H, m), 7,24-7,55 (4H, m).

Anal. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>F<sub>3</sub>: C, 40,77; H, 3,67; N, 6,79. Encontrado: C, 40,85; H, 3,69; N, 6,72.

### Ejemplo 215

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (912 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y TM 4 Å en polvo (5,00 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (37,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,80 (3H, m), 1,94-2,07 (1H, m), 2,19 (3H, s), 3,23-3,30 (2H, m), 3,47 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,72-3,87 (3H, m), 6,82-6,96 (3H, m), 7,16-7,29 (3H, m), 7,38-7,46 (1H, m). 192-193 °C

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl: C, 59,33; H, 5,23; N, 6,92. Encontrado: C, 59,09; H, 5,30; N, 6,67.

### Ejemplo 216

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido (3,4-dimetilfenil)borónico (802 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y TM 4 Å en polvo (5,00 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (40,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,69-1,79 (3H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,20 (6H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,69-3,88 (3H, m), 6,75 (1H, dd, J = 8,1, 2,8 Hz), 6,83-6,92 (3H, m), 7,09-7,21 (3H, m). pf 170-171 °C

Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·0,1H<sub>2</sub>O: C, 65,29; H, 6,31; N, 7,25. Encontrado: C, 65,18; H, 6,29; N, 7,14.

### Ejemplo 217

2,2-dióxido de (9R)-9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido (4-etilfenil)borónico (1,34 g), 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-hidroxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (500 mg), diacetoxicobre (648 mg), trietilamina (1,24 mL) y TM 4 Å en polvo (1,50 g) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc-IPE para proporcionar el compuesto del título (53,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,67-1,81 (3H, m), 1,93-2,07 (1H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 3,47 (2H, dq, J = 12,3, 6,4 Hz), 3,70-3,88 (3H, m), 6,86-6,99 (4H, m), 7,14-7,27 (4H, m). pf 152-153 °C

Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65,60; H, 6,29; N, 7,29. Encontrado: C, 65,48; H, 6,30; N, 7,21.

### Ejemplo 218

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido (4-etilfenil)borónico (802 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y TM 4 Å en polvo (5,00 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (132 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,69-1,80 (3H, m), 1,95-2,03 (1H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,72-3,85 (3H, m), 6,87-6,98 (4H, m), 7,15-7,25 (4H, m). pf 156-157 °C

Anal. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65,60; H, 6,29; N, 7,29. Encontrado: C, 65,39; H, 6,30; N, 7,17.

### Ejemplo 219

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido (3-metoxifenil)borónico (813 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y TM 4 Å en polvo (5,00 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (80,0 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,74 (3H, d, J = 3,4 Hz), 1,95-2,06 (1H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 3,42-3,54 (2H, m), 3,71-3,87 (6H, m), 6,52-6,62 (2H, m), 6,69-6,75 (1H, m), 6,88-7,04 (2H, m), 7,11-7,37 (3H, m). pf 139-140 °C

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 62,16; H, 5,74; N, 7,25. Encontrado: C, 62,05; H, 5,75; N, 7,18.

### Ejemplo 220

2,2-dióxido de (9S)-9-(2'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,0 mg) a una mezcla de ácido (2-clorofenil)borónico (76,0 mg), trifluorometanosulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo (100 mg) y carbonato de sodio (51,4 mg) en EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seco) (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C en nitrógeno durante 19 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc), se disolvió en MeCN/DMSO (4700/300 μM) y se purificó mediante CLAR preparativa (C18, eluida con agua en acetonitrilo que contenía 0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se extrajeron con EtOAc y se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de MeCN-THF/hexano para proporcionar el compuesto del título (38,4 mg) como cristales incoloros.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,88 (3H, m), 1,93-2,19 (1H, m), 3,41-3,65 (2H, m), 3,68-4,02 (3H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,37-7,46 (5H, m), 7,51-7,65 (1H, m). Los picos de dos protones estuvieron ocultos detrás del agua.

### Ejemplo 221

El compuesto del Ejemplo 221 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 220.

### Ejemplo 222

2,2-dióxido de 9-{4-[(E)-2-feniletetil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) (E)-3-(4-estirilfenil)piridin-2-amina

Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,141 g) a una mezcla de (E)-1-bromo-4-estirilbenceno (1,00 g), acetato de potasio (1,14 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,03 g) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a 90 °C en nitrógeno durante 12 h. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de celita (eluido con EtOAc). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadieron polvo de carbón activo y gel de sílice y la mezcla se agitó, se sonicó y se filtró a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-estirilfenil)-1,3,2-dioxaborolano bruto. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,186 g) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (0,557 g), el (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-estirilfenil)-1,3,2-dioxaborolano preparado y carbonato de sodio (1,02 g) en DME (20 mL) y agua (4 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante la noche. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título

(532 mg) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 273,1.

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[(E)-2-feniletetil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,410 mL) a una mezcla de NaH (60 %, 390 mg) en THF (seco) (8 mL) a 0 °C bajo flujo de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla de (E)-3-(4-estirilfenil)piridin-2-amina (531 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua a 0 °C y se añadieron agua, EtOAc y THF. El material insoluble se recogió mediante filtración y se cristalizó de DMSO-EtOH para proporcionar el compuesto del título (340 mg) como cristales amarillos ligeramente pálidos.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,42-3,53 (2H, m), 4,59-4,72 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,22-7,44 (5H, m), 7,51-7,70 (7H, m), 7,78 (1H, dd, J = 6,6, 1,3 Hz).

### Ejemplo 223

2,2-dióxido de (9S)-9-(4'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,0 mg) a una mezcla de ácido (4-clorofenil)borónico (76,0 mg), trifluorometanosulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo (100 mg) y carbonato de sodio (51,4 mg) en EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seco) (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C en nitrógeno durante 16 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se cristalizó de MeCN-THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (26,7 mg) como un cristal incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,87 (3H, m), 1,91-2,13 (1H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,41-3,60 (2H, m), 3,75-3,92 (3H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,3 Hz).

### Ejemplo 224

El compuesto del Ejemplo 224 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 223.

### Ejemplo 225

2,2-dióxido de (9S)-9-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,0 mg) a una mezcla de ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (85,0 mg), trifluorometanosulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo (100 mg) y carbonato de sodio (51,4 mg) en EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seco) (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C en nitrógeno durante 16 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró.

El residuo se disolvió en MeCN/DMSO (1900/100 μM) y se purificó mediante CLAR preparativa (C18, eluida con agua en acetonitrilo que contenía 0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se extrajeron con EtOAc y se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,00 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,81-2,03 (3H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 3,27-3,34 (2H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,86-4,02 (3H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28-7,36 (2H, m), 7,39-7,53 (3H, m).

### Ejemplo 226

2,2-dióxido de (9S)-9-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg) a una mezcla de ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (85 mg), trifluorometanosulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo (100 mg) y carbonato de sodio (51,4 mg) en EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seco) (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C en nitrógeno durante 16 h. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc), se disolvió en MeCN/DMSO (2500/300 μM) y se purificó mediante CLAR preparativa (C18, eluida con agua en acetonitrilo que contenía 0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se extrajeron con EtOAc y se lavaron con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,81-2,03 (3H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 3,27-3,34 (2H, m), 3,41-3,57 (2H, m), 3,86-4,03 (3H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 7,44-7,49 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J = 6,8, 2,3 Hz).

### Ejemplo 227

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3,4,5-trifluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

5 Una mezcla de ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (1882 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (1000 mg), piridina (7,21 mL), carbonato de cesio (1162 mg), diacetoxicobre (1296 mg) y TM 4 Å en polvo (10,0 g) en MeCN (36 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (196 mg) como un sólido blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,83 (3H, m), 1,90-2,09 (1H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,39-3,57 (2H, m), 3,71-3,90 (3H, m), 6,95-7,13 (4H, m), 7,19-7,34 (2H, m). pf 180-181 °C.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>: C, 55,60; H, 4,18; N, 6,83. Encontrado: C, 55,66; H, 4,22; N, 6,68.

### 15 Ejemplo 228

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-bromofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

20 Se añadió diacetoxicobre (648 mg) a una mezcla de piridina (0,433 mL), ácido (4-bromofenil)borónico (1075 mg), carbonato de cesio (581 mg) y 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg) en MeCN (35 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca (tubo de cloruro de calcio anhidro) durante 19 h. Los precipitados insolubles azul claro se retiraron mediante filtración a través de un lecho de celita (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de THF/IPE para proporcionar el compuesto del título (50,6 mg) como cristales incoloros.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,82 (3H, m), 1,93-2,11 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 3,74-3,86 (3H, m), 6,94-7,04 (4H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51-7,59 (2H, m).

### 35 Ejemplo 229

2,2-dióxido de 9-[4-(difluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

35 Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-hidroxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (736 mg) y cloruro de N-bencil-N,N-dietiletanaminio (59,8 mg) en THF (seco) (20 mL) y NaOH ac. 8 N (3,28 mL) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de CHF<sub>2</sub>Cl durante la noche. Se añadió Et<sub>2</sub>O y se retiró la fase acuosa. A continuación, se añadió EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se cristalizó de THF/hexano para proporcionar el compuesto del título (22,5 mg) como cristales incoloros.

### 40 Ejemplo 230

45 2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (45 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (AK001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: metanol/dietilamina = 1000/1) para proporcionar el compuesto del título (20 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,81 (3H, m), 1,85-2,09 (4H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,43-3,55 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,6 Hz).

### 55 Ejemplo 231

60 2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (45 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (AK001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: metanol/dietilamina = 1000/1) para proporcionar el compuesto del título (21 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,83 (3H, m), 1,85-2,09 (4H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 3,39-3,61 (2H, m), 3,73-3,93 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,6 Hz).

### 65 Ejemplo 232



2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (255 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK IC (MB001), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetoniitrilo/metanol = 770/115/115) para proporcionar el compuesto del título (115 mg) con un tiempo de retención más corto como un sólido blanco. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,83 (3H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,39-3,57 (2H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 7,03-7,18 (4H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz). pf 174-176 °C.

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>: C, 56,60; H, 4,51; N, 6,60. Encontrado: C, 56,51; H, 4,59; N, 6,43.

### Ejemplo 233

2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina Un racemato (255 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CFS (columna: CHIRALPAK IC (MB001), DI 20 mm × 250 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: dióxido de carbono/acetoniitrilo/metanol = 770/115/115) para proporcionar el compuesto del título (120 mg) con un tiempo de retención más largo como un sólido blanco. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,70-1,82 (3H, m), 1,95-2,09 (1H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,39-3,55 (2H, m), 3,75-3,87 (3H, m), 7,03-7,18 (4H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz). pf 177-179 °C.

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>: C, 56,60; H, 4,51; N, 6,60. Encontrado: C, 56,53; H, 4,53; N, 6,50.

### Ejemplo 234

2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (45,0 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (AK001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: isopropanol/dietilamina = 1000/1) para proporcionar el compuesto del título (20,0 g) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,86-2,12 (4H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,39-3,59 (2H, m), 3,66-3,93 (3H, m), 6,95-7,11 (4H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 153-154 °C.

### Ejemplo 235

2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (45,0 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (AK001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: isopropanol/dietilamina = 1000/1) para proporcionar el compuesto del título (22,0 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,61-1,82 (3H, m), 1,86-2,12 (4H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 3,69-3,91 (3H, m), 6,95-7,12 (4H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 154-155 °C.

### Ejemplo 236

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de ácido (3-fluoro-5-metilfenil)borónico (824 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y TM 4 Å en polvo (5,0 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano y a continuación MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (267 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,69-1,83 (3H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,23-3,30 (2H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 6,61-6,71 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 9,7, 2,1 Hz), 6,95-7,03 (2H, m), 7,13-7,33 (2H, m). pf 158-159 °C

5

Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SF: C, 61,84; H, 5,45; N, 7,21. Encontrado: C, 61,64; H, 5,41; N, 7,03.

**Ejemplo 237**

10 2,2-dióxido de 9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 15.

**Ejemplo 238**

15

2,2-dióxido de 9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos 59 y 60.

20

**Ejemplo 239**

2,2-dióxido de 9-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

25

**Ejemplo 240**

2,2-dióxido de 9-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

30

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 15.

**Ejemplo 241**

35

2,2-dióxido de 9-[[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)naftalen-2-il]oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 7-[(2-aminopiridin-3-il)oxi]naftalen-2-ol

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 15, etapa A.

EM (IPA+), encontrado: 253,1

B) 3-[[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)naftalen-2-il]oxi]piridin-2-amina

40

A una mezcla de hidruro de sodio (60 %, 116 mg), 7-[(2-aminopiridin-3-il)oxi]naftalen-2-ol (477 mg) y THF deshidratado (10 mL) se añadió una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (370 mg) y THF deshidratado (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C a lo largo del fin de semana, se añadió DMSO (10,00 mL) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (82 mg) como un producto viscoso amarillo pálido.

EM (IPA+), encontrado: 335,0

C) 2,2-dióxido de 9-[[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)naftalen-2-il]oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

50

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B.

**Ejemplo 242**

55

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

**Ejemplo 243**

60

2,2-dióxido de 9-[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

**Ejemplo 244**

65

4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]ciclohexanona

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (130 mg), ácido clorhídrico 1 M (15 mL) y THF deshidratado (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

El residuo se lavó con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (109 mg) como un sólido amarillo pálido.

10 **Ejemplo 245**

2,2-dióxido de 9-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-7-cloro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B.

15 **Ejemplo 246**

2,2-dióxido de 9-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

**Ejemplo 247**

2,2-dióxido de 9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

**Ejemplo 248**

30 2,2-dióxido de 9-(4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

35 **Ejemplo 249**

2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

40 **Ejemplo 250**

2,2-dióxido de 9-(4-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

45 **Ejemplo 251**

2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

50 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

**Ejemplo 252**

2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

55 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

**Ejemplo 253**

60 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

65 **Ejemplo 254**

2,2-dióxido de 9-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

**Ejemplo 255**

2,2-dióxido de 9-(4-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

**Ejemplo 256**

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

**Ejemplo 257**

2,2-dióxido de 9-(4-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

**Ejemplo 258**

2,2-dióxido de 9-(5-fenoxipiridin-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 5-bromo-2,3'-bipiridin-2'-amina

Se añadió gota a gota n-butillitio (1,6 M en hexano, 48,3 mL) a una solución de N1,N1,N2,N2-tetrametiletano-1,2-diamina (8,08 g) y piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (5 g) en THF (seco) (50 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en N<sub>2</sub> durante 2 h. Se añadió borato de triisopropilo (16,95 g) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en N<sub>2</sub> durante 30 min. La mezcla se enfrió rápidamente con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. a 0 °C y se añadió Et<sub>2</sub>O para proporcionar un precipitado amarillo (11,68 g, húmedo). Una mezcla de carbonato de potasio (438 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (61,0 mg), 2,5-dibromopiridina (250 mg) y el precipitado (250 mg) en tolueno (10 mL) y MeOH (5 mL) se agitó a 80 °C en N<sub>2</sub> durante la noche. Se añadió gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (132 mg) como un sólido amarillo.

EM (IPA+), encontrado: 250,0

B) 2,2-dióxido de 9-(5-fenoxipiridin-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 79.

**Ejemplo 259**

2,2-dióxido de 9-(4-[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

**Ejemplo 260**

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

**Ejemplo 261**

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (48,0 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23-1,53 (6H, m), 1,72-2,14 (8H, m),

3,20-3,37 (2H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 3,82 (1H, t, J = 5,1 Hz), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,08-4,30 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,3 Hz).

**Ejemplo 262**

2,2-dióxido de 9-[4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (36,5 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,72-1,83 (3H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,44-3,56 (2H, m), 3,76-3,88 (3H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,24-7,36 (4H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,58-7,66 (1H, m).

### Ejemplo 263

- 10 2,2-dióxido de 9-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Se añadió 2-cloropiridina (0,132 mL) a una solución de 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) y carbonato de potasio (390 mg) en DMSO (6 mL). La mezcla se agitó a 120 °C en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con EtOAc.

- 15 La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y se cristalizó de THF-IPE para proporcionar el compuesto del título (3,3 mg) como cristales incoloros.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,37-3,45 (2H, m), 4,63-4,71 (2H, m), 6,54-6,63 (1H, m), 6,90-7,05 (2H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,60-7,76 (3H, m), 8,22 (1H, dd, J = 4,5, 2,3 Hz).

