

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181064-00000-0000

Fecha: 2011-12-29 16:50:41
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 147



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: INHIBIDORES DE BACE.

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, 29 de Diciembre de 2011

P2011/000211

OLARTEMOIRE

OLARTE MOURE & ASOCI/

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181064-00000-0000

Fecha: 2011-12-29 16:50:41

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 147

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000211

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700

Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoire.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/041034

Fecha

Julio 6, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/005738

Fecha

Enero 13, 2011

6

Título (54) INHIBIDORES DE BACE.

Clasificación Internacional (51) C07D 279/98; A07D 498/04; C07D 513/02.

Prioridad

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 09, 2009

(31) Número de Solicitud

61/224,241

SI

☒

NO

☐

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Diciembre de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-110-817



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



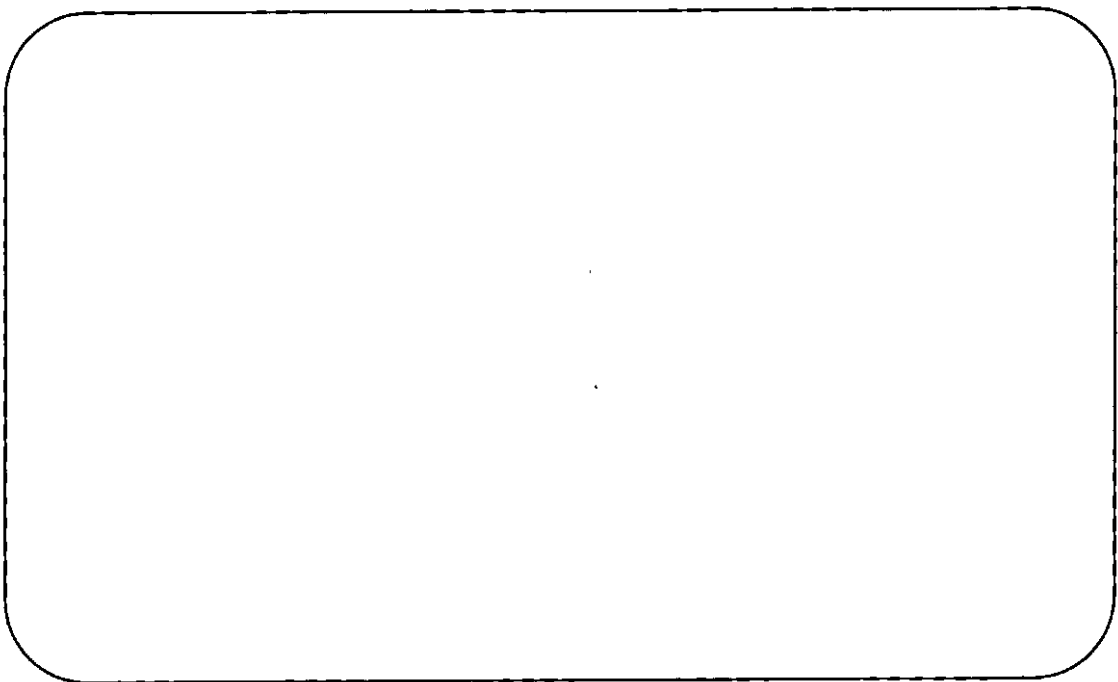
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

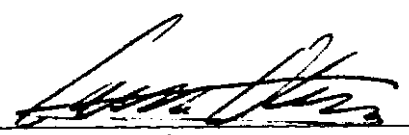


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/041034

James Edmund AUDIA

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Dustin James MERGOTT

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Chongsheng Eric SHI

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Grant Mathews VAUGHT

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Brian Morgan WATSON

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Leonard Larry WINNEROSKI Junior

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126951
		Bogotá D.C., Diciembre 29 de 2011 - 10:45:33

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS	NI 830.122.870
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409132802	28/12/2011	6.677.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00
			571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

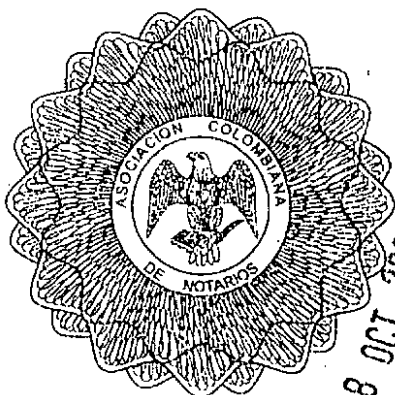
Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-181064- -00000-0000
Fecha: 2011-12-29 16:50:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

5

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

2

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United States of America.- -----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

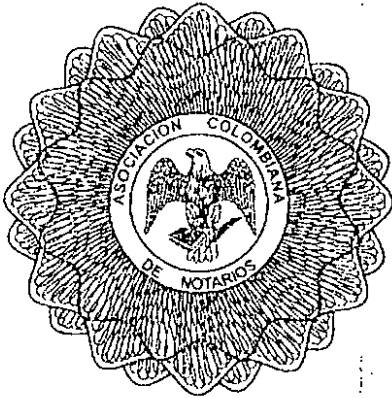
Todd Rokita Secretario de Estado-----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana-----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte

del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6538, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Español- Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Q

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.-----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2148 de 1983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Condado en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 112
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercia funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Marlen Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

NOTARIA ASESORÍA
NOTARIA ASESORÍA

9



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

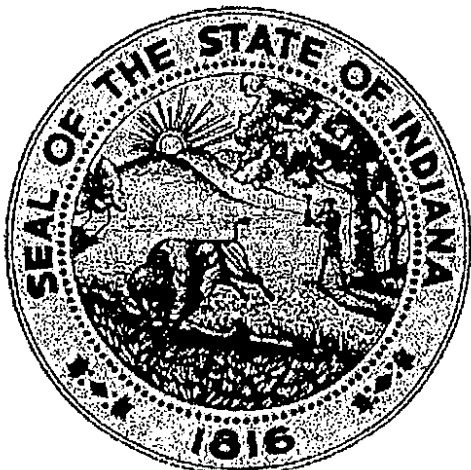
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

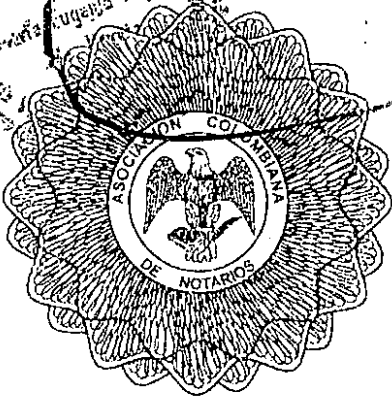
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARIO PUBLICO
Catherine Michel
Eugenio Rojas del Trujillo

Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las Hojas de Papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas



JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte García



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 BOGOTÁ.

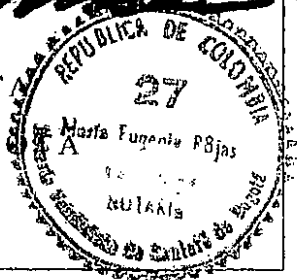
TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urue

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUE

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOG

redb.



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

1

Es fiel y Segunda 2ª
fotocopia de la Escritura Pública No. 1-227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Ses (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C. a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, AUDIA, James, Edmund
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, MERGOTT, Dustin, James
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, SHI, Chongsheng, Eric
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, VAUGHT, Grant, Mathews
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, WATSON, Brian, Morgan
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, WINNEROSKI, Leonard, Larry, Jr.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/224,241 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from AUDIA, James, Edmund to ELI LILLY AND COMPANY, dated 14 April 2010 (14.04.2010)
VIII-3-1(i v)		an assignment from MERGOTT, Dustin, James to ELI LILLY AND COMPANY, dated 14 April 2010 (14.04.2010)
VIII-3-1(i v)		an assignment from SHI, Chongsheng, Eric to ELI LILLY AND COMPANY, dated 16 April 2010 (16.04.2010)
VIII-3-1(i v)		an assignment from VAUGHT, Grant, Mathews to ELI LILLY AND COMPANY, dated 14 April 2010 (14.04.2010)
VIII-3-1(i v)		an assignment from WATSON, Brian, Morgan to ELI LILLY AND COMPANY, dated 14 April 2010 (14.04.2010)
VIII-3-1(i v)		an assignment from WINNEROSKI, Leonard, Larry, Jr. to ELI LILLY AND COMPANY, dated 14 April 2010 (14.04.2010)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 January 2011 (13.01.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/005738 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 279/08 (2006.01) C07D 513/02 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/041034

(22) International Filing Date:
6 July 2010 (06.07.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/224,241 9 July 2009 (09.07.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AUDIA, James, Edmund [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). MERGOTT, Dustin, James [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). SHI, Chongsheng, Eric [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). VAUGHT, Grant, Mathews [US/US]; Eli Lilly

and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). WATSON, Brian, Morgan [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). WINNEROSKI, Leonard, Larry, Jr. [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

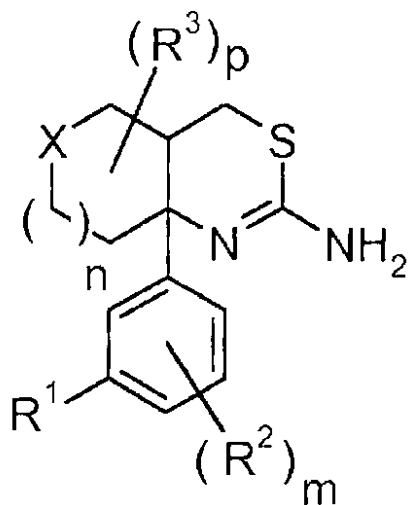
(74) Agents: DINGESS-HAMMOND, Elizabeth A. et al.; Eli Lilly and Company, Patent Division, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Continued on next page]

(54) Title: BACE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides BACE inhibitors of Formula I; methods for their use, intermediates, and methods for their preparation.