### Ejemplo 264

- 25 El compuesto del Ejemplo 264 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 88.

### Ejemplo 265

- 30 2,2-dióxido de 9-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (49,7 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,66-1,79 (3H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,78-3,87 (2H, m), 4,74 (2H, q, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz).

### Ejemplo 266

- 40 2,2-dióxido de 9-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (206 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (400 mg) y 1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (701 mg).

EM (IES+), encontrado: 331,0.

- 45 B) 2,2-dióxido de 9-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,51 (2H, m), 4,59-4,72 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,03-7,12 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31-7,43 (1H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,62-7,72 (2H, m), 7,75-7,86 (2H, m).

- 50 **Ejemplos 267-269**

Los compuestos de los Ejemplos 267-269 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 88.

### Ejemplo 270

- 55 2,2-dióxido de 9-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(2-metoxifenoxi)fenil)piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (113,4 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg) y 1-yodo-2-metoxibenceno (754 mg)

EM (IES+), encontrado: 293,3.

- 60 B) 2,2-dióxido de 9-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

- 65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,60-4,67 (2H, m), 6,66-6,72 (1H, m), 6,83 (2H,

d, J = 8,7 Hz), 6,96-7,29 (4H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

#### Ejemplo 271

5

El compuesto del Ejemplo 271 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 88.

#### Ejemplo 272

10 2,2-dióxido de 9-[(4-ciclopentilfenoxi)metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-((4-ciclopentilfenoxi)metil)piridin-2-amina

15 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,714 mL) a una solución de trifenilfosfina (951 mg), (2-aminopiridin-3-il)metanol (300 mg) y 4-ciclopentilfenol (392 mg) en THF (seco) (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 h. Los volátiles se retiraron al vacío con gel de sílice.

La mezcla soportada sobre sílice se purificó mediante cromatografía en columna (1º: NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano, 2º: gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (55,4 mg) como un polvo blanco.

EM (IES+), encontrado: 269,1.

20 B) 2,2-dióxido de 9-[(4-ciclopentilfenoxi)metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38-1,81 (6H, m), 1,87-2,05 (2H, m), 2,82-2,99 (1H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 4,56-4,72 (2H, m), 4,85 (2H, s), 6,68 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,7 Hz).

25

#### Ejemplo 273

El compuesto del Ejemplo 273 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 186.

#### Ejemplo 274

El compuesto del Ejemplo 274 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 88.

#### Ejemplo 275

35

El compuesto del Ejemplo 275 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 92.

#### Ejemplo 276

40 2,2-dióxido de 9-[(3-clorobencil)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(3-clorobenciloxi)piridin-2-amina

45 A la mezcla de 2-aminopiridin-3-ol (500 mg) y DMF (seco) (15 mL) se añadió NaH (60 %, 200 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió 1-(bromometil)-3-clorobenceno (933 mg) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,01 g) como un sólido cristalino marrón. EM (IES+), encontrado: 235,1.

50 B) 2,2-dióxido de 9-[(3-clorobencil)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,39-3,47 (2H, m), 4,52-4,66 (2H, m), 5,12 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J = 7,6, 6,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,31-7,58 (5H, m).

55

#### Ejemplo 277

2,2-dióxido de 9-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

60 A) 2,2-dióxido de 9-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 276.

EM (IES+), encontrado: 427,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

65 De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (61,4 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-2,05 (4H, m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,35-3,44 (2H, m), 3,64-3,79 (2H, m), 4,02

(1H, t, J = 4,5 Hz), 4,77-5,03 (2H, m), 7,96-8,11 (3H, m).

### Ejemplo 278

5 2,2-dióxido de 7-metil-9-(3-fenoxiazetidín-1-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 5-metil-3-(3-fenoxiazetidín-1-il)pirazín-2-amina

Se añadió carbonato de potasio (18,53 mg) a una mezcla de 3-fenoxiazetidina (20 mg) y 3-bromo-5-metilpirazín-2-amina (25 mg) en DMF (seco) (1 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (12 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 257,1.

B) 2,2-dióxido de 7-metil-9-(3-fenoxiazetidín-1-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,97-2,12 (3H, m), 3,40-3,44 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,31-4,44 (2H, m), 4,59-4,80 (2H, m), 4,96-5,14 (1H, m), 6,78-6,90 (3H, m), 6,99 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,25-7,40 (2H, m).

### Ejemplo 279

20 El compuesto del Ejemplo 279 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 278.

### Ejemplo 280

25 El compuesto del Ejemplo 280 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

### Ejemplo 281

30 2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (93,2 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,87 (3H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,42-3,61 (2H, m), 3,73-3,94 (6H, m), 6,36 (1H, dd, J = 3,0, 0,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,27-7,39 (3H, m).

### Ejemplo 282

40 El compuesto del Ejemplo 282 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

### Ejemplo 283

45 2,2-dióxido de 9-(4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (28 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,72-1,83 (3H, m), 1,95-2,09 (1H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 3,45-3,54 (2H, m), 3,76-3,89 (3H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45-7,51 (2H, m), 8,42 (1H, d, J = 5,7 Hz).

### Ejemplo 285

55 2,2-dióxido de 9-(1-etil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

EM (IES+), encontrado: 400,2.

B) 2,2-dióxido de 9-(1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

60 A una mezcla de 5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en THF (seco) (80 mL) se añadió NaOH ac. 8 M. (8 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. Se añadió MeOH (20 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (324,1 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 300,1.

C) 2,2-dióxido de 9-(1-etil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

65 A una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (131 mg) en DMF (seco) (15 mL) se añadió NaH (60 %, 18,38 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura

durante 10 min. Se añadió yodoetano (0,039 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del

5 título (34,6 mg) como un sólido blanco.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,36-3,45 (2H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,62-4,71 (2H, m), 6,50 (1H d, J = 2,3 Hz), 6,54-6,64 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,46-7,55 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,1 Hz).

D) 2,2-dióxido de 9-(1-etil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

10 De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (24,1 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(1-etil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,64-1,88 (3H, m), 1,97-2,12 (1H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,76-3,90 (3H, m), 4,12-4,25 (2H, m), 6,37 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28-7,43 (3H, m).

15

### Ejemplo 286

7-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

20 A) 7-(2-aminopiridin-3-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

EM (IES+), encontrado: 267,2.

B) 7-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,15 (6H, s), 1,96 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,00 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,40-3,52 (2H, m), 4,58-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,71 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 1,9 Hz).

### Ejemplo 287

30

5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

A) 5-(2-aminopiridin-3-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

35 EM (IES+), encontrado: 253,1.

B) 5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17 (6H, s), 3,04 (2H, s), 3,44-3,54 (2H, m), 4,63-4,72 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,53-7,58 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,67-7,72 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

40

### Ejemplo 288

7-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

45 De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (220,1 mg) se obtuvo a partir de 7-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,13 (6H, s), 1,63-1,86 (3H, m), 1,88-2,05 (3H, m), 2,94 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,17-3,27 (2H, m), 3,41-3,63 (2H, m), 3,70-3,96 (3H, m), 7,19-7,33 (1H, m), 7,33-7,45 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz).

50

### Ejemplo 289

5-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

55 De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (163,3 mg) se obtuvo a partir de 5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,14 (6H, s), 1,65-1,86 (3H, m), 1,93-2,13 (1H, m), 2,99 (2H, s), 3,26-3,30 (2H, m), 3,41-3,61 (2H, m), 3,68-4,00 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 7,9 Hz).

60

### Ejemplo 290

2,2-dióxido de 9-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

65 A) 2,2-dióxido de 9-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.



EM (IES+), encontrado: 327,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (165,7 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,68-1,87 (3H, m), 1,93-2,13 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,44-3,62 (2H, m), 3,74-3,95 (3H, m), 6,45-6,62 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,66-7,84 (3H, m), 8,47 (1H, d, J = 3,0 Hz).

#### Ejemplo 291

10 1-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona

A) 1-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

EM (IES+), encontrado: 303,1.

15 B) 1-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (278,6 mg) se obtuvo a partir de 1-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67-1,85 (3H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,24-3,31 (2H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 3,74-3,96 (3H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,3 Hz).

20 **Ejemplo 292**

El compuesto del Ejemplo 292 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 284.

#### Ejemplo 293

25

2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 5-bromo-1-isobutil-1H-indol

30 A una mezcla de 5-bromo-1H-indol (1 g) en DMF (seco) (10 mL) se añadió NaH (60 %, 0,612 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. Se añadió 1-yodo-2-metilpropano (0,587 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadió otro 1-yodo-2-metilpropano (0,587 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para

35 proporcionar el compuesto del título (554 mg) como un aceite incoloro.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,91 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,04-2,27 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,16-7,22 (1H, m), 7,24-7,25 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,5 Hz).

B) 3-(1-isobutil-1H-indol-5-il)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

40 EM (IES+), encontrado: 266,2.

C) 2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,16 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,41-3,50 (2H, m), 3,99 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,61-4,71 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,67-6,74 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,38 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59-7,64 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,74 (1H dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

#### Ejemplo 294

50 2,2-dióxido de 9-(1-butil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (49,7 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(1-butil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85-0,92 (3H, m), 1,17-1,31 (2H, m), 1,67-1,84 (5H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 3,25-3,30 (2H, m), 3,43-3,59 (2H, m), 3,77-3,91 (3H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,36 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,30-7,41 (3H, m).

#### Ejemplo 295

60

2,2-dióxido de 9-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-indol-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de carbonato de cesio (435 mg) y 2,2-dióxido de 9-(1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (200 mg) en DMSO (5 mL) se añadió 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (136 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla

65

soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con MeOH en EtOAc), se concentró y se disolvió en THF (seco) (25 mL) y MeOH (25 mL). A continuación, se añadió óxido de platino (IV) (46 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante la noche.

5 Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1º: gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc, 2º: gel de sílice, eluida con EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (5,7 mg) como un sólido blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,75-2,23 (4H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,24-3,35 (2H, m), 3,36-3,58 (2H, m), 3,88-4,03 (3H, m), 4,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,36 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,87-7,14 (5H, m), 7,23 (1H, s), 7,35-7,40 (1H, m).

### 15 Ejemplo 296

2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (5,3 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,62-1,87 (3H, m), 1,93-2,20 (2H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,42-3,58 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,26-7,34 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz).

### 25 Ejemplo 297

2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaborinin-2(3H)-il)fenil)piridin-2-amina

30 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (57,7 mg) a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (432 mg), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaborinina (1016 mg) y carbonato de sodio decahidratado (1429 mg) en DME (10 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 3 h y a 70 °C durante la noche. Se añadió carbón activo y el sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de NH-gel de sílice/celita (eluido con EtOAc). Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (397 mg) como un sólido marrón.

EM (IES+), encontrado: 337,2.

B) ácido 4-(2-aminopiridin-3-il)fenilborónico

40 Se añadió HCl ac. 6 N (1,1 mL) a una mezcla de 3-(4-(1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaborinin-2(3H)-il)fenil)piridin-2-amina (396 mg) en THF (seco) (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió a la mezcla NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., EtOAc y NaOH ac. 2 N y la fase acuosa separada se acidificó mediante HCl ac. 6 N y a continuación se controló el pH a aprox. 8 mediante NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (52,4 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 215,1.

C) 3-(3'-metoxibifenil-4-il)piridin-2-amina

50 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,49 mg) a una suspensión de 1-yodo-3-metoxibenceno (68,8 mg), ácido 4-(2-aminopiridin-3-il)fenilborónico (52,4 mg) y carbonato de sodio decahidratado (210 mg) en DME (5 mL), agua (1 mL) y THF (seco) (5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante la noche. Se añadió gel de sílice y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (49,1 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 277,1.

D) 2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

55 A una suspensión de NaH (60 %, 35,5 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,056 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de 3-(3'-metoxibifenil-4-il)piridin-2-amina (49 mg) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió rápidamente con agua. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (18 mg) como un sólido blanco.

60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,56 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,58-4,76 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 7,7, 2,1 Hz), 7,21-7,31 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,56-7,65 (2H, m), 7,65-7,76 (3H, m), 7,76-7,86 (1H, m).

65

### Ejemplo 298

El compuesto del Ejemplo 298 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

### Ejemplo 299

2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

Se añadió 1-ciclopropil-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona (1,330 g) a una mezcla de clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (1,65 g) y AcOH (10 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. Se retiró el AcOH al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (2,2059 g) como un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,60-0,93 (2H, m), 0,93-1,15 (2H, m), 1,68-1,88 (1H, m), 6,22 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,63 (2H, d, J = 9,1 Hz).

B) 3-(4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

EM (IES+), encontrado: 345,1.

C) 2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,79-0,95 (2H, m), 0,95-1,11 (2H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 3,43-3,58 (2H, m), 4,59-4,76 (2H, m), 6,66 (1H, s), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,60-7,78 (5H, m), 7,83 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

### Ejemplo 300

El compuesto del Ejemplo 300 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 299.

### Ejemplo 301

2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (60,3 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,73-0,93 (2H, m), 0,93-1,07 (2H, m), 1,68-1,91 (4H, m), 1,99-2,14 (1H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,44-3,60 (2H, m), 3,76-4,01 (3H, m), 6,62 (1H, s), 7,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,7 Hz).

### Ejemplo 302

2,2-dióxido de 9-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (176 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,73-1,85 (3H, m), 1,94-2,15 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,42-3,62 (2H, m), 3,73-3,99 (3H, m), 6,76 (1H, s), 7,35-7,46 (2H, m), 7,46-7,56 (2H, m).

### Ejemplo 303

2,2-dióxido de 9-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (6,50 mg) se obtuvo a partir de 9-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,67-1,91 (6H, m), 1,96-2,20 (2H, m), 2,57-2,80 (4H, m), 2,80-2,96 (1H, m), 3,11-3,29 (2H, m), 3,29-3,49 (2H, m), 3,74-3,90 (2H, m), 4,03-4,25 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 9,4, 3,8 Hz), 6,56-6,75 (2H, m), 6,86-7,02 (1H, m).

### Ejemplo 304

[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](fenil)metanona

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (11,3 mg) se obtuvo a partir de [4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](fenil)metanona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,71-1,84 (3H, m), 1,95-2,13 (1H, m), 3,32-3,35 (2H, m), 3,42-3,59 (2H, m), 3,76-3,96 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51-7,61 (2H, m), 7,64-7,80 (5H, m).

### Ejemplo 305

2,2-dióxido de 9-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (1,40 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,73-1,96 (2H, m), 1,97-2,22 (2H, m), 2,87-3,00 (1H, m), 3,14-3,33 (2H, m), 3,33-3,51 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 9,4, 7,5 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 9,4, 3,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz).

### Ejemplo 306

[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](3-metoxifenil)metanona

A) (4-bromofenil)(3-metoxifenil)metanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 136, etapa A.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,86 (3H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,28-7,84 (7H, m).

B) [4-(2-aminopiridin-3-il)fenil](3-metoxifenil)metanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.  
EM (IES+), encontrado: 305,1.

C) [4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](3-metoxifenil)metanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,54 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,60-4,74 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,22-7,36 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,64-7,90 (6H, m).

### Ejemplo 307

2,2-dióxido de 9-[4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-[4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (482 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg) y 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno (770 mg).  
EM (IES+), encontrado: 345,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,43 (3H, d, J = 1,5 Hz), 3,41-3,52 (2H, m), 4,55-4,71 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,08-7,20 (3H, m), 7,53-7,83 (5H, m).

### Ejemplo 308

2,2-dióxido de 9-[4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (187 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,86 (3H, m), 1,91-2,09 (1H, m), 2,41 (3H, d, J = 1,5 Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 3,39-3,55 (2H, m, J = 6,4, 6,4, 6,4 Hz), 3,69-3,92 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,98-7,16 (3H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz).

### Ejemplo 309

2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-[4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (456 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg) y 2-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (770 mg).  
EM (IES+), encontrado: 345,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,30 (3H, s), 3,40-3,50 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,92-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,47-7,66 (5H, m), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

**Ejemplo 310**

2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (173 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,65-1,84 (3H, m), 1,92-2,10 (1H, m), 2,28 (3H, s), 3,23-3,29 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 6,84-6,96 (2H, m, J = 8,7 Hz), 7,11-7,29 (3H, m), 7,42-7,51 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz).