I-

14



LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

-I-

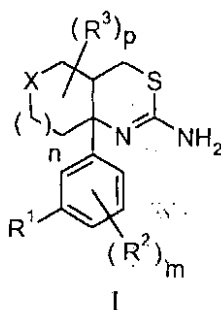
BACE INHIBITORS

The present invention is in the field of treatment of Alzheimer's disease and other diseases and disorders involving amyloid β ($A\beta$) peptide, a neurotoxic and highly aggregatory peptide segment of amyloid precursor protein (APP). Complete or partial inhibition of β -secretase or β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme (BACE) has been shown to have a significant effect on plaque-related and plaque-dependent pathologies in mouse models suggesting that even small reductions in $A\beta$ levels might result in long-term significant reduction in plaque burden and synaptic deficits, thus providing significant therapeutic benefits.

Currently described BACE inhibitors are peptidomimetic transition state analogs, typically containing a hydroxyethyl moiety. Although many of these compounds are potent inhibitors of BACE, their high molecular weights and low membrane permeability make them poor drug candidates. See Park and Lee, *Journal of the American Chemical Society*, 125(52), 16416-16422 (2003). There has been a progression from large peptidomimetic molecules to small molecules, such as a variety of hydroxyethylamine scaffolds as well as heterocyclic-containing scaffolds. See e.g., Durham and Shepherd, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 9(6), 776-791 (2006). Certain aminothiazine compounds have been described as BACE inhibitors in WO 2007/049532, WO 2008/133273, and WO 2008/133274.

BACE inhibitors that are potent and more efficacious are necessary to provide treatments for $A\beta$ peptide-mediated disorders, such as Alzheimer's disease. The present invention provides new potent and efficacious inhibitors of BACE.

The present invention provides compounds of Formula I:



25

15

-2-

wherein:

X is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;

5 n is 0 or 1;

m is 0, 1, or 2;

10 p is 0 or 1; p must be 0 when X is $-\text{O}-$;

R^1 is $-\text{NHCOR}_4$, pyrimidinyl, pyridinyl optionally substituted with halo or phenyl optionally monosubstituted with $-\text{C}_1-\text{C}_3$ alkoxy;

15 R^2 is halo;

R^3 is $-\text{C}_1-\text{C}_3$ alkoxy, hydroxy, or $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; and

20 R^4 is phenyl, pyridinyl optionally substituted with halo, pyrimidinyl optionally substituted with halo, pyrazinyl, or thiazolyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 The present invention also provides a method of treating Alzheimer's disease in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of the present invention.

The present invention further provides a method of preventing the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a patient comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof..

30 The present invention further provides a method of preventing the progression in a patient at risk for developing Alzheimer's disease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof..

35 The present invention also provides a method of inhibiting BACE in a patient comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof..

The present invention also provides a method for inhibiting BACE-mediated cleavage of amyloid precursor protein comprising administering to a patient in need of

such treatment an effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides a method for the inhibition of production of A β peptide comprising administering to a patient in need of such treatment an effective
5 amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides a pharmaceutical formulation comprising a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. In a particular
10 embodiment, the formulation further comprises one or more other therapeutic agents.

Furthermore, this invention provides a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in therapy, in particular for the treatment of Alzheimer's disease or for the prevention of the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Even furthermore, this invention provides the use of
15 a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of Alzheimer's disease. This invention also provides the use of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the prevention of the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. The invention also provides the use of
20 a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the inhibition of BACE. The invention further provides the use of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the inhibition of production of A β peptide.

Additionally, this invention provides a pharmaceutical formulation adapted for the
25 treatment of Alzheimer's disease. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical formulation adapted for the prevention of the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. This invention also provides a pharmaceutical formulation adapted for the inhibition of BACE.

Furthermore the present invention provides a pharmaceutical formulation adapted
30 for the inhibition of BACE-mediated cleavage of amyloid precursor protein. The present invention also provides a pharmaceutical formulation adapted for the treatment of conditions resulting from excessive levels of A β peptide comprising a compound of the

invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents.

The general chemical terms used in the formulae above have their usual meanings. For example, the term “-C₁-C₃ alkoxy” is a -C₁-C₃ alkyl group bonded to an oxygen
5 atom and refers to methoxy, ethoxy, propoxy, and *iso*-propoxy. However, “halo” refers to fluoro and chloro.

The term “nitrogen protecting group” is taken to mean a moiety that is stable to projected reaction conditions and yet may be selectively removed by reagents and reaction conditions compatible with the regenerated amine. Such groups are well known
10 by the skilled artisan and are described in the literature. See, e.g., Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Chapter 7, John Wiley and Sons Inc., (1999).

The term “inhibition of production of A β peptide” is taken to mean decreasing of *in vivo* levels of A β peptide in a mammal.

15 The term “effective amount of a compound of Formula I” is taken to mean the dose or doses of a compound of the invention required to inhibit BACE sufficiently to decrease *in vivo* levels of A β peptide in a mammal.

Mild cognitive impairment has been defined as a potential prodromal phase of dementia associated with Alzheimer’s disease based on clinical presentation and on
20 progression of patients exhibiting mild cognitive impairment to Alzheimer’s dementia over time. (Morris, *et al.*, *Arch. Neurol.*, **58**, 397-405 (2001); Petersen, *et al.*, *Arch. Neurol.*, **56**, 303-308 (1999)). The term “prevention of the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease” includes slowing, arresting, or reversing the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease in a patient.

25 The skilled artisan will appreciate that compounds of the invention can exist in tautomeric forms, as depicted in Figure (1). When any reference in this application to one of the specific tautomers of the compounds of the invention is given, it is understood to encompass both tautomeric forms and all mixtures thereof.

-5-

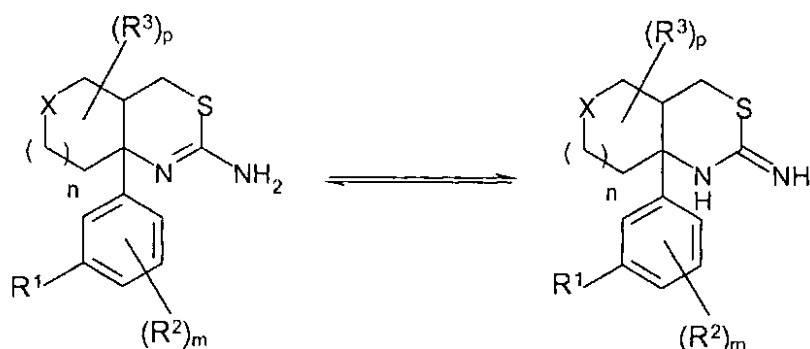


Figure (1)

The skilled artisan will appreciate that compounds of the invention are comprised of a core that contains at least two chiral centers:

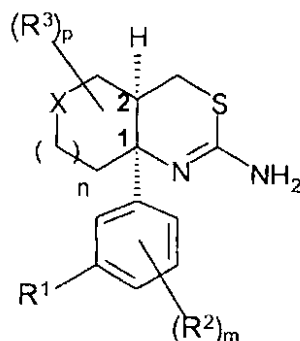


Figure (2)

Although the present invention contemplates all individual enantiomers, as well as mixtures of the enantiomers of said compounds including racemates, the compounds with the absolute configuration at the atoms labeled **1** and **2** as illustrated in Figure (2) are preferred compounds of the invention.

Additionally, the skilled artisan will appreciate that additional chiral centers may be created in the compounds of the invention by the selection of certain variables. The present invention contemplates all individual enantiomers or diastereomers, as well as mixtures of the enantiomers and diastereomers of said compounds including racemates.