10

**Ejemplo 311**

2,2-dióxido de 9-[4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 15 A) 3-[4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]piridin-2-amina  
Se añadió fosfato de tripotasio (3,42 g) a una mezcla de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (1,00 g) y 1-bromo-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (1,57 g) en DMSO (15 mL). La mezcla se agitó a 140 °C en nitrógeno durante 7 h. Se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y se retiraron los volátiles al vacío. La mezcla soportada sobre gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) y se concentró para proporcionar 3-[4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]piridin-2-amina (1,52 g) como un aceite naranja.

20

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,60 (2H, s), 6,66 (1H, dd, J = 7,2, 4,9 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 9,0, 3,0 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,44-7,54 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).

25

- B) 2,2-dióxido de 9-[4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,41-3,51 (2H, m), 4,59-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,56-7,69 (3H, m), 7,78 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,0 Hz).

30

**Ejemplo 312**

El compuesto del Ejemplo 312 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 136.

**Ejemplo 313**

2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 40 A) 3-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-6-iloxi)fenil]piridin-2-amina  
De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (295 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg) y 6-bromo-2,3-dihidrobenzofurano (641 mg). EM (IES+), encontrado: 305,0.  
B) 2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

45

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,16 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,40-3,50 (2H, m, J = 6,4 Hz), 4,51-4,71 (4H, m), 6,47-6,55 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,3 Hz).

**Ejemplo 314**

- 50 El compuesto del Ejemplo 314 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 313.

**Ejemplo 315**

El compuesto del Ejemplo 315 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 310.

55

**Ejemplo 316**

El compuesto del Ejemplo 316 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 313.

**Ejemplo 317**

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- 60 A) 3-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-5-metilpiridin-2-amina  
De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (361 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenol (500 mg) y 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (614 mg).

65

EM (IES+), encontrado: 325,1.

- B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,14 (3H, s), 3,39-3,44 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,56-4,62 (2H, m), 6,58 (1H, dt, J = 8,7, 3,2 Hz), 6,97-7,04 (3H, m), 7,24 (1H, dd, J = 11,2, 8,9 Hz), 7,49-7,56 (3H, m), 7,63 (1H, s).

### Ejemplo 318

El compuesto del Ejemplo 318 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 310.

### Ejemplo 319

El compuesto del Ejemplo 319 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 313.

### Ejemplo 320

El compuesto del Ejemplo 320 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 310.

### Ejemplo 321

2,2-dióxido de 9-[4-(1-fenilciclobutil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) Trifluorometanosulfonato de 4-[1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]fenilo  
Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,350 mL) a una solución de 4,4'-(ciclobutano-1,1-diil)difenol (500 mg) y piridina (0,505 mL) en MeCN (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-[1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]fenilo (160 mg) como un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,89-2,03 (2H, m), 2,59-2,78 (4H, m), 4,56-4,61 (1H, m), 6,72-6,80 (2H, m), 7,11-7,19 (4H, m), 7,29-7,36 (2H, m).

- B) 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(1-fenilciclobutil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano Se añadió Pd-C (40,0 mg) a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-[1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]fenilo (160 mg) en MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante 2 h. El sólido insoluble se retiró mediante filtración a través de un lecho de gel de sílice/celita (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (5 mL) y TEA (0,119 mL) y se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,054 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Se añadieron cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,054 mL) y TEA (0,119 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca (tubo de cloruro de calcio anhidro) durante 1 día. Se añadió MeOH (1 mL) y se retiraron los volátiles al vacío para proporcionar un residuo naranja. Este material (153 mg) se disolvió en DMF (seco) (5 mL) y se añadió acetato de potasio (126 mg), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (164 mg) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15,7 mg).

La mezcla se agitó a 90 °C en nitrógeno durante 6 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (26,7 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (12H, s), 1,87-2,04 (2H, m), 2,75 (4H, t, J = 7,6 Hz), 7,07-7,16 (1H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,26-7,37 (5H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz).

- C) 2,2-dióxido de 9-[4-(1-fenilciclobutil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 31 y Ejemplo 98.  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,62-2,19 (6H, m), 2,67-2,79 (4H, m), 3,21-3,33 (2H, m), 3,35-3,49 (2H, m), 3,77-3,97 (3H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,13 (1H, s), 7,21-7,25 (2H, m), 7,27-7,32 (4H, m).

### Ejemplo 322

El compuesto del Ejemplo 322 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 31 y Ejemplo 98.

### Ejemplo 323

2,2-dióxido de 9-[4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

- A) 3-(4-(4-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina  
De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (347 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (400 mg) y 1-bromo-4-(1,1-difluoroetil)benceno (570 mg).

EM (IES+), encontrado: 327,1.

- B) 2,2-dióxido de 9-[4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,97 (3H, t, J = 18,9 Hz), 3,40-3,54 (2H, m), 4,60-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,04-7,18 (4H, m), 7,53-7,67 (5H, m), 7,78 (1H, dd, J = 6,4, 1,5 Hz).

### 5 Ejemplo 324

2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilbencil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(4-metilbencil)fenil)piridin-2-amina

10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

EM (IES+), encontrado: 275,1.

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilbencil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

15 EM (IES+), encontrado: 365,1.

C) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilbencil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (18,4 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilbencil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,61-1,80 (3H, m), 1,86-2,08 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,22-3,29 (2H, m), 3,37-3,54 (2H, m), 3,64-3,91 (5H, m), 6,91-7,20 (8H, m).

### Ejemplo 325

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25

A) Trifluorometanosulfonato de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,99 mL) a una solución de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenol (1,68 g) y piridina (1,277 mL) en MeCN (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió rápidamente con HCl ac. 0,1 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc.

30 La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de un lecho de sílice/celita (eluido con EtOAc) y se concentró al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo (2,65 g) como un aceite amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68 (6H, s), 7,11-7,25 (5H, m), 7,26-7,34 (4H, m).

B) 3-(4-(2-fenilpropan-2-il)fenil)piridin-2-amina

35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

EM (IES+), encontrado: 289,1.

C) 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,67 (6H, s), 3,37-3,52 (2H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,07-7,35 (7H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,71-7,83 (1H, m).

### Ejemplo 326

2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

45

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (214 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64 (6H, s), 1,66-1,75 (3H, m), 1,87-2,08 (1H, m), 3,22-3,28 (2H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,75-3,87 (2H, m), 7,03-7,20 (5H, m), 7,20-7,33 (4H, m).

### Ejemplo 328

2,2-dióxido de 9-[4-(pentafluorosulfanil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

55

A) 3-[4-(pentafluorosulfanil)fenil]piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

EM (IES+), encontrado: 297,0.

60 B) 2,2-dióxido de 9-[4-(pentafluorosulfanil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,44-3,52 (2H, m), 4,62-4,70 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,69-7,77 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,7 Hz).

C) 2,2-dióxido de 9-[4-(pentafluorosulfanil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

65 De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (2,7 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(pentafluorosulfanil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,72-1,84 (3H, m), 1,96-2,11 (1H, m), 3,41-3,58 (4H, m), 3,79-3,86 (2H, m), 3,89-3,98 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,7 Hz).

#### Ejemplo 329

5

El compuesto del Ejemplo 329 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 325.

#### Ejemplo 330

10 2,2-dióxido de 9-[4-[1-metil-1-(4-metilfenil)etil]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (63,5 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-[1-metil-1-(4-metilfenil)etil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,61 (6H, s), 1,65-1,78 (3H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,22-3,29 (2H, m), 3,39-3,52 (2H, m, J = 4,1 Hz), 3,70 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,75-3,88 (2H, m), 7,03-7,16 (8H, m).

#### Ejemplo 331

20 2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.  
EM (IES+), encontrado: 235,1.

25 B) 2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,00 (3H, t, J = 18,8 Hz), 3,41-3,51 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 6,73 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,56-7,69 (5H, m), 7,81 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

#### Ejemplo 332

El compuesto del Ejemplo 332 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 186.

#### Ejemplos 333-337

35

Los compuestos de los Ejemplos 333-337 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 67.

#### Ejemplo 338

40 2,2-dióxido de (9S)-8-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (129 mg), carbonato de potasio (100 mg) y yodometano (0,022 mL) en DMF (4 mL) se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla de reacción, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con EtOAc en hexano y a continuación 20 % de MeOH en EtOAc) y a continuación CLAR preparativa (C18, MeCN en H<sub>2</sub>O con 0,1 % de TFA). Las fracciones combinadas recogidas se concentraron al vacío. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> y NaCl a la solución acuosa resultante y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó de EtOAc-IPE para proporcionar el compuesto del título (18 mg) como un sólido blanco.

50

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,11 (3H, s), 2,55-2,67 (1H, m), 2,90-3,01 (1H, m), 3,13-3,29 (2H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,55-3,69 (1H, m), 3,79-3,90 (2H, m), 3,96 (1H, s), 6,90-6,99 (2H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,11-7,21 (1H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,35-7,46 (2H, m).

#### Ejemplo 339

El compuesto del Ejemplo 339 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 338.

#### Ejemplo 340

60

2,2-dióxido de (9S)-8-acetil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (129 mg), trietilamina (0,100 mL) y cloruro de acetilo (0,026 mL) en THF (4 mL) se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se filtró el precipitado. El sólido recogido se purificó mediante recristalización de MeOH-EtOAc y a continuación CLAR preparativa (C18, MeCN en H<sub>2</sub>O con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM). Las

65



fracciones combinadas recogidas se concentraron al vacío. El sólido resultante se recrystalizó de EtOAc-IPE para proporcionar el compuesto del título (60 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,07-2,14 (3H, m), 3,34-3,69 (5H, m), 3,80-3,96 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,96-7,08 (4H, m), 7,12-7,21 (1H, m), 7,30-7,47 (4H, m).

#### Ejemplo 341

El compuesto del Ejemplo 341 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 340.

#### Ejemplo 342

El compuesto del Ejemplo 342 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

#### Ejemplo 343

El compuesto del Ejemplo 343 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14 y Ejemplo 98.

#### Ejemplo 344

El compuesto del Ejemplo 344 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

#### Ejemplo 345

El compuesto del Ejemplo 345 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

#### Ejemplo 346

Clorhidrato de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-9-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (1,13 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,59 mL) en THF (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,45 g) como un sólido amorfo incoloro.

EM (IES+), encontrado: 460,2.

B) 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-9-metil-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (0,71 g), yodometano (0,115 mL) y NaH (60 %, 93 mg) en DMF (16 mL) se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano). El material obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (150 mg) como un sólido blanco.

EM (IES+), encontrado: 474,2.

C) Clorhidrato de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-9-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina  
Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-9-metil-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (150 mg) y HCl 4 N/EtOAc (5 mL) en EtOAc (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de retirar el disolvente, el residuo se recrystalizó de MeOH para proporcionar el compuesto del título (65 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,99 (3H, s), 2,92-3,21 (1H, m), 3,28-4,25 (7H, m), 7,31-7,85 (8H, m), 10,77 (2H, brs).

#### Ejemplo 347

El compuesto del Ejemplo 347 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

#### Ejemplo 348

Clorhidrato de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)(9-<sup>2</sup>H)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)(9-<sup>2</sup>H)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de NaH (60 %, 35 mg) y 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en DMF (3 mL) se agitó de 0 °C durante 0,5 h. Se añadió D<sub>2</sub>O (3,0 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (95 mg) como un polvo amorfo incoloro.

EM (IES+), encontrado: 461,2.

B) Clorhidrato de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il) (9-<sup>2</sup>H)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (95 mg) y HCl 4 N/EtOAc (1 mL) en EtOAc (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de retirar el disolvente, el residuo se recrystalizó de EtOAc-EtOH para proporcionar el compuesto del título (61 mg) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,31-3,52 (4H, m), 3,64-4,04 (4H, m), 7,31-7,81 (8H, m), 9,20-10,64 (2H, m).

### Ejemplo 349

2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-propoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 3-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (7,18 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,957 g), ácido 4-(benciloxi)-3-fluorofenilborónico (10 g) y 3-bromopiridin-2-amina (5,86 g) en DME (120 mL) y agua (24 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluida con EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (9,97 g) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 295,1.

B) 4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorofenol

Una mezcla de 3-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)piridin-2-amina (8,5 g) y óxido de platino (IV) (400 mg) en EtOH (200 mL) se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante el fin de semana. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3,20 g) como un sólido amarillo pálido.

EM (IES+), encontrado: 205,0.

C) 3-(3-fluoro-4-propoxifenil)piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 67, el compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorofenol y 1-yodopropano.

EM (IES+), encontrado: 261,1.

D) 2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-propoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(3-fluoro-4-propoxifenil)piridin-2-amina.

### Ejemplo 350

El compuesto del Ejemplo 350 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

### Ejemplo 351

El compuesto del Ejemplo 351 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 349.

### Ejemplo 352

El compuesto del Ejemplo 352 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

### Ejemplo 353

El compuesto del Ejemplo 353 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 349.

### Ejemplo 354

El compuesto del Ejemplo 354 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

### Ejemplo 355

El compuesto del Ejemplo 355 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 67.

### Ejemplo 356

El compuesto del Ejemplo 356 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

#### Ejemplo 357

5 El compuesto del Ejemplo 357 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 203.

#### Ejemplo 358

10 El compuesto del Ejemplo 358 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

#### Ejemplo 359

El compuesto del Ejemplo 359 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 214.

#### 15 Ejemplo 360

2,2 dióxido de 9-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

20 A 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (26 mg) se añadió una solución de ácido 2,4-diclorofenilborónico (38 mg) en etanol (0,5 mL), tolueno (0,5 mL), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg) y carbonato de cesio (98 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. A la solución de reacción se añadieron solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1 mL) y acetato de etilo (3 mL) y se agitó la mezcla. La capa orgánica se pasó a través de un filtro de separación de fases y el disolvente se evaporó de la solución separada mediante un aparato de soplado de aire. El residuo se purificó mediante CLAR (C18, fase móvil: acetonitrilo/solución acuosa de acetato de amonio 10 mM) para proporcionar el compuesto del título (20,7 mg).

EM (IES+): [M+H]<sup>+</sup> 329.

#### Ejemplos 361-398, 400-403, 405-412, 414-432

30 Los compuestos de los Ejemplos 361-398, 400-403, 405-412, 414-432 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 360.

#### Ejemplo 433

35 2,2-dióxido de 9-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

40 A 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (28 mg) se añadieron una solución de ácido 2-clorofenilborónico (47 mg) en acetonitrilo (1 mL), piridina (0,2 mL), carbonato de cesio (32 mg) y acetato de cobre (II) (36 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

45 A la solución de reacción se añadieron solución acuosa de cloruro de amonio (1 mL) y acetato de etilo (3 mL) y se agitó la mezcla. La capa orgánica se pasó a través de un filtro de separación de fases y el disolvente se evaporó de la solución separada mediante un aparato de soplado de aire. El residuo se purificó mediante CLAR (C18, fase móvil: acetonitrilo/solución acuosa de acetato de amonio 10 mM) para proporcionar el compuesto del título (4,1 mg).

EM (IES+): [M+H]<sup>+</sup> 391.

#### Ejemplos 434-456

50 Los compuestos de los Ejemplos 434-456 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 433.

#### Ejemplo 457

55 2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

60 Una mezcla de ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (933 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y TM 4 Å en polvo (4 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió gel de sílice NH a la mezcla, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluida con MeOH en EtOAc) y a continuación se recristalizó de EtOAc-THF/PE para proporcionar 2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (290,6 mg) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,64-1,85 (3H, m), 1,88-2,10 (1H, m, J = 6,0 Hz), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,71-3,91 (3H, m), 6,94-7,10 (3H, m), 7,18-7,34 (3H, m), 7,44 (1H, t, J = 9,1 Hz). pf 154-156 °C.

65 Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SClF: C, 55,81; H, 4,44; N, 6,85. Encontrado: C, 55,83; H, 4,43; N, 6,68.

**Ejemplos 458-460**

Los compuestos de los Ejemplos 458-460 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 433.

5

**Ejemplo 461**

2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

10 Un racemato (67,7 mg) de 2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % metanol) para proporcionar el compuesto del título (30,4 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,74-1,92 (1H, m), 1,93-2,11 (3H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,70-3,97 (5H, m), 5,03 (1H, t, J = 3,4 Hz), 7,04 (2H, ddd, J = 17,3, 8,9, 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (2H, dd, J = 8,9, 4,0 Hz). El pico de 2H estaba oculto detrás del agua. pf 153-154 °C.