The skilled artisan will also appreciate that the Cahn-Ingold-Prelog (R) or (S) designations for all chiral centers will vary depending upon the substitution patterns of the particular compound. The single enantiomers or diastereomers may be prepared beginning with chiral reagents or by stereoselective or stereospecific synthetic techniques. Alternatively, the single enantiomers or diastereomers may be isolated from mixtures by

H

standard chiral chromatographic or crystallization techniques at any convenient point in the synthesis of compounds of the invention. Single enantiomers and diastereomers of compounds of the invention are a preferred embodiment of the invention.

The compounds of the present invention are amines, and accordingly react with
5 any of a number of inorganic and organic acids to form pharmaceutically acceptable acid addition salts. Pharmaceutically acceptable salts and common methodology for preparing them are well known in the art. See, e.g., P. Stahl, *et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January
10 1977. Preferred pharmaceutically acceptable salts are those formed with hydrochloric acid.

Although all of the compounds of the invention are useful inhibitors of BACE, certain classes of compounds are preferred. The following paragraphs describe such preferred classes:

- 15 a) n is 0;
- b) n is 1;
- c) m is 0;
- d) m is 1;
- e) m is 2;
- 20 f) p is 0;
- g) p is 1;
- h) p must be 0 when X is -O-;
- i) X is -O-;
- j) X is -CH₂-;
- 25 k) R¹ is -NHCOR₄;
- l) R¹ is pyridinyl;
- m) R¹ is pyridinyl optionally substituted with -Cl and -F;
- n) R¹ is pyrimidinyl;
- o) R¹ is pyrimidinyl or pyridinyl optionally substituted with halo;
- 30 p) R¹ is -NHCOR₄, pyrimidinyl, or pyridinyl optionally substituted with -Cl and -F;

-7-

- q) R^1 is $-NHCOR_4$, phenyl optionally substituted with $-C_1-C_3$ alkoxy, pyrimidinyl, or pyridinyl optionally substituted with $-Cl$ and $-F$;
- r) R^1 is $-NHCOR_4$, phenyl optionally substituted with $-C_1-C_3$ alkoxy, or pyrimidinyl;
- 5 s) R^1 is $-NHCOR_4$ or pyrimidinyl;
- t) R^2 is fluoro;
- u) R^3 is $-C_1-C_3$ alkoxy or hydroxy;
- v) R^3 is $-OCH_3$, $-OCH_2(CH_3)_2$, or hydroxy;
- w) R^4 is phenyl
- 10 x) R^4 is thiazolyl;
- y) R^4 is pyridinyl optionally substituted with $-Cl$ or $-F$, pyrimidinyl optionally substituted with halo, or pyrazinyl;
- z) R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo, pyrimidinyl optionally substituted with halo, or thiazolyl;
- 15 aa) R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo, pyrimidinyl optionally substituted with halo, pyrazinyl, or thiazolyl;
- bb) R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo or pyrimidinyl optionally substituted with halo;
- cc) R^4 is pyridinyl;
- 20 dd) R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo;
- ee) R^4 is pyridinyl optionally substituted with fluoro;
- ff) The compound of the invention has a *cis* configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring;
- gg) The compound of the invention is a free base;
- 25 hh) The compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt;
- ii) The compound of the invention is the hydrochloride salt.
- jj) The compound of the invention is the dihydrochloride salt.
- kk) The compound of the invention is the ethanesulfonate salt.
- ll) The compound of the invention is the *p*-toluenesulfonate salt.
- 30 A preferred embodiment of the compounds of the present invention relates to compounds of the invention, wherein X is $-CH_2-$ or $-O-$; n is 0 or 1; m is 0, 1, or 2; p is 0 or 1; p must be 0 when X is $-O-$; R^1 is $-NHCOR_4$, pyrimidinyl, or pyridinyl optionally

substituted with halo; R^2 is fluoro; R^3 is $-C_1-C_3$ alkoxy or hydroxy; R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo, pyrimidinyl optionally substituted with halo, pyrazinyl, or thiazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In said embodiment, halo is chloro or fluoro when R^4 is pyridinyl or chloro when R^4 is pyrimidinyl. Furthermore, in
5 said embodiment, it is preferred that the compounds possess a cis configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another preferred embodiment of the compounds of the present invention relates to compounds of Formula I, wherein X is $-CH_2-$ or $-O-$; n is 0 or 1; m is 0 or 1; p is 1; p
10 must be 0 when X is $-O-$; R^1 is $-NHCOR_4$, phenyl optionally substituted with $-C_1-C_3$ alkoxy, pyrimidinyl, or pyridinyl optionally substituted with halo; R^2 is fluoro; R^3 is $-C_1-C_3$ alkoxy or hydroxy; R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo, pyrimidinyl optionally substituted with halo, or thiazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In said embodiment, halo is chloro or fluoro when R^4 is pyridinyl or pyrimidinyl;
15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Furthermore, in said embodiment, it is preferred that the compounds possess a cis configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A more preferred embodiment of the compounds of the present invention relates to compounds of Formula I, wherein X is $-CH_2-$ or $-O-$; n is 0 or 1; m is 0, 1, or 2; p is 0
20 or 1; p must be 0 when X is $-O-$; R^1 is $-NHCOR_4$ or pyrimidinyl; R^2 is fluoro; R^3 is $-C_1-C_3$ alkoxy or hydroxy; R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo, pyrimidinyl optionally substituted with halo, pyrazinyl, or thiazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In said embodiment, halo is chloro or fluoro when R^4 is pyridinyl or pyrimidinyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Furthermore, in said
25 embodiment, it is preferred that the compounds possess a cis configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the compounds of the present invention relates to compounds of Formula I, wherein X is $-CH_2-$ or $-O-$; n is 0 or 1; m is 0 or 1; p is 0 or 1;
30 p must be 0 when X is $-O-$; R^1 is $-NHCOR_4$, phenyl optionally substituted with $-C_1-C_3$ alkoxy, or pyrimidinyl; R^2 is fluoro; R^3 is $-C_1-C_3$ alkoxy or hydroxy; R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo, pyrimidinyl optionally substituted with halo, pyrazinyl,

or thiazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In said embodiment, halo is chloro or fluoro when R^4 is pyridinyl or pyrimidinyl. Furthermore, in said embodiment, it is preferred that the compounds possess a cis configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

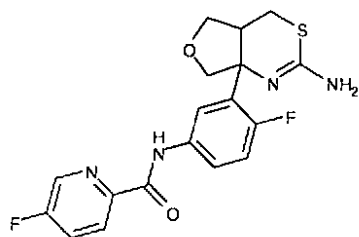
5 A most preferred embodiment of the compounds of the present invention relates to compounds of Formula I, wherein X is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$; n is 0 or 1; m is 0 or 1; p is 0 or 1; p must be 0 when X is $-\text{O}-$; R^1 is $-\text{NHCOR}_4$ or pyrimidinyl; R^2 is fluoro; R^3 is $-\text{C}_1-\text{C}_3$ alkoxy or hydroxy; R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo, or pyrimidinyl optionally substituted with halo; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In said
10 embodiment, halo is chloro or fluoro when R^4 is pyridinyl or pyrimidinyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Furthermore, in said embodiment, it is preferred that the compounds possess a cis configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another most preferred embodiment of the compounds of the present invention
15 relates to compounds of Formula I, wherein X is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$; n is 0 or 1; m is 0 or 1; p is 0; R^1 is $-\text{NHCOR}_4$; R^2 is fluoro; R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In said embodiment, halo is chloro or fluoro when R^4 is pyridinyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Furthermore, in said
20 embodiment, it is preferred that the compounds possess a cis configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An especially preferred embodiment of the compounds of the present invention relates to compounds of Formula I wherein X is $-\text{O}-$; n is 0; m is 1; p is 0; R^1 is $-\text{NHCOR}_4$; R^2 is halo; R^4 is pyridinyl substituted with halo; or a pharmaceutically
25 acceptable salt thereof. In said embodiment, it is preferred that R^2 is fluoro; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Further, in said embodiment, it is preferred that the compounds possess a cis configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

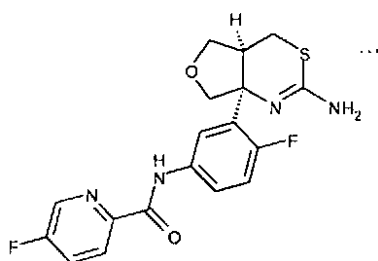
A further especially preferred embodiment of the compounds of the present
30 invention relating to compounds of Formula I is

-10-



; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another especially preferred embodiment of the compounds of the present invention relating to compounds of Formula I is



; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 The compounds of Formula I are inhibitors of BACE. Thus, the present invention also provides a method of inhibiting BACE in a mammal that comprises administering to a mammal in need of said treatment a BACE-inhibiting amount of a compound of Formula I. It is preferred that the mammal to be treated by the administration of the compounds of Formula I is human.