**Ejemplo 462**

2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

25 Un racemato (67,7 mg) de 2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó mediante CLAR (columna: CHIRALPAK AD (LF001), DI 50 mm × 500 mmL, fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil: 100 % metanol) para proporcionar el compuesto del título (30,5 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización de THF y diisopropil éter proporcionó un sólido blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,75-1,90 (1H, m), 1,94-2,08 (3H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 3,73-3,91 (5H, m), 4,95-5,07 (1H, m), 7,04 (2H, ddd, J = 17,3, 8,9, 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (2H, dd, J = 8,9, 4,0 Hz). El pico de 2H estaba oculto detrás del agua. pf 154-155 °C.

35 Los compuestos de los Ejemplos 59-283, 285-326, 328-398, 400-403, 405-412 y 414-462 se presentan en las Tablas siguientes. En las Tablas, EM significa Encontrado.

En las fórmulas estructurales de las Tablas, puede estar omitida la indicación de átomo de hidrógeno unido a átomo de nitrógeno.

[Tabla 8]

Ej. N.º	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	EM
59	2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			357,1
60	2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			361,3
61	2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metiletil)fenoxi]metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
62	2,2-dióxido de (9R)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			357,3
63	2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			357,3
64	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,3
65	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,3
66	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopentiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,1
67	2,2-dióxido de 9-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			347,1
68	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropiridazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			360,1

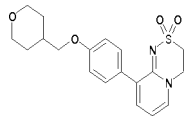
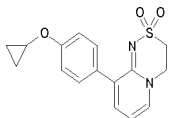
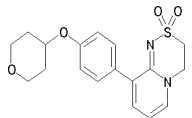
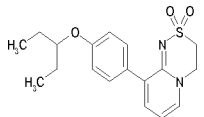
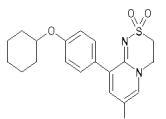
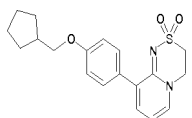
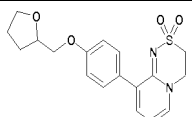
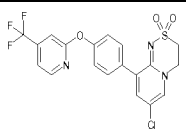
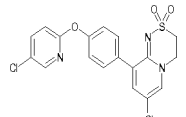
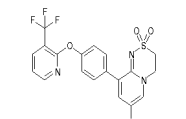
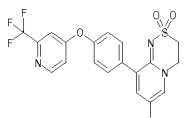
69	2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		375,1
70	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		317,0

Tabla 9

71	2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		361,2
72	2,2-dióxido de 9-[4-(1-etilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		347,1
73	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		393,1
74	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopentilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,1
75	2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		361,1
76	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		456,0
77	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[5-cloropiridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		422,1
78	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		456,0
79	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		456,1

ES 2 793 723 T3

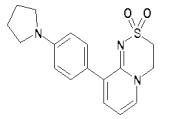
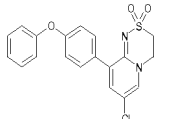
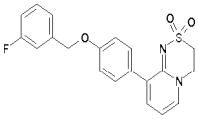
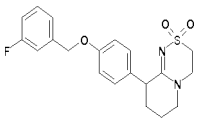
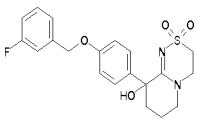
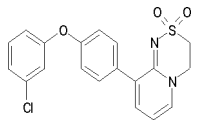
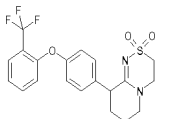
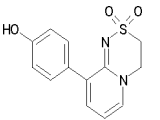
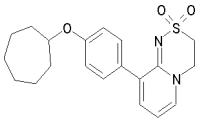
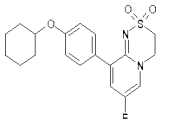
80	2,2-dióxido de 9-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			330,1
81	2,2 dióxido de 7-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,0
82	2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,2

Tabla 10

83	2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,2
84	2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol			405,2
85	2,2-dióxido de 9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,1
86	2,2-dióxido de 9-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1
87	4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol			277,0
88	2,2-dióxido de 9-[4-(cicloheptiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			373,1
89	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			377,2

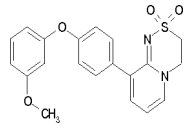
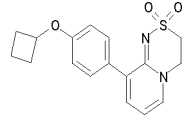
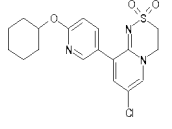
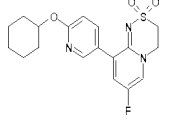
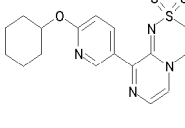
90	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			383,1
91	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclobutiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			331,1
92	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[6-(ciclohexiloxi)piridin3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			394,1
93	2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			378,2
94	2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			361,2



Tabla 11

95	2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		375,2
96	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,0
97	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,0
98	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		387,2
99	2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,2
100	2,2-dióxido de 9-(2'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,1
101	2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		351,1
102	2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		355,2
103	2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		355,1
104	2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		355,1

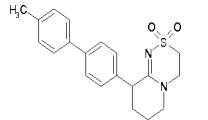
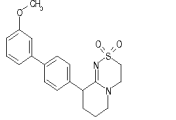
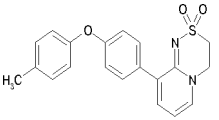
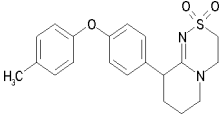
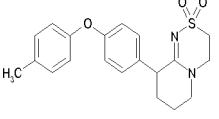
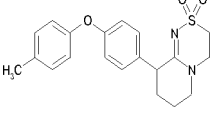
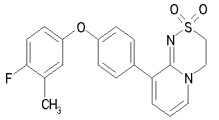
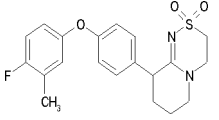
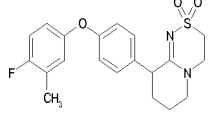
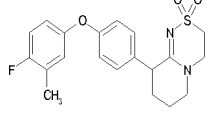
105	2,2-dióxido de 9-(4'-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		355,1
106	2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,1

Tabla 12

107	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		367,1
108	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,1
109	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,1
110	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,1
111	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,1
112	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1
113	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1
114	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1

ES 2 793 723 T3

115	2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		367,1
116	2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,1
117	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		367,1
118	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,1

Tabla 13

119	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,1
120	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,1
121	2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		435,1
122	2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		439,1
123	2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		439,1
124	2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		439,1

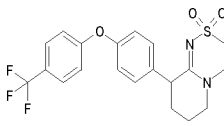
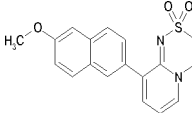
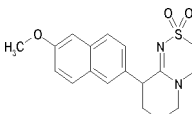
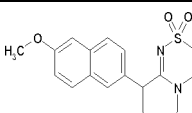
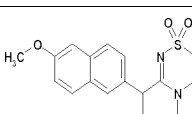
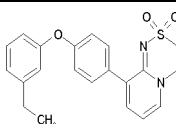
125	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1
126	2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,0
127	2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,1
128	2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,1
129	2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,1
130	2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			381,1

Tabla 14

131	2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,2
132	2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,1
133	2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,1
134	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		381,1
135	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,1
136	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		401,1
137	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		405,1
138	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		405,1
139	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		405,1
140	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-fluoro-3-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		423,1

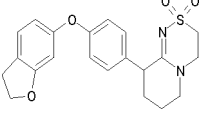
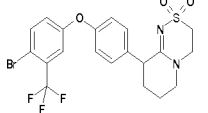
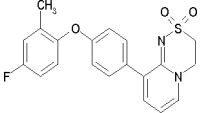
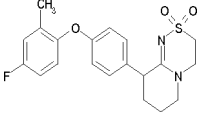
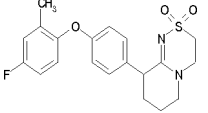
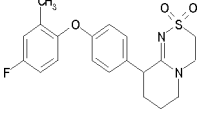
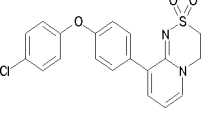
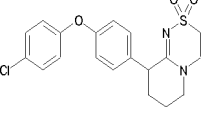
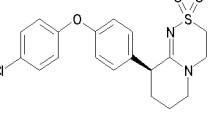
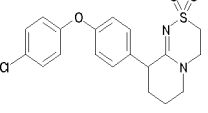
141	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		399,1
142	2,2-dióxido de 9-[4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		503,0 505,0

Tabla 15

143	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,1
144	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1
145	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1
146	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1
147	2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		387,1
148	2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,1
149	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,0
150	2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,0

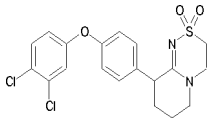
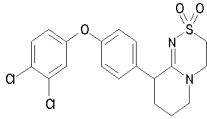
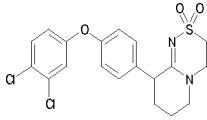
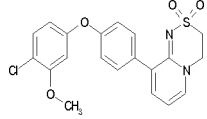
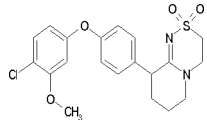
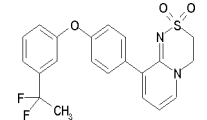
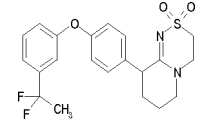
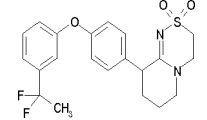
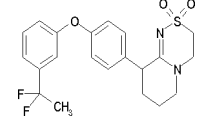
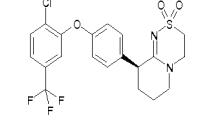
151	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		426,1
152	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		425,0 427,0
153	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		425,0 427,0
154	2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		417,0

Tabla 16

155	2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,1
156	2,2-dióxido de 9-[4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		417,1
157	2,2-dióxido de 9-[4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,1
158	2,2-dióxido de 9-[4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,3
159	2,2-dióxido de 9-[4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,3
160	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		459,1

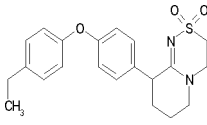
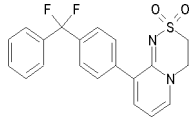
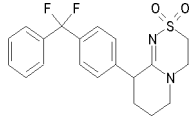
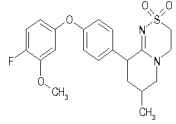
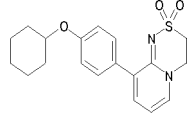
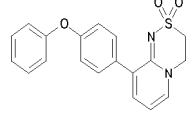
161	2,2-dióxido de 9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
162	2,2-dióxido de 9-[4-[difluoro(fenil)metil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,1
163	2,2-dióxido de 9-[4-[difluoro(fenil)metil]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,1
164	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			419,1
165	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1
166	2,2 dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,1



Tabla 17

167	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,1
168	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
169	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			374,1
170	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
171	2,2-dióxido de 9-[4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,1
172	2,2-dióxido de 9-[4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,3
173	2,2-dióxido de 9-[4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,3
174	2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			329,1
175	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
176	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,0

177	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		332,9
178	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		348,9

Tabla 18

179	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		349,0
180	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		374,1
181	2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		333,1
182	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,1
183	2-cloro-4-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzocitrilo		416,1
184	2-cloro-4-[4-(9-hidroxi-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzocitrilo		432,1
185	2,2 dióxido de 9-(4-fenilciclohexil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		343,1
186	2,2-dióxido de 9-[[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		347,1

187	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,1
188	2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,1
189	2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohexil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,2
190	2,2-dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		323,1

Tabla 19

191	2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		354,1
192	2,2 dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		353,2
193	2,2-dióxido de 9-(4-terc-butilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		317,2
194	2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		355,1

195	2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		354,1
196	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,2
197	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		367,1
198	4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]fenol		369,1
199	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		371,0
200	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,1
201	2,2-dióxido de 9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,1
202	2,2-dióxido de (9R)-9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,1

Tabla 20

203	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,1
-----	--	--	-------



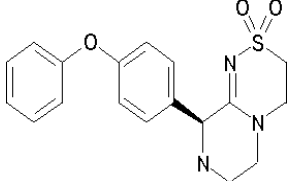
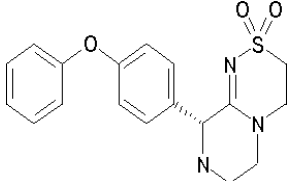
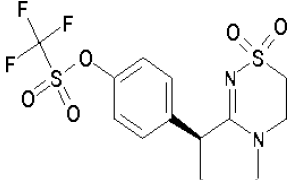
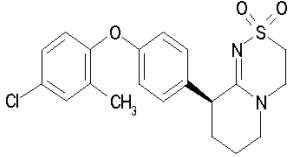
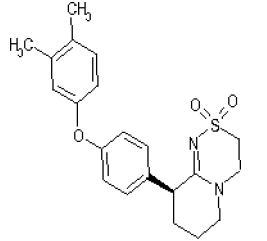
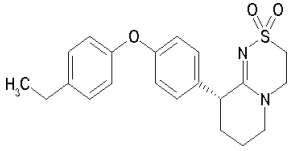
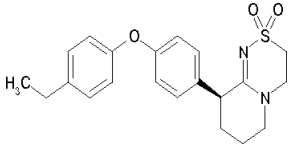
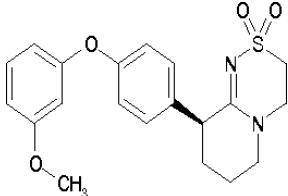
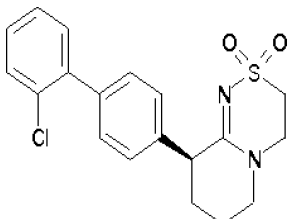
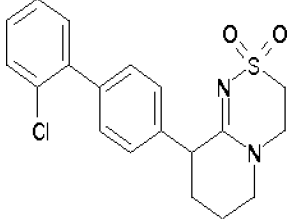
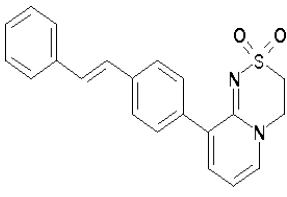
212	2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			358,1
213	2,2-dióxido de (9R)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			358,1
214	Trifluorometanosulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo			413,1

Tabla 21

215	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		405,1
216	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,1
217	2,2-dióxido de (9R)-9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,2
218	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		385,1
219	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		387,1
220	2,2-dióxido de (9S)-9-(2'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		375,1
221	2,2-dióxido de 9-(2'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		375,1
222	2,2-dióxido de 9-[4-[(E)-2-feniletetil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		363,1

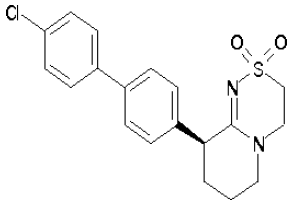
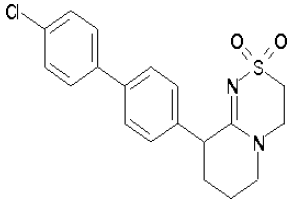
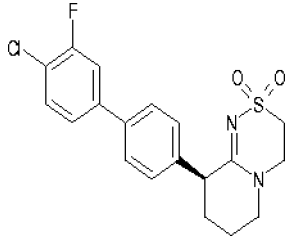
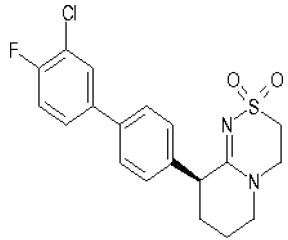
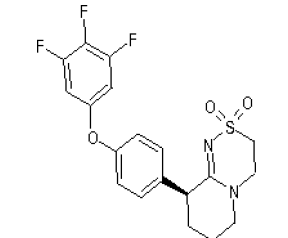
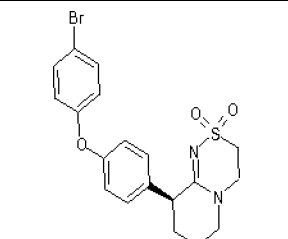
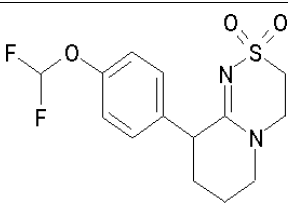
223	2,2-dióxido de (9S)-9-(4'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		375,1
224	2,2-dióxido de 9-(4'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		375,1
225	2,2-dióxido de (9S)-9-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		393,1
226	2,2-dióxido de (9S)-9-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		393,1

Tabla 22

227	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3,4,5-trifluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		411,1
228	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-bromofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		435,0 437,0
229	2,2-dióxido de 9-[4-(difluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		331,0



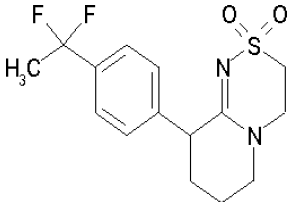
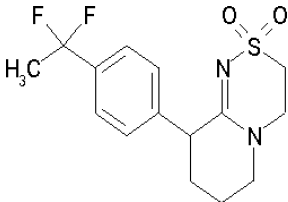
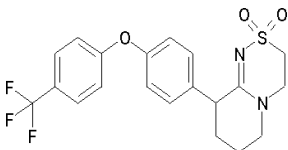
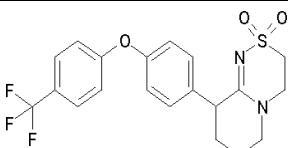
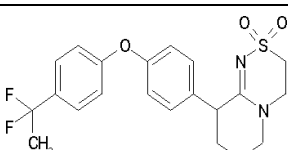
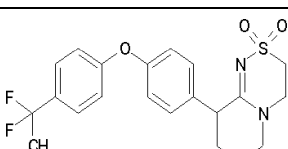
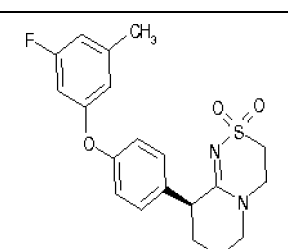
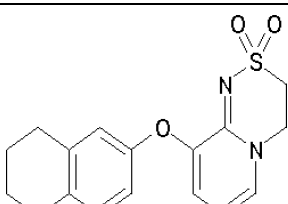
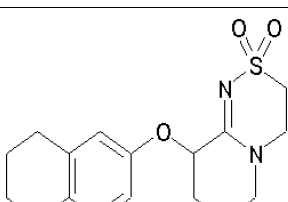
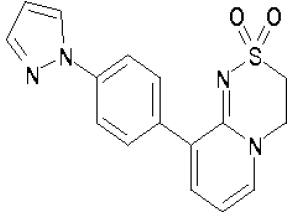
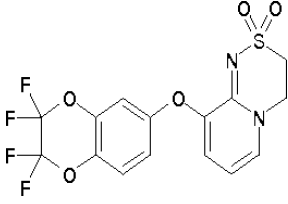
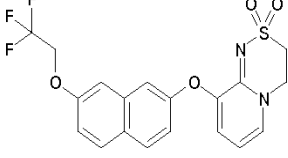
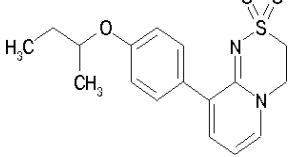
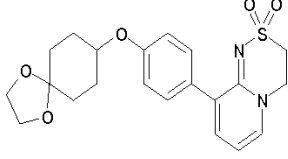
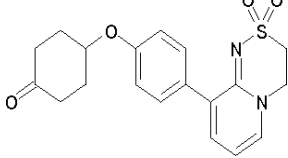
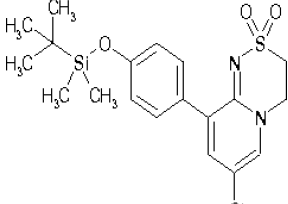
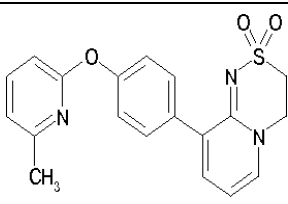
230	2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		329,1
231	2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		329,1
232	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		425,1
233	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		425,1
234	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,1
235	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,1
236	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1
237	2,2-dióxido de 9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		331,1
238	2,2-dióxido de 9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		335,1

Tabla 23

239	2,2-dióxido de 9-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		327,1
240	2,2-dióxido de 9-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		407,0
241	2,2-dióxido de 9-[[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)naftalen-2-il]oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		425,1
242	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		333,1
243	2,2-dióxido de 9-[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo)xi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		417,1
244	4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]ciclohexanona		373,1
245	2,2-dióxido de 9-(4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)fenil]-7-cloro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		425,1
246	2,2-dióxido de 9-[4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		368,1

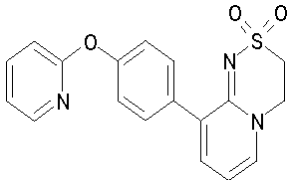
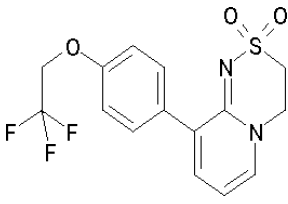
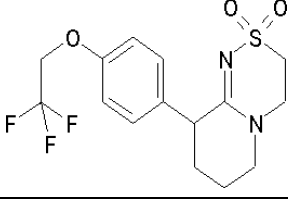
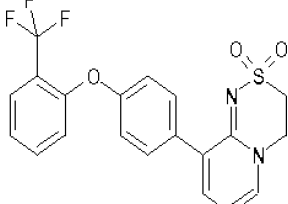
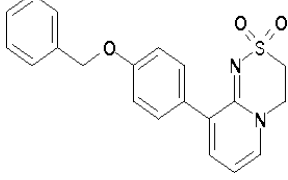
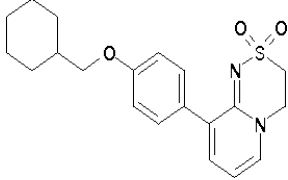
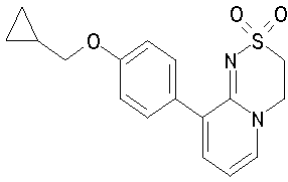
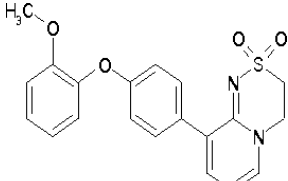
247	2,2-dióxido de 9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		388,0
248	2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		422,1
249	2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		402,0
250	2,2-dióxido de 9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		422,1

Tabla 24

251	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		395,1
252	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		395,1
253	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		409,2
254	2,2-dióxido de 9-(4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		422,1

255	2,2-dióxido de 9-(4-([4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		422,0
256	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-([6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		456,0
257	2,2-dióxido de 9-(4-([2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		422,1
258	2,2-dióxido de 9-(5-fenoxipiridin-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		354,1
259	2,2-dióxido de 9-(4-([5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		422,1
260	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-([5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		456,0
261	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		363,2
262	2,2-dióxido de 9-[4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		425,1

Tabla 25

263	2,2-dióxido de 9-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		354,1
264	2,2-dióxido de 9-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,1
265	2,2-dióxido de 9-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		363,1
266	2,2-dióxido de 9-[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,1
267	2,2-dióxido de 9-[4-(benciloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		367,1
268	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		373,1
269	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		331,1
270	2,2-dióxido de 9-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		383,1

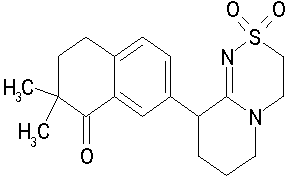
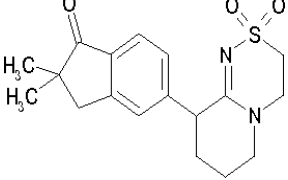
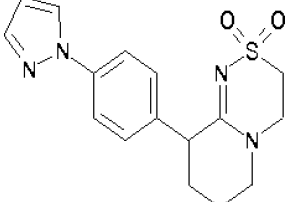
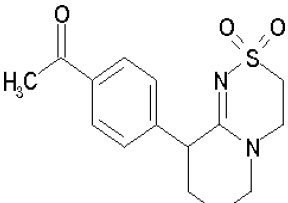
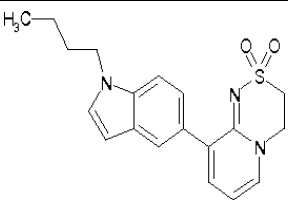
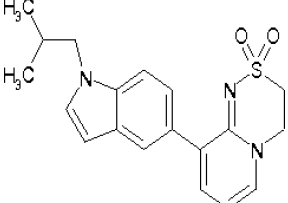
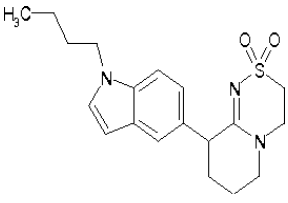
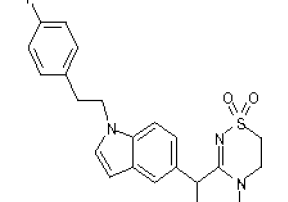
271	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohex-2-en-1-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		357,1
272	2,2-dióxido de 9-[(4-ciclopentilfenoxi)metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,0
273	2,2-dióxido de 9-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		345,0
274	2-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]ciclohexanona		373,2

Tabla 26

275	2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		360,2
276	2,2-dióxido de 9-[(3-clorobencil)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		325,1
277	2,2-dióxido de 9-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		431,2
278	2,2-dióxido de 7-metil-9-(3-fenoxiazetidín-1-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		347,2

279	2,2-dióxido de 9-(4-fenilpiperidin-1-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		345,2
280	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		421,1
281	2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		318,2
282	2,2-dióxido de 9-(6-fenilpiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		338,1
283	2,2-dióxido de 9-(4-{4-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		426,2
285	2,2-dióxido de 9-(1-etil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		332,2
286	7-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona		357,2
287	5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona		343,1

Tabla 27

288	7-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona		361,2
289	5-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona		347,2
290	2,2-dióxido de 9-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		331,1
291	1-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanonona		307,1
292	2,2-dióxido de 9-(1-butil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		356,2
293	2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		356,1
294	2,2-dióxido de 9-(1-butil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		360,1
295	2,2-dióxido de 9-[1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-indol-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		426,2



296	2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		360,2
297	2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		367,1
298	[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](fenil)metanona		365,1
299	2,2-dióxido de 9-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		435,1

Tabla 28

300	2,2-dióxido de 9-[4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		409,1
301	2,2-dióxido de 9-[4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido-[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		439,1
302	2,2-dióxido de 9-[4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		413,1

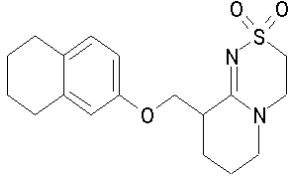
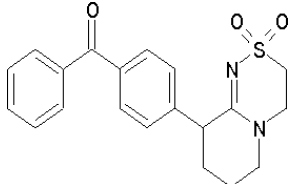
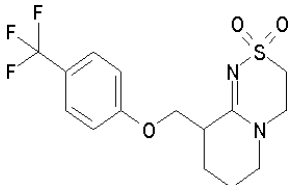
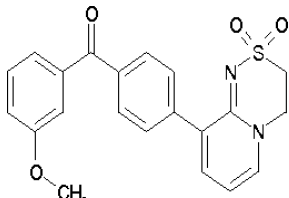
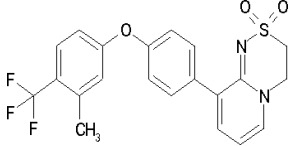
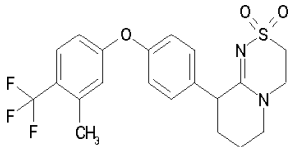
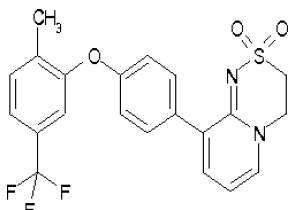
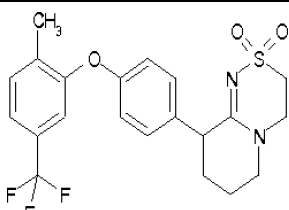
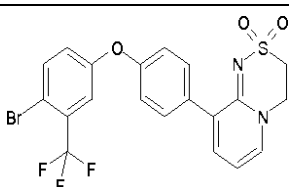
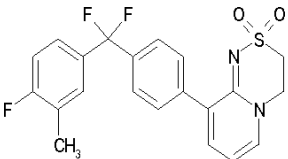
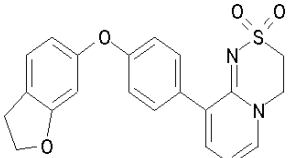
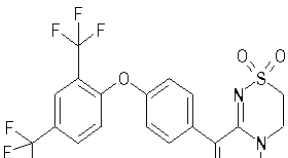
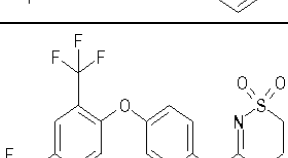
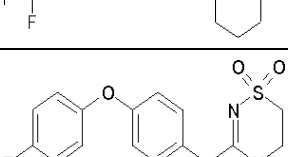
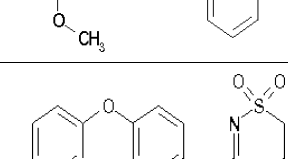
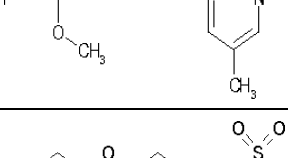
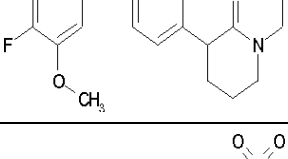
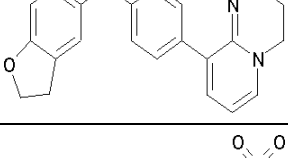
303	2,2-dióxido de 9-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		349,1
304	[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](fenil)metanona		369,1
305	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		363,1
306	[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](3-metoxifenil)metanona		395,1
307	2,2-dióxido de 9-[4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		435,1
308	2,2-dióxido de 9-[4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		439,1
309	2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		435,0
310	2,2-dióxido de 9-[4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		439,1
311	2,2-dióxido de 9-[4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		499,0 501,0

Tabla 29

312	2,2-dióxido de 9-[4-[difluoro(4-fluoro-3-metilfenil)metil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		419,1
313	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		395,1
314	2,2-dióxido de 9-[4-[2,4-bis(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		489,1
315	2,2-dióxido de 9-[4-[2,4-bis(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		493,1
316	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		401,1
317	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		415,1
318	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		405,1
319	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		395,1
320	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-iloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		399,1

321	2,2-dióxido de 9-[4-(1-fenilciclobutil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		395,1
322	2,2-dióxido de 9-(3-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		357,1
323	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		417,1

Tabla 30

324	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilbencil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		369,2
325	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		379,1
326	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		383,1
328	2,2-dióxido de 9-[4-(pentafluoro-lambda <sup>6</sup> -sulfanil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,0
329	2,2-dióxido de 9-[4-[1-metil-1-(4-metilfenil)etil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		393,2
330	2,2-dióxido de 9-[4-[1-metil-1-(4-metilfenil)etil]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		397,2