10 As inhibitors of BACE, the compounds of the present invention are useful for suppressing the production of A β peptide, and therefore for the treatment of disorders resulting from excessive A β peptide levels due to over-production and/or reduced clearance of A β peptide. A further embodiment of the present invention is the use of a compound of Formula I for the manufacture of a medicament for treating a disease or

15 condition capable of being improved or prevented by inhibition of BACE. The compounds of Formula I are therefore believed to be useful in treating or preventing Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, Down's Syndrome, Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, cerebral amyloid angiopathy, other degenerative dementias such as: dementias of mixed vascular and degenerative origin,

20 dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

-11-

The compounds of the present invention, or salts thereof, may be prepared by a variety of procedures known in the art, some of which are illustrated in the Schemes, Preparations, and Examples below. The specific synthetic steps for each of the routes described may be combined in different ways, or in conjunction with steps from different schemes, to prepare compounds of Formula I, or salts thereof. The products of each step in the schemes below can be recovered by conventional methods, including extraction, evaporation, precipitation, chromatography, filtration, trituration, and crystallization.

Certain stereochemical centers have been left unspecified and certain substituents have been eliminated in the following schemes for the sake of clarity and are not intended to limit the teaching of the schemes in any way. Furthermore, individual isomers, enantiomers, or diastereomers may be separated at any convenient point in the synthesis of compounds of Formula I by methods such as chiral chromatography. Additionally, the intermediates described in the following schemes contain a number of nitrogen protecting groups. The variable protecting group may be the same or different in each occurrence depending on the particular reaction conditions and the particular transformations to be performed. The protection and deprotection conditions are well known to the skilled artisan and are described in the literature. See, e.g., Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, *supra*.

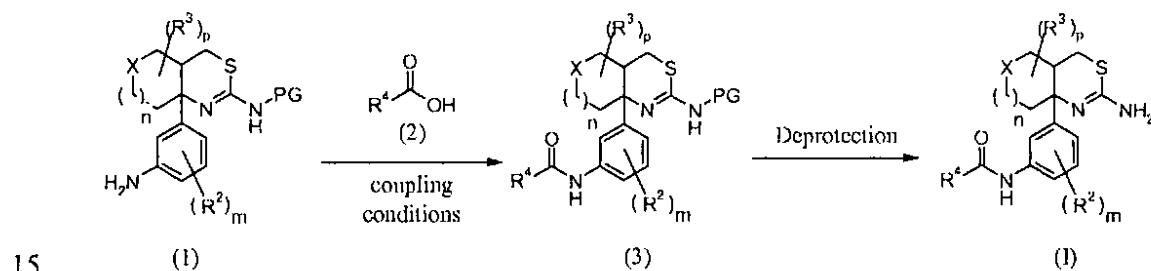
The abbreviations used herein are defined according to *Aldrichimica Acta*, Vol. 17, No. 1, 1984. Other abbreviations are defined as follows: "Prep" refers to preparation; "Ex" refers to example; "min" refers to minute or minutes; "ACN" refers to acetonitrile; "DIPEA" refers to diisopropylethylamine; "DIC" refers to diisopropylcarbodiimide; "Et₂O" refers to diethyl ether; "EtOAc" refers to ethyl acetate; "HATU" refers to 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate methanaminium "HBTU" refers to O-benzotriazole-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate; "HOAt" refers to 1-hydroxy-7-azabenzotriazole; "iPrOH" refers to isopropanol; "MeOH" refers to methyl alcohol or methanol; "(OEt)" refers to ethoxide; "PyBOP" refers to benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate; "PyBrop" refers to bromo-tris-pyrrolidino phosphoniumhexafluoro phosphate; "DMAP" refers to 4-dimethylaminopyridine; "PPh₃" refers to triphenylphosphine; "TFA" refers to trifluoroacetic acid; "THF" refers to tetrahydrofuran; "EtOH" refers to ethyl alcohol or ethanol; "SCX" refers to strong cation exchange; "T_R"

20

refers to retention time; "IC₅₀" refers to the concentration of an agent that produces 50% of the maximal inhibitory response possible for that agent; "APP" refers to amyloid precursor protein; "DMEM" refers to Dulbecco's Modified Eagle's Medium; "F12" refers to Ham's F12 medium; "FBS" refers to Fetal Bovine Serum; "FRET" refers to
 5 fluorescence resonance energy transfer; "HEK" refers to human embryonic kidney
 "PDAPP" refers to platelet derived amyloid precursor protein; and "RFU" refers to relative fluorescence unit.

In the schemes below, all substituents unless otherwise indicated, are as previously defined. The reagents and starting materials are generally readily available to
 10 one of ordinary skill in the art. Others may be made by standard techniques of organic and heterocyclic chemistry which are analogous to the syntheses of known structurally-similar compounds and the procedures described in the Preparations and Examples which follow including any novel procedures.

Scheme 1



Scheme 1 depicts the acylation of an appropriate amine compound of formula (1) with an aryl carboxylic acid of formula (2) to give a compound of formula (I) after the deprotection of the intermediate (3). "PG" is a protecting group developed for the amino group, such as carbamates and amides. Such protecting groups are well known and
 20 appreciated in the art.

A compound of formula (1) is reacted with a compound of formula (2) under coupling conditions. One skilled in the art will recognize that there are a number of methods and reagents for amide formation resulting from the reaction of carboxylic acids and amines. For example, the reaction of an appropriate compound of formula (1) with
 25 an appropriate acid of formula (2) in the presence of a coupling reagent and an amine base, such as DIPEA or triethylamine, will give a compound of formula (3). Coupling reagents include carbodiimides, such as DCC, DIC, EDCI, and aromatic coupling

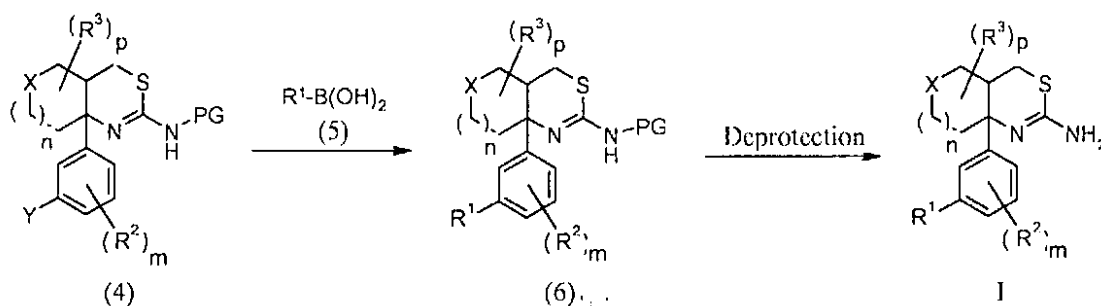
reagents, such as HOBt and HOAt. Additionally, uronium or phosphonium salts of non-nucleophilic anions, such as HBTU, HATU, PyBOP, and PyBrOP can be used in place of the more traditional coupling reagents. Additives such as DMAP may be used to enhance the reactions. Alternatively, a compound of formula (1) can be acylated using substituted benzoyl chlorides in the presence of a base, such as triethylamine or pyridine.

The protecting group in intermediate (3) can be removed under acidic or basic conditions to give the compounds of formula (1). The deprotection of such compounds is well known and appreciated in the art.

In an optional step, a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I) can be formed by reaction of an appropriate free base of Formula (I) with an appropriate pharmaceutically acceptable acid in a suitable solvent under standard conditions. Additionally, the formation of such salts can occur simultaneously upon deprotection of a nitrogen protecting group. The formation of such salts is well known and appreciated in the art.

15

Scheme II



Scheme II depicts the alkylation of an appropriate compound of formula (4) with an aryl boronic acid (5) to give a compound of formula I after deprotection of the intermediate (6). Y is trifluoromethanesulfonyl or a halogen, such as Br or I. R¹ is an aryl group, such as phenyl, or a heteroaryl group, such as pyridinyl.

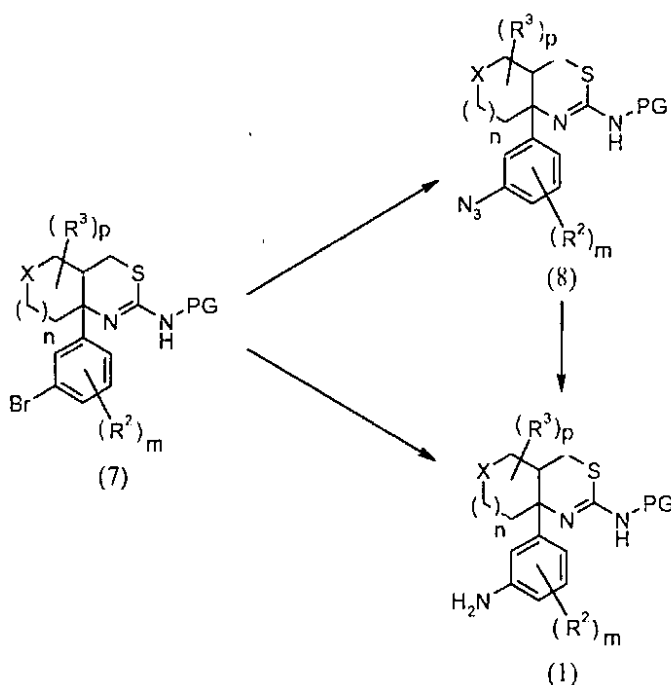
For example, an appropriate compound of formula (4) is reacted with an appropriate boronic acid (6) under Suzuki-Miyaura cross coupling conditions. The skilled artisan will recognize that there are a variety of conditions useful for facilitating such cross-coupling reactions. Accordingly, a suitable palladium reagent includes bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) with tricyclohexylphosphine, (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II)

-14-

chloride, palladium tetrakis(triphenylphosphine), or palladium(II) acetate. A suitable base includes cesium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, or potassium phosphate tribasic monohydrate.

The protecting group can be removed under acidic or basic conditions to give bi-
 5 aryl compounds of formula I. The deprotection of such compounds is well known and appreciated in the art.

Scheme III



Scheme III depicts two variations to prepare the primary amine (1) starting from
 10 an appropriate aryl bromide (7).

In one variation, azido-dehalogenation is performed on the appropriate aryl
 bromide (7) in the presence of an azide source, such as sodium azide. Such azido-
 dehalogenation reactions are well known and appreciated in the art. Reduction of the
 resulting azide (8) to the primary amine (1) may be effected by using a number of
 15 reducing agents well known in the art, such as LiAlH_4 , NaBH_4 , PPh_3 , or via
 hydrogenation conditions that are well known and described in the art.

Alternatively, the appropriate primary amine (1) can be prepared directly by
 reacting an appropriate aryl bromide (7) with an ammonia surrogate, such as
 trifluoroacetamide in the presence of a catalyst, such as copper iodide, a base, such as

-15-

potassium carbonate, and a ligand, such as (+/-) trans *N,N'*-dimethyl 1,2-cyclohexanediamine. Such reactions are well known and appreciated in the art.

As will be readily appreciated, compounds of formula (7) can be promptly prepared by methods similar to those described herein by procedures that are well-known and established in the art. As will be readily understood, the steps to prepare the compounds of formula I are dependent upon the particular compound being synthesized, the starting compound, and the relative lability of the substituted moieties.

Preparations and Examples

The following preparations and examples further illustrate the invention.

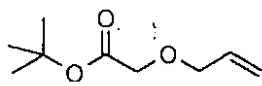
The names for the compounds of the present invention are provided by ChemDraw® Ultra, version 10.0.

The mass spectrometry data, unless specified otherwise, is obtained via LC/MS: Phenomenex Gemini C₁₈ (2.0 x 50 μm, 3.5 μm) column at a temperature of 50 °C +/- 10 °C with a flow rate of 1 mL/min. The elution system is 5 to 100% ACN w/ 0.1% ammonium hydroxide for 7.0 minutes then held at 100% ACN for 1.0 minute coupled with electrospray ionization (100-800 amu scan range; 0.2 amu step; 80v Fragmentor; 1.0 gain; 80 threshold).

The gas chromatography data unless specified otherwise is obtained via GC/MS: Agilent gas chromatography DB-5ms (0.25 mm x 15 m x 0.25 μm) with a temperature program of 60 - 280 °C in 7.3 minutes then held at 280 °C for 2.0 minutes and a split ratio of 20:1.

Preparation 1

tert-Butyl 2-(allyloxy)acetate



Tetrabutylammonium hydrogensulfate (470 g, 1.40 mol) is added to a solution of sodium hydroxide (6.6 Kg, 165 mol) in water (14 L) and toluene (14 L) at 20 °C. Allyl alcohol (801.5 g, 13.8 mol) is added and the mixture is stirred at 20 °C for 1h. The mixture is cooled to 5 °C, and *tert*-butyl 2-bromoacetate (4 Kg, 20.5 mol) is added slowly maintaining the internal temperature below 15 °C. The reaction mixture is stirred at room temperature for 16 h. The mixture is diluted with water (12 L) and hexanes (12 L) and

22

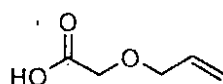
-16-

the organic phase is separated. The aqueous phase is extracted with MTBE (5 L). The combined organic phase is dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to afford the title compound as colorless oil (2.6 Kg, 100%). ES/MS m/e: 173 (M+1).

5

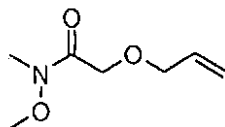
Preparation 2

2-(Allyloxy) acetic acid



Tert-butyl 2-(allyloxy)acetate (2.6 Kg, 15.1 mol) is added to dichloromethane (14 L). 4 M HCl in dioxane (14 L) is added in one portion and the solution is stirred at 25 °C for 16 h. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is dried under vacuum at room temperature to afford the title compound (2.2 Kg, 100%). ES/MS m/e: 117 (M+1).

10

Preparation 32-(Allyloxy)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide

15

Thionyl chloride (1.5 L) is added in one portion to a solution of 2-(allyloxy) acetic acid (2.2 Kg, 18.9 mol) in toluene (3.0 L), and the mixture is heated at 65 °C under a nitrogen atmosphere for 1h. The mixture is cooled to room temperature and is added to a solution of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.1 Kg, 21.5 mol) and *N*-methyl morpholine (6.5 L, 59.2 mol) in dichloromethane (19 L.) at 5 °C. The reaction mixture is stirred at 25 °C for 16 h. Water is added, and the reaction mixture is extracted with dichloromethane. The combined organic phase is collected and washed with 1 M HCl (6 L), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with ethyl acetate in hexanes to afford the title compound (1.49 Kg, 50%). ES/MS m/e: 160 (M+1).

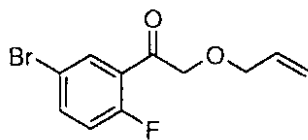
20

25

Preparation 4

2-(Allyloxy)-1-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethanone

-17-



To a stirred -72 °C solution of 4-bromo-1-fluoro-2-iodobenzene (130.4 g, 433.5 mmol) in tetrahydrofuran (722 mL) is added 2.5 M butyl lithium in hexane (173.4 mL, 433.5 mmol) under a nitrogen atmosphere over 40 min. The reaction is stirred for 30 minutes at -72 °C and 2-(allyloxy)-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (57.5 g, 361.2 mmol) in tetrahydrofuran (115 mL) is added dropwise for 35 minutes. After 45 min at -72 °C, the cooling bath is removed and mixture is warmed to 25 °C. The reaction is quenched with saturated aqueous NH₄Cl (500 mL), diluted with water (300 mL) and extracted three times with ethyl acetate. Organics are combined, dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by silica gel chromatography using a linear gradient of 5% to 10% ethyl acetate in hexanes to give the title compound (63 g, 64%). ES/MS m/c (⁷⁹Br/⁸¹Br) 273/275 (M+1).

The following compounds in Table 1 are prepared essentially as described in the preparation of 2-(allyloxy)-1-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethanone.

Table 1

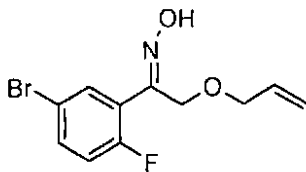
Prep	Chemical name	NMR or ES/MS (m/c)
4a	2-(Allyloxy)-1-(3-bromophenyl)ethanone	NMR ¹
4b	2-(Allyloxy)-1-(3-bromo-5-fluorophenyl)ethanone	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 271/273 (M-1)
4c	2-(Allyloxy)-1-(5-bromo-2,4-difluorophenyl)ethanone ²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 291/293 (M+1)
4d	2-(Allyloxy)-1-(3-bromo-4-fluorophenyl)ethanone; 2-(allyloxy)-1-(2-fluoro-5-iodophenyl)ethanone ³	Isomer 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 273/275 (M+1); Isomer 2: 593 (M+1)

- 1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.34-5.23 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 2H).
- 2 Diethyl ether is utilized instead of THF as the reaction solvent.
- 3 3:1 Toluene:hexane is utilized instead of THF as the reaction solvent.
- Compounds are recovered as a mixture

Preparation 5

2-(Allyloxy)-1-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethanone oxime

23



To a solution of 2-(allyloxy)-1-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethanone (118 g, 432.1 mmol) in ethanol (1.7 L) is added hydroxylamine hydrochloride (34.5 g, 496.9 mmol) and sodium ethanoate (40.8 g, 496.9 mmol) at 25 °C. The reaction is heated at 70 °C for 1 hr. The reaction is cooled and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is washed with water (1 L) and is extracted three times with dichloromethane (3 X 500 mL). The organic phase is dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent is removed under reduced pressure, to obtain the title compound as a mixture of two possible oximes (120 g, 96%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 288, 290 (M+1).