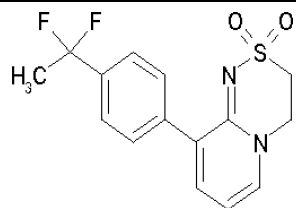
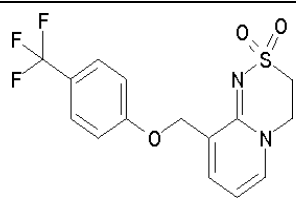
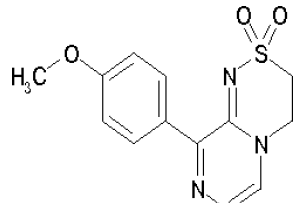
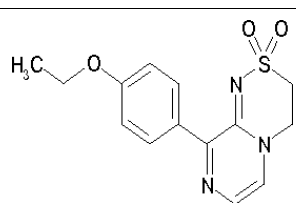
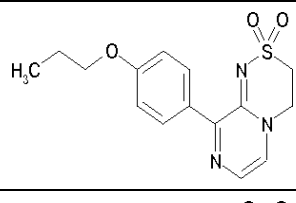
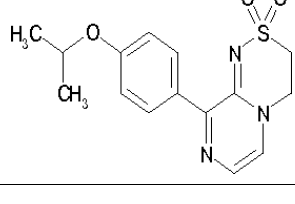
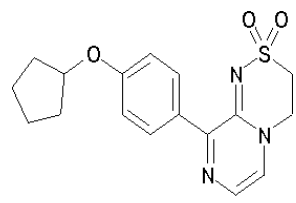
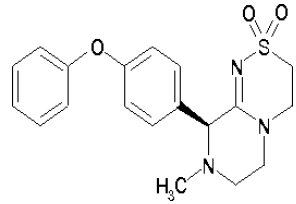
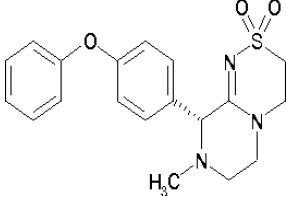
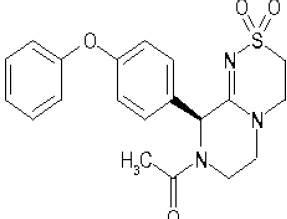
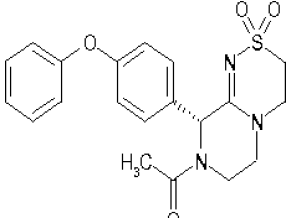
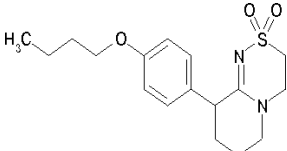
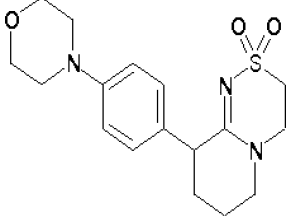
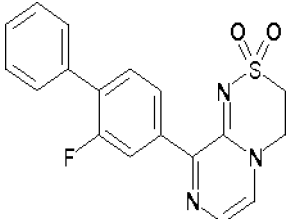
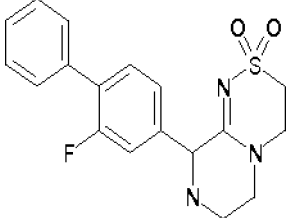
331	2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		325,1
332	2,2-dióxido de 9-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		359,1
333	2,2-dióxido de 9-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		292,1
334	2,2-dióxido de 9-(4-etoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		306,0
335	2,2-dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		320,1
336	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		320,1

Tabla 31

337	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopentiloxi)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		346,1
338	2,2-dióxido de (9S)-8-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		372,1

339	2,2-dióxido de (9R)-8-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		372,1
340	2,2-dióxido de (9S)-8-acetil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		400,1
341	2,2-dióxido de (9R)-8-acetil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		400,1
342	2,2-dióxido de 9-(4-butoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		337,1
343	2,2-dióxido de 9-(4-morfolin-4-ilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		350,1
344	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		356,1
345	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		360,1

346	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-9-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		HCl	374,1
347	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			375,1
348	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)(9-~2~H)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		HCl	361,1

Tabla 32

349	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-propoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			337,1
350	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-propoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,1
351	2,2-dióxido de 9-(4-butoxi-3-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			351,2
352	2,2-dióxido de 9-(4-butoxi-3-fluorofenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,1
353	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			440,1

354	2,2-dióxido de 9-(4-([4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)fenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		423,1
355	2,2-dióxido de 9-(4-butoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		334,1
356	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-([4-(trifluorometil)-piridin-2-il]oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		444,1
357	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		375,1
358	2,2-dióxido de 9-[4-(cicloheptiloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		377,2
359	Trifluorometanosulfonato de 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenilo		413,1
360	2,2 dióxido de 9-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		330,9



Tabla 33

361	2,2-dióxido de 9-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		338,1
362	2,2 dióxido de 9-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		279,1
363	2,2-dióxido de 9-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		312,9
364	2,2 dióxido de 9-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		295,0
365	2,2 dióxido de 9-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		279,1
366	2,2 dióxido de 9-(2-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		294,9
367	2,2 dióxido de 9-(2-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		279,1

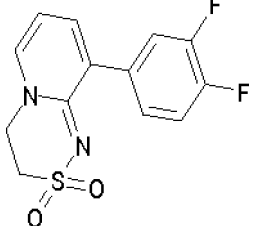
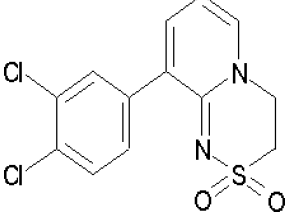
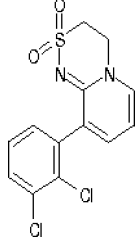
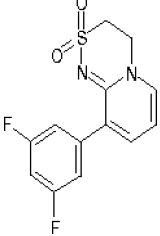
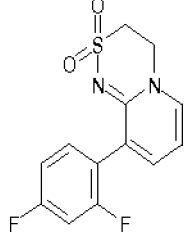
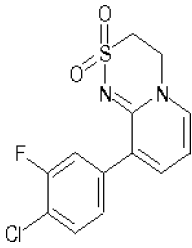
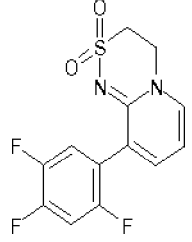
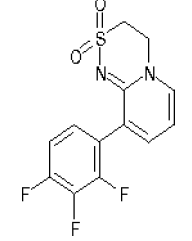
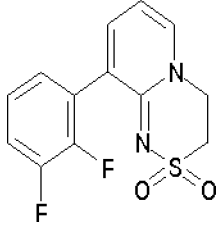
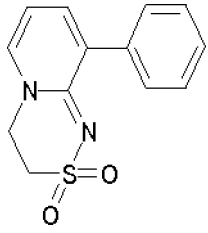
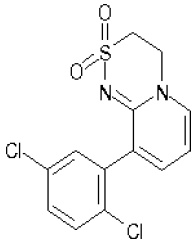
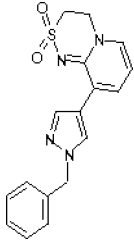
368	2,2 dióxido de 9-(3,4-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		297,0
369	2,2 dióxido de 9-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		330,9
370	2,2 dióxido de 9-(2,3-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		330,9
371	2,2 dióxido de 9-(3,5-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		298,0
372	2,2 dióxido de 9-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		297,0

Tabla 34

373	2,2-dióxido de 9-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		314,0
374	2,2-dióxido de 9-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		315,0
375	2,2-dióxido de 9-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		315,0
376	2,2 dióxido de 9-(2,3-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		297,0
377	2,2-dióxido de 9-fenil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		261,1
378	2,2 dióxido de 9-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		330,9
379	2,2-dióxido de 9-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		341,0

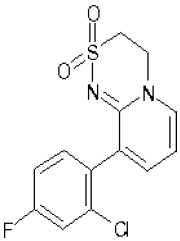
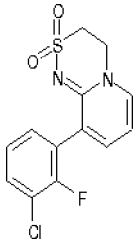
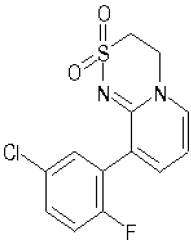
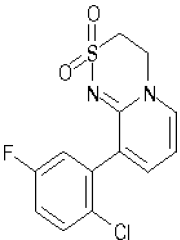
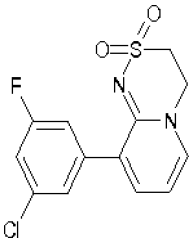
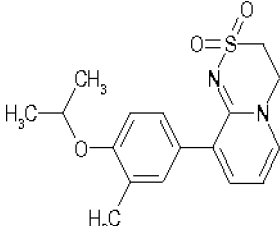
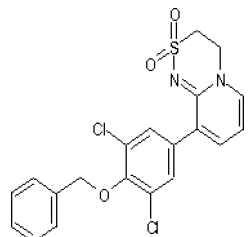
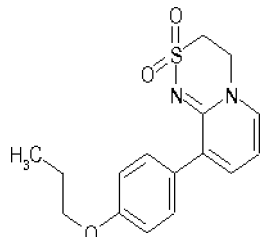
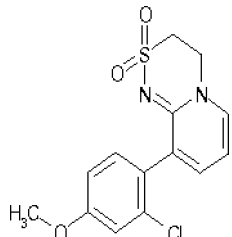
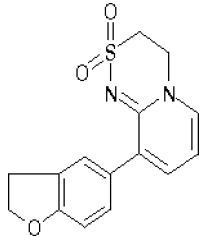
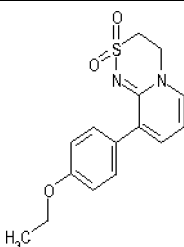
380	2,2-dióxido de 9-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		312,9
381	2,2-dióxido de 9-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		312,9
382	2,2-dióxido de 9-(5-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		312,9
383	2,2-dióxido de 9-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		312,9
384	2,2-dióxido de 9-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		312,9

Tabla 35

385	2,2-dióxido de 9-[3-metil-4-(1-metiletoksi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		333,1
386	2,2-dióxido de 9-[4-(benciloxi)-3,5-diclorofenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		437,0
387	2,2 dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		319,1
388	2,2-dióxido de 9-(2-cloro-4-metoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		325,0
389	2,2-dióxido de 9-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		303,1
390	2,2 dióxido de 9-(4-etoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		306,1

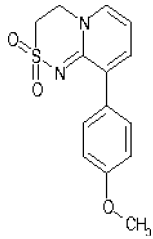
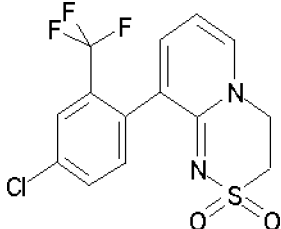
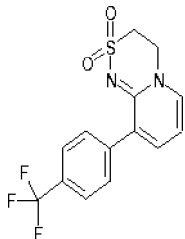
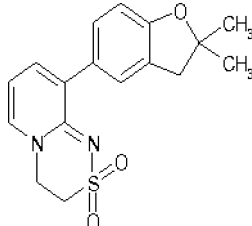
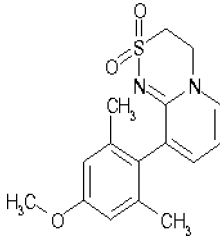
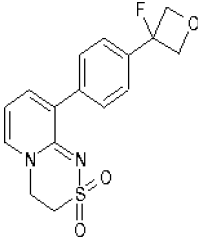
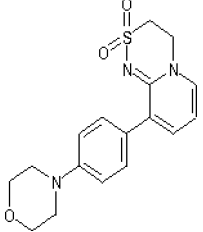
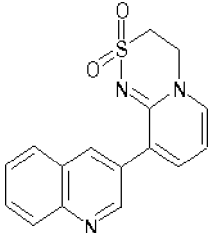
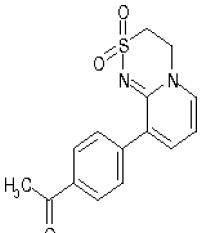
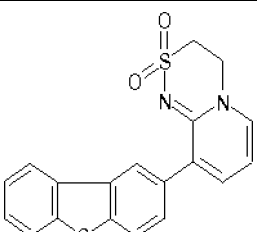
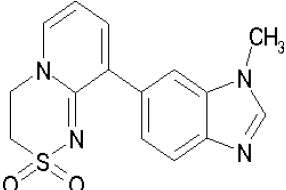
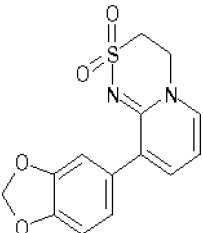
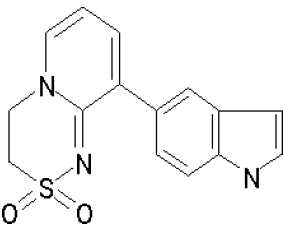
391	2,2 dióxido de 9-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		291,0
392	2,2-dióxido de 9-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		364,0
393	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		330,0
394	2,2-dióxido de 9-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		331,1
395	2,2-dióxido de 9-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		319,1
396	2,2-dióxido de 9-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		335,1

Tabla 36

397	2,2-dióxido de 9-(4-morfolin-4-ilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		346,1
398	2,2-dióxido de 9-quinolin-3-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		312,1
400	1-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona		303,1
401	2,2-dióxido de 9-dibenzo[b,d]tiofen-2-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		367,1
402	2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		315,1
403	2,2-dióxido de 9-(1,3-benzodioxol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		305,1
405	2,2-dióxido de 9-(1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		300,1

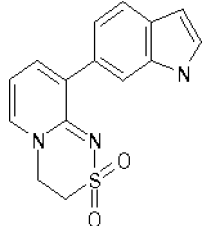
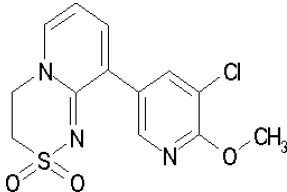
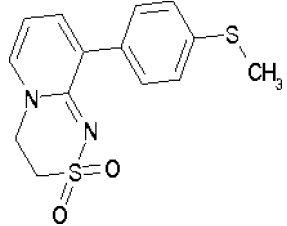
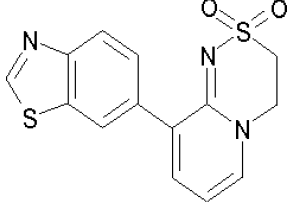
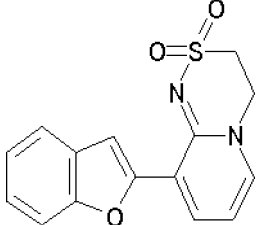
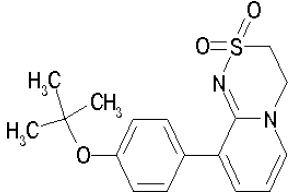
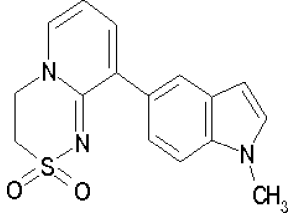
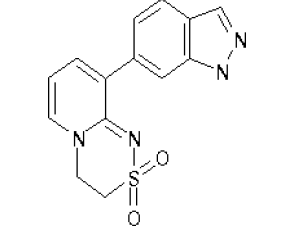
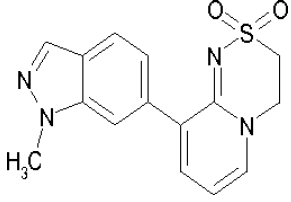
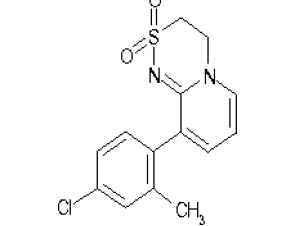
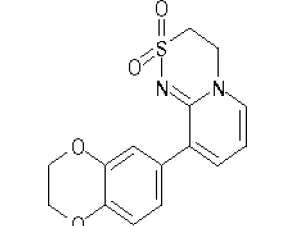
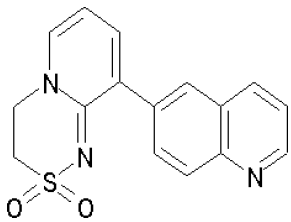
406	2,2-dióxido de 9-(1H-indol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		300,1
407	2,2-dióxido de 9-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		327,1
408	2,2-dióxido de 9-[4-(metilsulfanil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		307,0
409	2,2-dióxido de 9-(1,3-benzotiazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		318,0
410	2,2-dióxido de 9-(1-benzofuran-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		302,1



Tabla 37

411	2,2-dióxido de 9-(4-terc-butoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		333,1
412	2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		314,1
414	2,2-dióxido de 9-(1H-indazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		301,1
415	2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		315,1
416	2,2-dióxido de 9-(4-cloro-2-metilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		309,0
417	2,2-dióxido de 9-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		319,1
418	2,2-dióxido de 9-quinolin-6-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		312,1