The following compounds in Table 2 are prepared essentially as described in the preparation of 2-(allyloxy)-1-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethanone oxime.

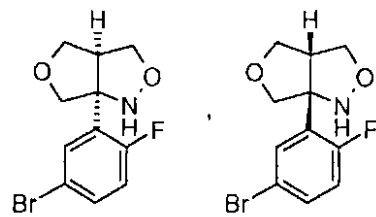
Table 2		
Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
5a	(E,Z)-2-(Allyloxy)-1-(3-bromophenyl)ethanone oxime	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 270/272
5b	(E,Z)-2-(Allyloxy)-1-(3-bromo-5-fluorophenyl)ethanone oxime	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 288/290
5c	(E,Z)-2-(Allyloxy)-1-(5-bromo-2,4-difluorophenyl)ethanone oxime	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 306/308
5d	(E,Z)-2-(Allyloxy)-1-(3-bromo-4-fluorophenyl)ethanone oxime; (E,Z)-2-(Allyloxy)-1-(2-fluoro-5-iodophenyl)ethanone oxime ⁴	Isomer 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 288/290; Isomer 2: 336

⁴ Compounds are recovered as a mixture.

15

Preparation 6

Racemic (3aSR,6aSR)-6a-(5-Bromo-2-fluorophenyl)hexahydrofuro[3,4-c]isoxazole



A solution of 2-(allyloxy)-1-(5-bromo-2-fluorophenyl)ethanone oxime (120 g, 417 mmol) in xylene (2 L) is heated at 140 °C for 6 h. The reaction is cooled and the solvent is removed under reduced pressure to give a solid. The solid is purified by
5 trituration with 9:1 hexanes/MTBE to give the title compound (85 g, 72%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 288, 290 (M+1).

The following compounds in Table 3 are prepared essentially as described in the preparation of racemic (3aSR,6aSR)-6a-(5-bromo-2-fluorophenyl)hexahydrofuro[3,4-c]isoxazole.

10 Table 3

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
6a	Racemic (3aSR,6aSR)-6a-(3-Bromophenyl)hexahydrofuro[3,4-c]isoxazole	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 270/272
6b	Racemic (3aSR,6aSR)-6a-(3-Bromo-5-fluorophenyl)hexahydrofuro[3,4-c]isoxazole	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 288/290
6c	Racemic (3aSR,6aSR)-6a-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)hexahydrofuro[3,4-c]isoxazole ⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 306/308
6d	Racemic (3aSR,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)hexahydrofuro[3,4-c]isoxazole; Racemic (3aSR,6aSR)-6a-(2-Fluoro-5-iodophenyl)hexahydrofuro[3,4-c]isoxazole ^{5, 6}	Isomer 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 288/290; Isomer 2: 336

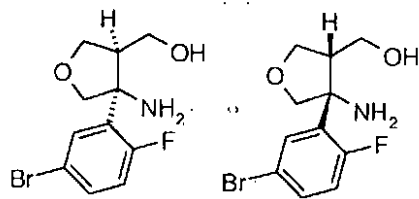
5 This reaction is performed in toluene for 18 hours at 150 °C in a sealed tube.

6 Compounds are recovered as a mixture.

Preparation 7

Racemic ((3RS,4SR)-4-Amino-4-(5-bromo-2-fluorophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol

15



20

Zinc powder (190 g, 2.91 mol) is added to a mixture of racemic (3aSR,6aSR)-6a-(5-bromo-2-fluorophenyl)hexahydrofuro[3,4-c]isoxazole (84 g, 290 mmol) in acetic acid (1.4 L) at a rate maintaining the temperature below 30 °C. The reaction is heated at 40 °C for 5 h. The reaction is cooled to room temperature and is filtered through a pad of diatomaceous earth, washed with acetic acid and water (200 mL). The solvent is removed under reduced pressure. Water (500 mL) is added to the residue, and the pH is adjusted to pH 10 with 2 M aqueous sodium hydroxide. The basic aqueous suspension is extracted three times with 15% isopropyl alcohol in dichloromethane (3X 500 mL). The combined organic layer is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure to give the title compound as a white solid (73.0 g, 86%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 290, 292 (M+1).

The following compounds in Table 4 are prepared essentially as described in the preparation of racemic ((3RS,4SR)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol.

Table 4

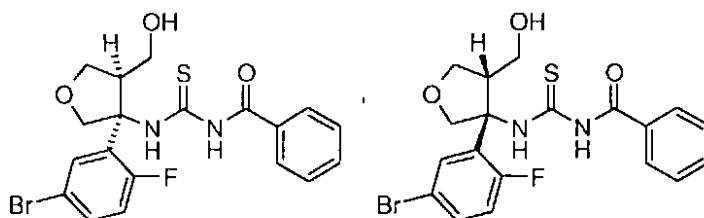
Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
7a	Racemic ((3RS,4SR)-4-Amino-4-(3-bromophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 272/274
7b	Racemic ((3RS,4SR)-4-Amino-4-(3-bromo-5-fluorophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 290/292
7c	Racemic ((3RS,4SR)-4-Amino-4-(5-bromo-2,4-difluorophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 308/310
7d	Racemic ((3RS,4SR)-4-Amino-4-(3-bromo-4-fluorophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol; racemic ((3RS,4SR)-4-amino-4-(2-fluoro-5-iodophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol ⁷	Isomer 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 290/292; Isomer 2: 338

⁷ 20 equivalents of zinc dust are used in 0.06 M acetic acid. Compounds are recovered as a mixture.

Preparation 8

Racemic *N*-((3SR,4RS)-3-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ylcarbamothioyl)benzamide

-21-



- To a solution of racemic ((3RS,4SR)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorophenyl)tetrahydrofuran-3-yl)methanol (75 g, 259 mmol) in tetrahydrofuran (1.3 L) at 25 °C under a nitrogen atmosphere is added dropwise
- 5 bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide (76.3 mL, 259 mmol) keeping the internal temperature below 30 °C. The reaction is stirred at 25 °C for 30 minutes. Benzoyl isothiocyanate (38.4 mL, 284 mmol) is added over 10 minutes keeping internal temperature below 35 °C and the reaction is stirred at 25 °C for 30 min. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (500 mL) and is washed three times with 1 N HCl
- 10 (3 X 500 mL), followed by water and brine. The solution is dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by silica gel chromatography using a linear gradient of 25% to 50% ethyl acetate in hexanes to give the title compound (110 g, 94%). ES/MS m/c ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 453, 455 (M+1).

- The following compounds in Table 5 are prepared essentially as described in the
- 15 preparation of racemic *N*-((3SR,4RS)-3-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl)carbamothioyl)benzamide.

Table 5

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
8a	Racemic <i>N</i> -((3SR,4RS)-3-(3-Bromophenyl)-4-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl)carbamothioyl)benzamide	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 435/437
8b	Racemic <i>N</i> -((3SR,4RS)-3-(3-Bromo-5-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl)carbamothioyl)benzamide	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 453/455
8c	Racemic <i>N</i> -((3SR,4RS)-3-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl)carbamothioyl)benzamide	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 471/473

23

8d	Racemic <i>N</i> -((3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i>)-3-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ylcarbamoithiyl)benzamide; racemic <i>N</i> -((3 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i>)-3-(2-Fluoro-5-iodophenyl)-4-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ylcarbamoithiyl)benzamide ⁸	Isomer 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455; Isomer 2: 501
----	--	--

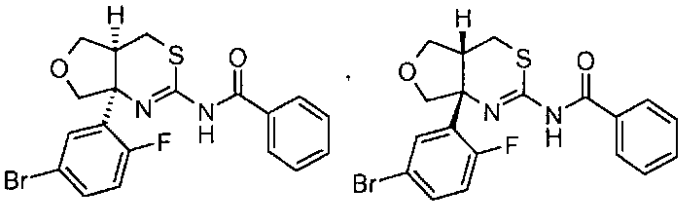
8 Compounds are recovered as a mixture.