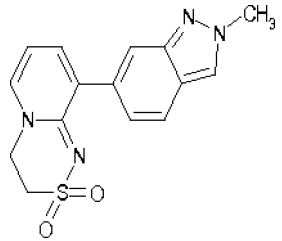
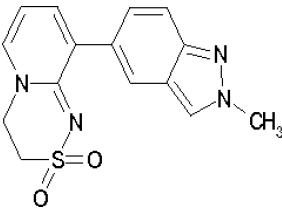
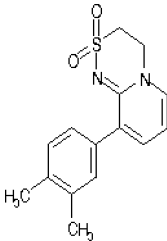
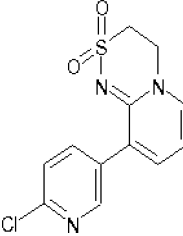
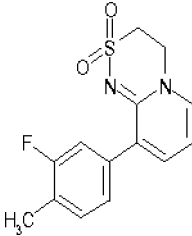
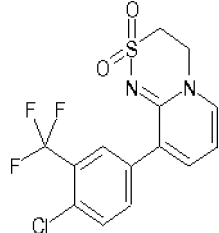
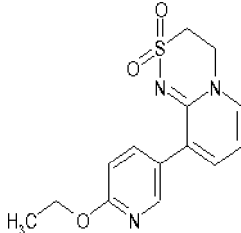
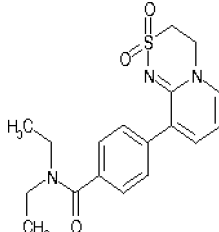
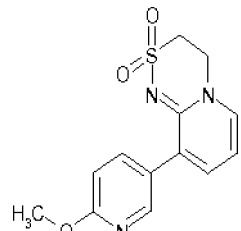
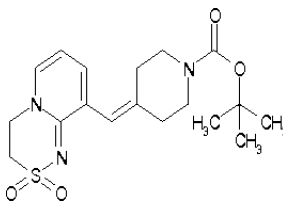
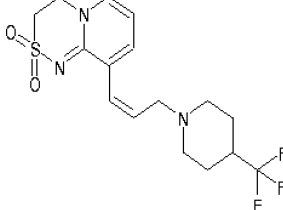
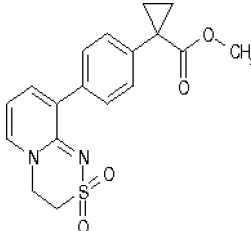
419	2,2-dióxido de 9-(2-metil-2H-indazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		315,1
420	2,2-dióxido de 9-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		315,1
421	2,2 dióxido de 9-(3,4-dimetilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		289,1
422	2,2-dióxido de 9-(6-cloropiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		296,0
423	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-metilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		293,1

Tabla 38

424	2,2-dióxido de 9-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		363,0
425	2,2-dióxido de 9-(6-etoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		306,1
426	4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-N,N-dietilbenzamida		360,1
427	2,2-dióxido de 9-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		292,1
428	4-[(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)metiliden]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		280,1
429	2,2-dióxido de 9-[(1Z)-3-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]prop-1-en-1-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		376,1
430	1-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo		359,1

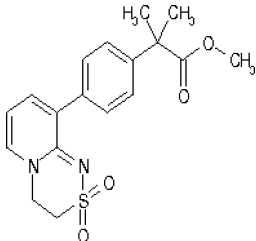
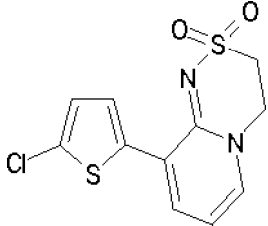
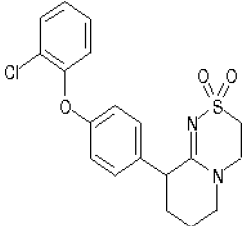
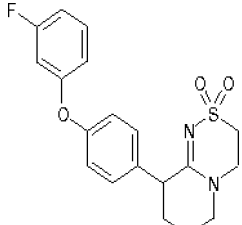
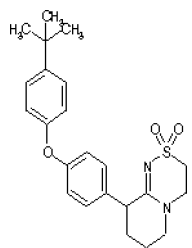
431	2-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]-2-metilpropanoato de metilo		361,1
432	2,2-dióxido de 9-(5-clorotiofen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		300,9
433	2,2-dióxido de 9-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		391,1
434	2,2-dióxido de 9-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		376,1
435	2,2-dióxido de 9-[4-(4-terc-butilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		413,2

Tabla 39

436	2,2-dióxido de 9-[4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			441,1
437	3-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzonitrilo			382,1
438	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			426,1
439	2,2-dióxido de 9-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			428,1
440	2,2-dióxido de 9-[4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			459,1
441	2,2-dióxido de 9-[4-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			459,1

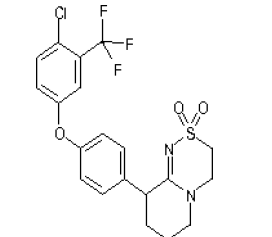
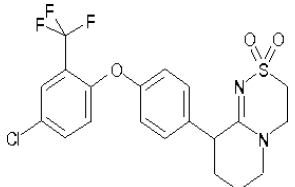
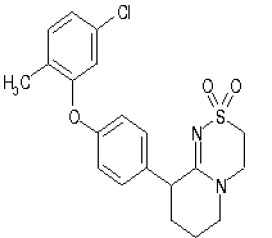
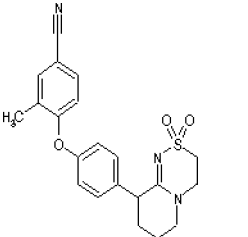
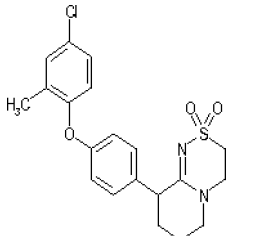
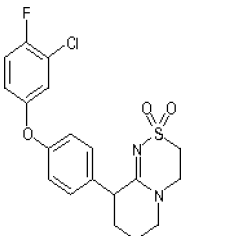
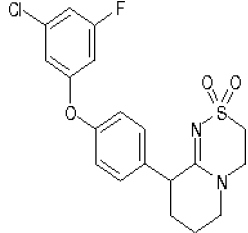
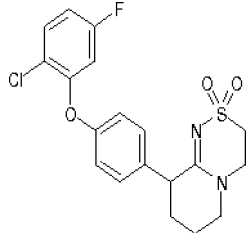
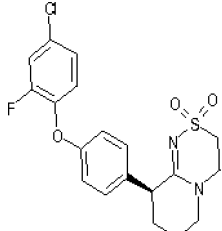
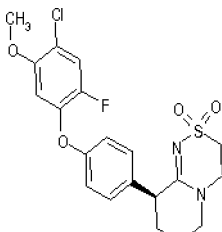
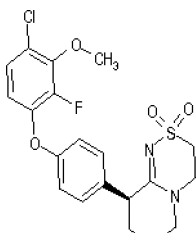
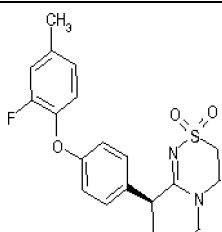
442	2,2-dióxido de 9-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			459,1
443	2,2-dióxido de 9-[4-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			459,1
444	2,2-dióxido de 9-[4-(5-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			405,1
445	4-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]-3-metilbenzonitrilo			396,1
446	2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			405,1
447	2,2-dióxido de 9-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			409,1

Tabla 40

448	2,2-dióxido de 9-[4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		409,1
449	2,2-dióxido de 9-[4-(2-cloro-5-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		409,1
450	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		409,1
451	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		439,1
452	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		439,1
453	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1

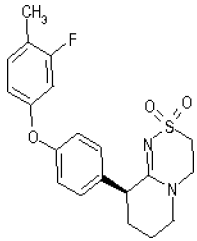
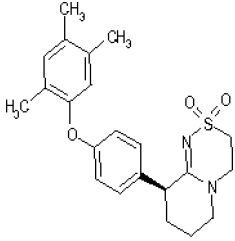
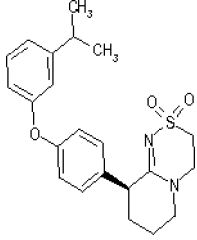
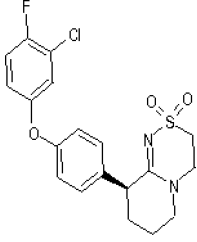
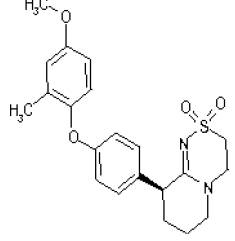
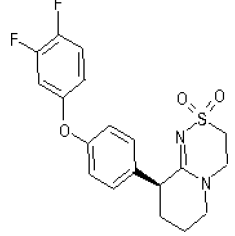
454	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		389,1
455	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(2,4,5-trimetilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		399,2
456	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-(1-metiletil)fenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		400,2
457	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		409,1
458	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-metoxi-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		401,2
459	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		393,1



Tabla 41

460	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(2,4,5-trifluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		411,1
461	2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		360,9
462	2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		361,0

**Ejemplo experimental 1:**

## (1) Construcción de un gen de expresión

5 Se amplificó ADNc de GluR1 flip humano mediante RCP usando el cebador directo ACTGAATTCGCCACCATGCAGCACATTTTTGCCTTCTTCTGC (SEQ ID NO: 1) y el cebador inverso CCGCGGCCGCTTACAATCCCGTGGCTCCCAAG (SEQ ID NO: 2) sintetizados artificialmente usando ADNc obtenido del cerebro humano (BD Bioscience) como molde. El producto amplificado se digirió con las enzimas de restricción EcoRI, NotI (TAKARA SHUZO CO. LTD.) y se incorporó en el mismo sitio del pcDNA3.1(+)

10 (Invitrogen) para construir pcDNA3.1(+)/gen de GluR1 flip humano. Se amplificó ADNc de estargazina humana mediante RCP usando el cebador directo GGTCTCGAGGCCACCATGGGGCTGTTTGATCGAGGTGTTCA (SEQ ID NO: 3) y el cebador inverso GTTGATCCTTATACGGGGTGGTCCGGCGTTGGCTGTG (SEQ ID NO: 4) sintetizados artificialmente usando ADNc de hipocampo humano como molde. El producto amplificado se digirió con las enzimas de restricción XhoI, BamHI (TAKARA SHUZO CO. LTD.) y se incorporó en el mismo sitio del pcDNA3.1(-) (Invitrogen) para construir pcDNA3.1 Zeo(-)/gen de estargazina humana.

## (2) Construcción de una célula que expresa GluR1 flip/estargazina

15 Las células CHO-K1 pasadas en un medio de cultivo (medio F12 de Ham (Invitrogen) añadido con 10 % de suero fetal bovino inactivo (Morgate) y penicilina, estreptomycin (Invitrogen)) se separaron con 0,05 % de tripsina, EDTA 0,53 mM (Invitrogen) diluido con D-PBS(-). Las células separadas se suspendieron en un medio de cultivo y se recuperaron mediante una operación de centrifugación a 1000 rpm. Las células recuperadas se suspendieron de nuevo en D-PBS(-) y se añadieron a una cubeta de electroporación de 0,4 cm (BioRad). Se añadieron pcDNA3.1 (+)/gen de GluR1 flip humano (5 µg) y pcDNA3.1 Zeo(-)/gen de estargazina humano (15 µg) y la mezcla se introdujo en células CHO-K1 usando el Gene Pulser II (BioRad) en las condiciones de 950 µF, 250 mV. Las células introducidas se cultivaron durante la noche en un medio de cultivo, al siguiente día, se emplataron en una placa de 96 pocillos a 250 células/pocillo usando un medio de selección (medio de cultivo con Zeocin (Invitrogen) a 250 µg/mL). Se seleccionaron los clones que presentaban resistencia a fármacos, y se seleccionaron los clones que expresaban GluR1 flip/estargazina mediante un procedimiento de ensayo que usa el flujo entrada de calcio como índice como se muestra a continuación.

## (3) Procedimiento de medición de la actividad potenciadora de la función del receptor del AMPA del compuesto usando el flujo de entrada de calcio como índice

20 Se emplataron células que expresaban CHO-K1/GluR1 flip/estargazina en una placa de fondo negro transparente de 96 pocillos (Costar) a  $2 \times 10^4$  células/pocillo y se cultivaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> a 37 °C (SANYO Electric Co., Ltd.) durante 2 días. Se retiró el medio de la placa de células y se añadió tampón de ensayo A (D-MEM (Invitrogen), 0,1 % de BSA (proteína serológica), HEPES 20 mM (Invitrogen)) a 50 µL/pocillo. Se añadió un indicador de calcio (Kit de ensayo Calcium 4, Invitrogen) con probenecid 2,5 mM (Invitrogen) a 50 µL/pocillo y el pocillo se dejó reposar en una incubadora de CO<sub>2</sub> a 37 °C durante 1 h. La placa de células se colocó en CellLux (PerkinElmer), se añadió una mezcla (50 µL) de ácido glutámico 9 mM con tampón de ensayo B (HBSS (Invitrogen), 0,1 % de BSA, HEPES 20 mM) (concentración final 3 mM) y un compuesto de ensayo (concentración del compuesto de ensayo 30 µM) y se midió la cantidad de cambio en la fluorescencia en 3 min.

35 En la presente definición, la cantidad de cambio en el nivel de fluorescencia del pocillo con ácido glutámico a una concentración final 3 mM y ciclotiazida (TOCRIS) 300 µM es 100 %, la cantidad de cambio en el nivel de

fluorescencia del pocillo con ácido glutámico a una concentración final 3 mM es 0 %, y la actividad del compuesto se calculó según la fórmula siguiente, actividad (%) = (X-C)/(T-C) x 100

T: cantidad de cambio en el nivel de fluorescencia del pocillo con ácido glutámico a una concentración final 3 mM y ciclotiazida 300 μM

5 C: cantidad de cambio en el nivel de fluorescencia del pocillo solo con ácido glutámico a una concentración final 3 mM

X: cantidad de cambio en el nivel de fluorescencia del pocillo con compuesto de ensayo

Los resultados se presentan en las Tablas siguientes.

10 Tabla 42

N.º de ejemplo	actividad (%)
14	78
23	104
24	78
25	98
26	87
28	80
31	79
34	78
37	95
43	81
46	80
51	87
52	67
57	86
59	72
60	63
61	75
63	77
64	73
65	78
67	68
68	77
69	71
70	86
72	80
73	75
75	81

78	72
79	90
80	88
81	86
82	65
83	57
85	84
86	67
87	51
88	75
89	85

Tabla 43

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
90	78
91	81
94	71
96	74
97	86
98	71
99	73
101	84
102	71
103	81
105	87
106	98
107	69
108	68
109	88
111	58
112	79

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
113	86
115	80
116	69
117	90
118	79
119	92
121	71
122	58
123	57
125	53
126	72
127	79
128	98
129	100
130	69
131	58
132	75
134	77
135	59
136	77
137	61
138	71
141	80

Tabla 44

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
142	70
143	76
144	76
145	84

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
147	70
148	73
149	77
151	67
152	80
154	75
155	63
156	90
157	89
158	76
159	90
160	78
161	57
162	56
163	74
164	69
171	87
172	74
173	68
174	79
175	53
177	69
179	69
180	70
182	80
183	91
185	36
187	72

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
191	74
198	87
199	79
201	74
203	85
204	70
205	67
206	84

Tabla 45

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
207	78
208	79
210	82
211	71
215	67
216	71
218	74
219	83
220	93
221	96
226	79
227	68
228	78
230	59
231	78
232	60
235	84
236	74
237	66

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
238	87
239	88
244	76
246	73
251	81
253	80
254	81
255	84
256	86
257	84
258	79
259	90
260	91
261	72
264	80
266	84
274	85
282	84
287	73
290	79
292	90

Tabla 46

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
293	80
294	82
295	64
298	99
299	88
300	93

<b>N.º de ejemplo</b>	<b>actividad (%)</b>
301	76
303	82
304	87
306	89
313	95
316	89
321	64
323	85
324	63
325	99
329	82
344	74
345	63
347	76
348	64
349	83
350	74
352	76
357	77
361	85
396	82
397	83
400	83
408	85
411	86
412	91
423	80
433	55



N.º de ejemplo	actividad (%)
447	78
462	69

**Ejemplo experimental 2:**

## (1) Animales

5 Se suministraron ratones ICR macho de CLEA Japan, Inc (Japón). Después de la llegada al vivario, se permitió a los animales un mínimo de 1 semana para su aclimatación. Fueron alojados bajo un ciclo de 12-12 h de luz/oscuridad en un laboratorio de temperatura y humedad controladas y se les permitieron alimentos y agua a voluntad.

## (2) Administración del fármaco

10 Se suspendió un compuesto de ensayo en 0,5 % de metilcelulosa en agua destilada y se administró oralmente (p.o.).

Se disolvió metanfetamina (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) en solución salina y se administró subcutáneamente (s.c.).

Todos los fármacos se dosificaron en un volumen de 10 mL/kg de peso para los ratones.