Preparation 9

Racemic *N*-((4*aSR*,7*aS*

R)-7*a*-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide

5



To a 15 °C mixture of racemic *N*-((3*SR*,4*RS*)-3-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ylcarbamoithiyl)benzamide (110 g, 243 mmol) and triphenylphosphine (76.4 g, 291 mmol) in tetrahydrofuran (970 mL) is added di-*tert*-butyl azodicarboxylate (67.1 g, 291 mmol) in 3 portions over 10 minutes keeping internal temperature below 25 °C. After the addition, the reaction mixture is stirred at 25 °C for 1 hour. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by silica gel chromatography using a linear gradient of 14% to 33% ethyl acetate in hexanes to give the title compound (80 g, 76%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 435, 437 (*M*+1).

15 The following compounds in Table 6 are prepared essentially as described in the preparation of racemic *N*-((4*aSR*,7*aSR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide.

Table 6

Prep	Chemical name	ES/MS (<i>m/e</i>) (<i>M</i> +1)
9a	Racemic <i>N</i> -((4 <i>aSR</i> ,7 <i>aSR</i>)-7 <i>a</i> -(3-Bromophenyl)-4 <i>a</i> ,5,7,7 <i>a</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 417/419
9b	Racemic <i>N</i> -((4 <i>aSR</i> ,7 <i>aSR</i>)-7 <i>a</i> -(3-Bromo-5-fluorophenyl)-4 <i>a</i> ,5,7,7 <i>a</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435/437

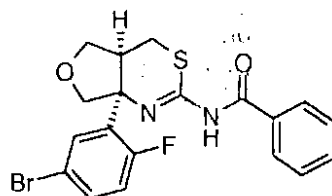
9c	Racemic <i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide ⁹	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455
9d	Racemic <i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide; racemic <i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(2-Fluoro-5-iodophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide ¹⁰	Isomer 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435/437; Isomer 2: 483

9 Purified by radial chromatography eluting with 10% to 15% ethyl acetate in hexane.

10 Compounds are recovered as a mixture.

Preparation 10

- 5 *N*-((4a*S*, 7a*S*)-7a-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



- Racemic *N*-((4aSR,7aSR)-7a-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (108 g, 248 mmol) is purified by chiral HPLC:
 10 Chiralcel OJ-H 8 x 25 cm column; eluent: 90 : 10 (methanol : acetonitrile) with 0.2% dimethylethylamine; flow: 300 mL/min at UV 254 nm. The second eluting isomer is isolated to provide the enantiomerically enriched title compound (42.0 g, 40%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 434.9/436.9 (*M*+1).

- The following compounds in Table 7 are prepared essentially as described in the
 15 preparation of *N*-((4a*S*, 7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide.

Table 7

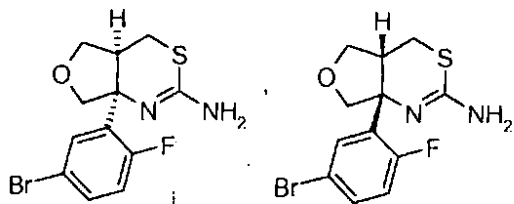
Prep	Chemical name	ES/MS (<i>m/e</i>) (<i>M</i> +1)
10a	<i>N</i> -((4a <i>S</i> , 7a <i>S</i>)-7a-(3-Bromophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 417/419
10b	<i>N</i> -((4a <i>S</i> , 7a <i>S</i>)-7a-(3-Bromo-5-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435/437

76

10c	<i>N</i> -((4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-7a-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455
-----	---	--

Preparation 11

Racemic (4a*SR*,7a*SR*)-7a-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-amine



5 5 N Aqueous hydrochloric acid (158 mL) is added to *N*-(7a-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (16.35 g, 7.89 mmol) and the mixture is heated to 90 °C. After 18 hours, the mixture is allowed to cool to ambient temperature and washed with dichloromethane. The organic layer is
10 extracted once with 5 N aqueous hydrochloric acid. The pH of the aqueous layer is adjusted to basic with 50% aqueous sodium hydroxide and is extracted twice with 10% isopropyl alcohol : dichloromethane. The organic layer is concentrated under reduced pressure. The resulting residue is purified by radial chromatography eluting with 2% to 5% 7 N ammonia in methanol: dichloromethane to give the title compound (2.23g, 47%).
15 ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 331, 333 (*M*+1).

The following compounds in Table 8 are prepared essentially by the method of racemic (4a*SR*,7a*SR*)-7a-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-amine.

Table 8

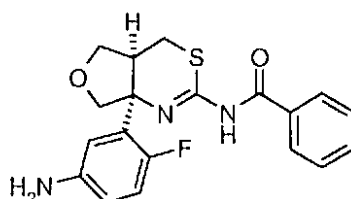
Prep	Chemical name	ES/MS (<i>m/e</i>) (<i>M</i> +1)
11a	Racemic (4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-7a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-amine; racemic (4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-7a-(2-Fluoro-5-iodophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-amine ¹¹	Isomer 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 331/333; Isomer 2: 379

20 11 Compounds are recovered as a mixture.

-25-

Preparation 12

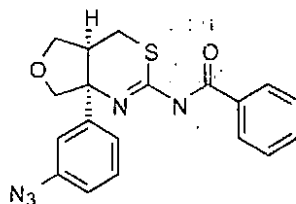
N-((4*S*,7*aS*)-7*a*-(5-Amino-2-fluorophenyl)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



- 5 To a 2 L round bottom flask is added *N*-((4*aS*, 7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3] thiazin-2-yl)benzamide (35.0 g, 80.4 mmol), trifluoroacetamide (16.2 g, 143 mmol), copper(I) iodide (2.66 g, 13.7 mmol), sodium iodide (21.3 g, 141 mmol) and potassium carbonate (21.5 g, 153 mmol). The flask is capped with a septum, vacuum and back filled with nitrogen. 1,4-dioxane (731 mL)
- 10 (previously degassed with vacuum-nitrogen) is added via cannula, and *N,N'*-dimethyl-, trans (+/-) 1,2-cyclohexanediamine (10.1 g, 70.8 mmol) is added. The mixture is placed in a preheated oil bath at 100 °C and stirred at this temperature for 19 h. The septum is replaced by a reflux condenser and a mixture of methanol (154 mL) and water (154 mL) is added through the condenser. The mixture is stirred at 100 °C for 3.5 h, cooled to
- 15 22 °C, and concentrated partially under reduced pressure (to 0.6 L volume). Aqueous ammonium hydroxide (25%, 154 mL) is added and the mixture is stirred for 10 min. The mixture is extracted three times with ethyl acetate (3 X 500 mL) and the solvent is removed under reduced pressure. A residue is obtained that is purified by flash chromatography with a linear gradient of 50% to 75% ethyl acetate in hexane to give the
- 20 title compound (14.9 g, 47%). ES/MS *m/e*: 372 (*M*+1).

Preparation 13

N-((4*aS*,7*aS*)-7*a*-(3-Azidophenyl)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



A 0.66 M solution of L-ascorbic acid is prepared by dissolving L-ascorbic acid sodium salt (0.79 g, 2.0 mmol) in water (6 mL). *N*-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-bromophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (1.40 g, 3.35 mmol) and 1,2-cyclohexanediamine, *N,N'*-dimethyl-, *trans* (+/-) (162 mg, 1.11 mmol) are dissolved in ethanol (13.4 mL). Sodium azide (0.661 g, 10.1 mmol) is added. The 0.66 M aqueous L-ascorbic acid sodium salt (2.24 mL) and water (2.58 mL) are added. The reaction flask is fitted with a reflux condenser and the mixture is degassed and evacuated with nitrogen. Copper (II) sulfate pentahydrate (0.184 g, 0.738 mmol) is added and the reaction flask is heated to 80 °C and stirred for 1.5 h. The reaction mixture is cooled to room temperature and ice water is added. The reaction mixture is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phase is dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure to give a residue that is purified on silica gel with 50% ethyl acetate in hexanes to give the title compound (0.620 g, 49%). Further elution of the flash column with 100% ethyl acetate yields more title compound (0.488 g, 41%). ES/MS *m/e*: 380 (*M*+1).

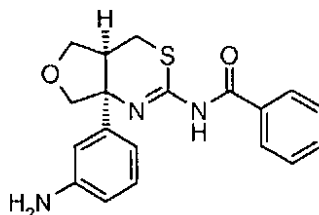
The following compounds in Table 9 are prepared essentially by the method of *N*-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-azidophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide.

Table 9

Prep	Chemical name	ES/MS (<i>m/e</i>) (<i>M</i> +1)
13a	Racemic <i>N</i> -((4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-7a-(3-Azidophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	380
13b	<i>N</i> -((4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-7a-(3-azido-5-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	398

Preparation 14

N-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-Aminophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



-27-

N-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-azidophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.62 g, 1.63 mmol) is diluted with ethanol (10 mL) and Pd on carbon (10%, wet, 0.062 g). The mixture is degassed and stirred at room temperature under hydrogen (30 psi) overnight. The mixture is filtered through diatomaceous earth using ethanol as a rinse. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound, (0.106 g, 18%). ES/MS *m/e*: 354 (*M*+1).