## (3) Inhibición de la hiperlocomoción inducida por metanfetamina (MAP)

15 Los modelos animales de psicosis ampliamente usados han sido la medición del grado de hiperlocomoción inducida por psicoestimulantes (p. ej., anfetamina, cocaína, metanfetamina, MK-801 y fenciclidina) en roedores (Psychopharmacology 1999, vol. 145: 237-250). Se ensayaron 4 compuestos (A, B, C, D) para determinar su capacidad para antagonizar la hiperlocomoción inducida por MAP en ratones. Los ratones ICR macho se habituaron en las cámaras locomotoras con sensores infrarrojos (BrainScienceldea Co., Ltd. Japón) al experimento. Después de la habituación, los animales se trataron con indistintamente vehículo o los compuestos (10 mg/kg, p.o.) y se administró MAP (2 mg/kg, s.c.) 60 min después. Se midieron las actividades de locomoción y se calcularon los recuentos acumulados (120 min después de la administración de MAP) en cada grupo de tratamiento. Todos los datos se representaron como medias más los errores estándar de las medias (n = 3-9) y se analizaron usando la prueba t de Student con la significancia ajustada a \*\*P < 0,01 y \*\*\*p < 0,001 o la prueba t de Welch con la significancia ajustada a \$P < 0,05, \$\$P < 0,01 y \$\$\$P < 0,001.

20 El compuesto A es 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina, el compuesto B es 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina, el compuesto C es 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina y el compuesto D es 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

25 Las gráficas de la Fig. 1 muestran la inhibición de la hiperlocomoción inducida por metanfetamina (MAP) por el compuesto A, B, C y D. Mediante la administración 60 min antes del tratamiento con MAP (2 mg/kg, s.c.), el compuesto A, B, C y D produjeron una inhibición significativa de la hiperlocomoción inducida por MAP (0-120 min).

**[Aplicabilidad industrial]**

40 El compuesto de la presente invención tiene una acción potenciadora de la función del receptor del AMPA y es útil como fármaco profiláctico o terapéutico para la depresión, la esquizofrenia, el Alzheimer o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) y similares.

Esta solicitud está basada en la solicitud de patente n.º 2010-179577 presentada en Japón.

**[Texto exento del listado de secuencias]**

45 SEQ ID NO: 1 es un cebador directo para el ADNc de GluR1 flip.

SEQ ID NO: 2 es un cebador inverso para el ADNc de GluR1 flip.

50 SEQ ID NO: 3 es un cebador directo para el ADNc de estargazina.

SEQ ID NO: 4 es un cebador inverso para el ADNc de estargazina.

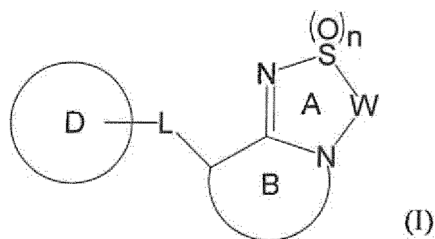
55

**Listado de Secuencias**

	<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited	
5	<120> Compuesto heterocíclico y uso del mismo	
	<130> 091746	
	<160> 4	
10	<170> PatentIn versión 3.5	
	<210> 1	
	<211> 42	
15	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador directo para ADNc de GluR1 flip	
20	<400> 1	
	actgaattcg ccaccatgca gcacattttt gccttcttct gc	42
25	<210> 2	
	<211> 32	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
30	<220>	
	<223> Cebador inverso para ADNc de GluR1 flip	
	<400> 2	
35	ccgcggccgc ttacaatccc gtggctccca ag	32
	<210> 3	
	<211> 41	
	<212> ADN	
40	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador directo para ADNc de estargazina	
45	<400> 3	
	ggtctcgagg ccaccatggg gctgtttgat cgagggtgtc a	41
	<210> 4	
50	<211> 40	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
55	<223> Cebador inverso para ADNc de estargazina	
	<400> 4	
	gttggatcct tatacggggg tgggccggcg gttggctgtg	40
60		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

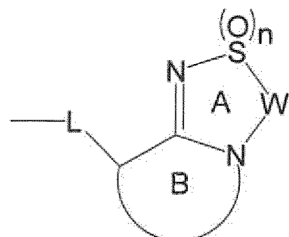


donde

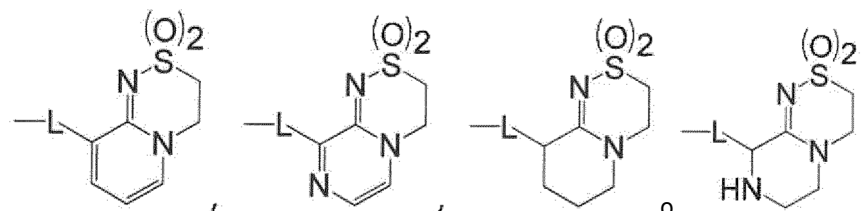
el anillo A y el anillo B son cada uno un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido, el anillo B tiene, como átomo constituyente del anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, y opcionalmente tiene además 1 a 3 átomos de nitrógeno, el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido, o un heterociclo aromático opcionalmente sustituido, W es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, o -CH=CH- opcionalmente sustituido, L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CO-NH-, -CO-N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquileno C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub> o alquilileno C<sub>2-6</sub>, y n es 0, 1 o 2, o una sal del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde W es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, y n es 2, o una sal del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; alcoxi C<sub>1-6</sub>; y alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, o una sal del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde L es un enlace, o una sal del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, donde el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado no aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático condensado de 8-14 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático condensado de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, o una sal del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 1, donde el anillo D es

cicloalcano C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,

5 areno C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,  
 dihidronaftaleno opcionalmente sustituido,  
 tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido,  
 dihidroindeno opcionalmente sustituido,  
 tiofeno opcionalmente sustituido,  
 azetidina opcionalmente sustituida,  
 piperidina opcionalmente sustituida,  
 furano opcionalmente sustituido,  
 piridina opcionalmente sustituida,  
 10 pirazol opcionalmente sustituido,  
 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido,  
 dihidrobenzodioxina opcionalmente sustituida,  
 dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido,  
 15 benzodioxol opcionalmente sustituido,  
 benzofurano opcionalmente sustituido,  
 indol opcionalmente sustituido,  
 quinolina opcionalmente sustituida,  
 bencimidazol opcionalmente sustituido,  
 benzotiazol opcionalmente sustituido,  
 20 indazol opcionalmente sustituido, o  
 dibenzotiofeno opcionalmente sustituido,  
 o una sal del mismo.

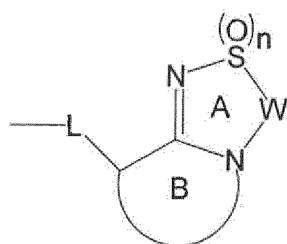
7. El compuesto según la reivindicación 1, donde el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub>,  
 25 dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-  
 oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol,  
 benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de entre

- 30 (1) un átomo de halógeno;  
 (2) ciano;  
 (3) hidroxí;  
 (4) oxo;  
 (5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de  
 35 halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo  
 de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> y 3) alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;  
 (6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;  
 (7) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;  
 (8) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (9) alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;  
 40 (10) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno,  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 (11) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente  
 sustituido por un átomo de halógeno y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;  
 45 (12) pirrolidina;  
 (13) dihidrobenzofurano;  
 (14) morfolina;  
 (15) oxetano sustituido por un átomo de halógeno;  
 (16) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (17) alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;  
 50 (18) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;  
 (19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;  
 (20) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de  
 halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y  
 tetrahidropirano;  
 55 (21) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;  
 (22) cicloalqueniloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (23) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno,  
 ciano, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente  
 sustituido por un átomo de halógeno;  
 60 (24) piridiloxi opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un  
 átomo de halógeno;  
 (25) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 (26) tetrahidrofuraniloxi;  
 (27) tetrahidropiraniloxi; y  
 65 (28) dihidrobenzofuraniloxi, o una sal del mismo.

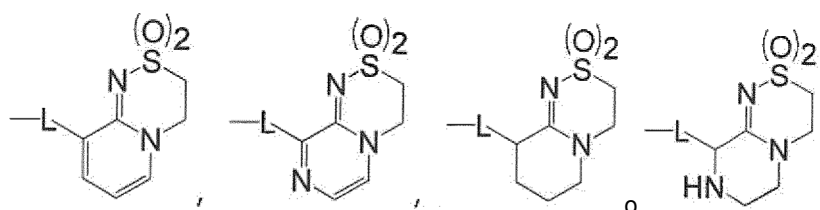
8. El compuesto según la reivindicación 1, donde el anillo D es benceno opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de entre

- 5 (1) un átomo de halógeno;
- (2) ciano;
- (3) hidroxilo;
- (4) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> y 3) alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;
- 10 (5) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;
- (6) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;
- (7) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- (8) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;
- (9) fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 15 (10) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- (11) pirrolidina;
- (12) dihidrobenzofurano;
- (13) morfolina;
- 20 (14) oxetano sustituido por un átomo de halógeno;
- (15) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (16) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;
- (17) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;
- (18) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;
- 25 (19) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahidropirano;
- (20) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;
- (21) cicloalqueniloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 30 (22) feniloxi opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;
- (23) piridiloxi opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;
- 35 (24) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (25) tetrahydrofuraniloxi;
- (26) tetrahidropiraniloxi; y
- (27) dihidrobenzofuraniloxi, o una sal del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 1, donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es

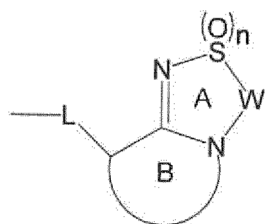


45 el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; alcoxi C<sub>1-6</sub>; y alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

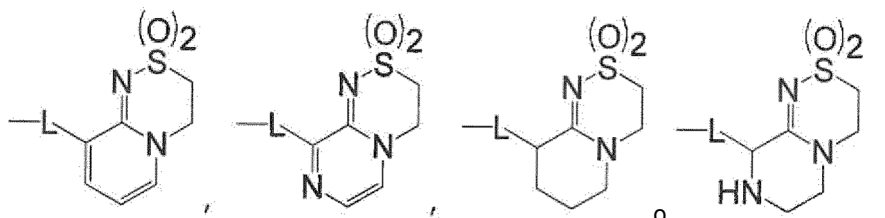
el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub>, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de entre

- 5 (1) un átomo de halógeno;
- (2) ciano;
- (3) hidroxilo;
- (4) oxo;
- (5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;
- 10 (6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido;
- (7) carbonilo sustituido;
- (8) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido;
- (9) arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido;
- (10) aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido;
- 15 (11) pirazol opcionalmente sustituido;
- (12) pirrolidina;
- (13) dihidrobenzofurano;
- (14) morfolina;
- (15) oxetano sustituido;
- 20 (16) sulfanilo sustituido;
- (17) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido;
- (18) dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo;
- (19) dioxaborolano sustituido;
- (20) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido;
- 25 (21) cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>;
- (22) cicloalqueno C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido;
- (23) arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido;
- (24) aralquilo C<sub>7-16</sub> opcionalmente sustituido;
- (25) piridilo opcionalmente sustituido;
- 30 (26) sililo sustituido;
- (27) tetrahidrofuranilo;
- (28) tetrahidropirano;
- (29) dihidrobenzofuranilo, y
- 35 L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alqueno C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>, o una sal del mismo,

10. El compuesto según la reivindicación 1, donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



40 es



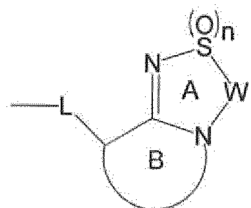
45 el anillo B está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de entre un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno; alcoxi C<sub>1-6</sub>; y alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,

50 el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, areno C<sub>6-14</sub>, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, opcionalmente sustituido por

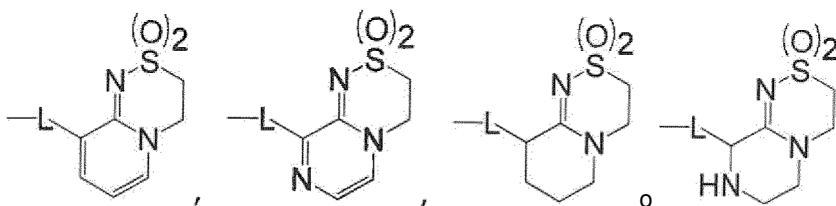
1-4 sustituyentes seleccionados de entre

- (1) un átomo de halógeno;
  - (2) ciano;
  - (3) hidroxilo;
  - (4) oxo;
  - (5) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> y 3) alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>;
  - (6) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;
  - (7) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo;
  - (8) fenilcarbonilo opcionalmente sustituido por alcóxi C<sub>1-6</sub>;
  - (9) alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;
  - (10) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y alcóxi C<sub>1-6</sub>;
  - (11) pirazol opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
  - (12) pirrolidina;
  - (13) dihidrobenzofurano;
  - (14) morfolina;
  - (15) oxetano sustituido por un átomo de halógeno;
  - (16) sulfanilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
  - (17) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;
  - (18) dialquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>;
  - (19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;
  - (20) alcóxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
  - (21) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, oxo o alquilendioxi C<sub>2-6</sub>;
  - (22) cicloalqueniloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;
  - (23) feniloxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, y alcóxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;
  - (24) piridiloxi opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno;
  - (25) sililoxi sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;
  - (26) tetrahidrofuraniloxi;
  - (27) tetrahidropiraniloxi; y
  - (28) dihidrobenzofuraniloxi,
- L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C<sub>1-6</sub>)-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, alquilenilo C<sub>1-6</sub>, alquenileno C<sub>2-6</sub> o alquinileno C<sub>2-6</sub>, o una sal del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 1, donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



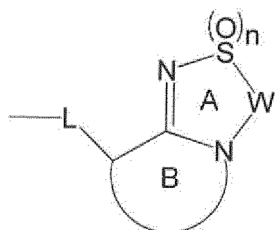
el anillo B está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno; hidroxilo; alquilo C<sub>1-6</sub> y alcóxi C<sub>1-6</sub>, el anillo D es cicloalcano C<sub>3-7</sub>, benceno, naftaleno, piridina o tiofeno, opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

- (1) un átomo de halógeno;

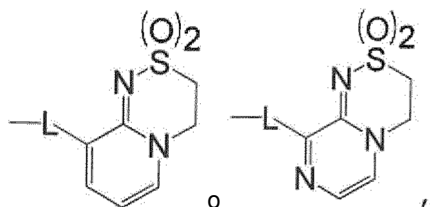
- (2) hidroxí;
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 5 (4) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- (5) fenilcarbonilo;
- (6) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;
- (7) fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (8) pirrolidina;
- 10 (9) dihidrobenzofurano;
- (10) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;
- (11) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahidropirano;
- 15 (12) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (13) cicloalquenilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (14) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- (15) piridilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;
- 20 (16) tetrahydrofuranilo;
- (17) tetrahidropiranilo; y
- (18) dihidrobenzofuranilo, y
- L es un enlace, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CO-NH-, alqueno C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>, o una sal del mismo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula

25 (I):



es



- 30 el anillo B está opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>,
- el anillo D es benceno opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre
- (1) un átomo de halógeno;
- (2) hidroxí;
- 35 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (4) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> o fenilo;
- (5) fenilcarbonilo;
- 40 (6) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido por fenilo;
- (7) fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (8) pirrolidina;
- (9) dihidrobenzofurano;
- 45 (10) alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;
- (11) alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de entre un átomo de halógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo sustituido por un átomo de halógeno, tetrahydrofurano y tetrahidropirano;
- (12) cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (13) cicloalquenilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 50 (14) fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno y alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- (15) piridilo sustituido por un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un átomo de halógeno;
- (16) tetrahydrofuranilo;



(17) tetrahidropiranioloxi; y

(18) dihidrobenzofuraniloxi, y L es un enlace, o una sal del mismo.

- 5 13. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
14. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
- 10 15. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
- 15 16. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
17. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-[4-[difluoro(fenil)metil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
- 20 18. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
19. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
- 25 20. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
- 30 21. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
22. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi]fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
- 35 23. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2,2-dióxido de 9-[4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una sal del mismo.
24. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal del mismo, para uso como un medicamento.
- 40 25. El compuesto para uso según la reivindicación 24, que es un potenciador del receptor del AMPA.
26. El compuesto para uso según la reivindicación 24, que es un agente profiláctico o terapéutico para la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el insomnio por estrés, el síndrome de apnea del sueño o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.
- 45 27. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal del mismo para la producción de un fármaco profiláctico o terapéutico para la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el insomnio por estrés, el síndrome de apnea del sueño o el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

**FIG. 1**