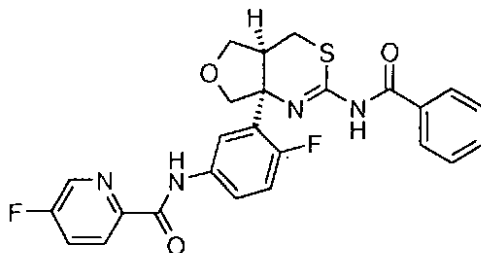
The following compounds in Table 10 are prepared essentially by the method of *N*-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-aminophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide.

10 Table 10

Prep	Chemical name	ES/MS (<i>m/e</i>) (<i>M</i> +1)
14a	Racemic <i>N</i> -((4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-7a-(3-Aminophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	354
14b	<i>N</i> -((4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-7a-(3-Amino-5-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	372

Preparation 15

N-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Benzamido-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide



15

A mixture of *N*-((4a*S*,7a*S*)-7a-(5-amino-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (20.4 g, 51.8 mmol), 5-fluoropicolinic acid (8.77 g, 62.2 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (10.3 g, 67.4 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (13.2 g, 67.4 mmol) in a mixture of dichloromethane (345 mL) and DMF (6.5 mL) is stirred at 22 °C for 80 min. A solution of 2 M sodium hydroxide (129.5 mL, 259 mmol) is added and the stirring is continued for 10 min. The mixture is separated and the aqueous phase is extracted with

20

28

twice with dichloromethane (2X100 mL). The organic layer is concentrated under reduced pressure and the residue is diluted with ethyl acetate (200 mL). The organic layer is washed with cooled water (2 x 50 mL), brine (50 mL) and filtered through a short pad of silica using 100% ethyl acetate to give title compound (23.8 g, 79%). ES/MS m/e: 495 (M+1).

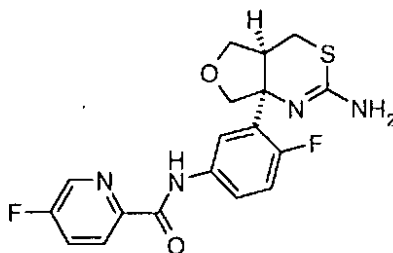
The following compounds in Table 11 are prepared essentially as described in the preparation of *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-benzamido-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide.

Table 11

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
15a	<i>N</i> -(3-((4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-Benzamido-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)-5-fluoropicolinamide	477
15b	<i>N</i> -(3-((4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-Benzamido-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)-5-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide	495
15c	Racemic <i>N</i> -(3-((4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-2-Benzamido-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)-5-fluoropicolinamide	477

Preparation 16

N-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide



A solution of *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-benzamido-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide (23.7 g 40.8 mmol), *o*-methylhydroxylamine hydrochloride (34.4 g, 412 mmol) and pyridine (33.3 mL) in ethanol (735 mL) is heated to 50 °C for 4 h. The mixture is concentrated. The residue is washed twice with methyl *tert*-butyl ether (2 X 250 mL) and poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (453 mL). The suspension is shaken for 5 min and extracted with dichloromethane (1 x 1 L and 2 x 0.5 L). The organic layer is washed with water (0.5 L) dried over magnesium sulfate and the solvent is removed under

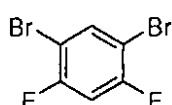
-29-

reduced pressure to afford a solid. Additional solid is obtained from the aqueous phase by filtration. The solids are combined and triturated with water (300 mL) in an ultrasound bath for 30 min. The suspension is filtered off, washed with water, and dried under vacuum to give title compound (17.3 g, 100%). ES/MS m/c: 391 (M+1).

5

Preparation 17

1,5-Dibromo-2,4-difluorobenzene

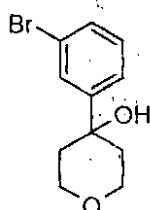


Iron powder (16.49 g, 291 mmol) is added to 1-bromo-2,4-difluorobenzene (110 mL, 968 mmol) in 1,2-dichloroethane (968 mL) in a 3-neck flask at ambient temperature under a stream of nitrogen. A solution of bromine (59.7 mL, 1.16 mol) in 1,2-dichloroethane (968 mL) is added dropwise over 1 hour and the reaction mixture is stirred at ambient temperature for 18 h. The reaction mixture is cooled to 0 °C and a saturated aqueous solution of sodium bisulfite (1.11 L, 533 mmol) is added portionwise and the mixture is separated. The aqueous phase is extracted with dichloromethane. The organic layer is washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer is dried over sodium sulfate, and the solvent is removed under reduced pressure to give a residue purified with a pad of silica using diethyl ether to give the title compound (229 g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (dd, J= 4.6, 6.8 Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H).

20

Preparation 18

4-(3-Bromophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol,



To a stirred -78 °C solution of 1,3-dibromobenzene (19.71 g, 81.05 mmol) in THF (150 mL) is added 1.6 M butyl lithium in hexane (50.66 mL, 81.05 mmol) and the reaction is stirred 10 minutes. 4H-Pyran-4-one, tetrahydro- (5.41 g, 54.04 mmol) is added

25

dropwise and the reaction is stirred at -78 °C for 2 h. The reaction is quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride (25 mL) and is then diluted with minimal water and extracted with EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the solvent is removed under reduced pressure to afford a residue that is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 5% to 100% EtOAc in hexanes to give the title compound (11.18 g, 76%). GC-MS (m/c): (⁷⁹Br/⁸¹Br) 256, 258 (M-1).

The following compounds in Table 12 are prepared essentially as described in the preparation of (4-(3-bromophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol.

Table 12

Prep. No.	Chemical name	NMR or ES/MS (m/c)
18a	4-(5-Bromo-2-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276 (GC-MS)
18b	4-(3-Bromo-4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol ¹²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276 (GC-MS)
18c	4-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 292/294 (GC-MS)
18d	1-(3-Bromophenyl)cyclohexanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 254/256 (GC-MS)
18e	1-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)cyclopentanol	192 (GC-MS)
18f	1-(3-Bromophenyl)cyclopentanol ¹³	NMR ¹⁴

- 10
- 12

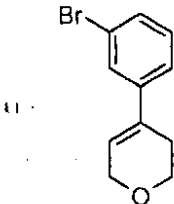
2:1 toluene:hexanes is used as the reaction solvent.
- 13

Diethyl ether is used as the reaction solvent.
- 14

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.99-1.82 (m, 8H).

Preparation 19

4-(3-Bromophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran



-31-

A mixture of 4-(3-bromophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (11.17 g, 41.3 mmol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.797 g, 4.13 mmol) in toluene (100 mL) is heated to reflux for 30 minutes using a Dean-Stark trap to remove water. The reaction is diluted with water and 5 N NaOH and extracted with EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the solvent is removed under reduced pressure to afford a residue that is purified on silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 5% to 100% EtOAc in hexanes to give the title compound (8.85 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.45-2.50 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 5.71 Hz), 4.31 (q, 2H, J = 3.07 Hz, J = 5.71 Hz), 6.12-6.14 (m, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 7.91 Hz), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.51 (t, 1H, J = 1.76 Hz).

The following compounds in Table 13 are prepared essentially as described in the preparation of 4-(3-bromophenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran.

Table 13

Prep	Chemical name	NMR or GC-MS (m/e)
19a	4-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 256/258
19b	4-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 256/258
19c	4-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276
19d	1-Bromo-3-cyclohexenylbenzene	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 236/238
19e	4-Cyclopentenyl-1-fluoro-2-methoxybenzene	192
19f	1-Bromo-3-cyclopentenylbenzene	NMR ¹⁵

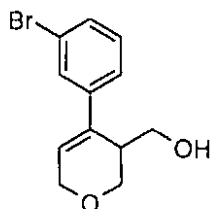
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.21-6.17 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.01 (quintet, J = 7.5 Hz, 2H).

Preparation 20

(4-(3-Bromophenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)methanol

30

-32-



- A 0 °C solution of 4-(3-bromophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran (0.50 g, 2.09 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) is treated with paraformaldehyde (0.208 g, 2.20 mmol) and stirred for 5 minutes at 0 °C. A 1 M solution of dimethylaluminum chloride in hexanes (3.03 mL, 3.03 mmol) is added drop-wise to the slurry. The reaction is warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction is cooled to 0 °C and more paraformaldehyde (0.208 g, 2.20 mmol) and 1 M solution of dimethylaluminum chloride in hexanes (3.03 mL, 3.03 mmol) is added. The reaction is warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction is quenched by pouring into an ice/1 N HCl mixture and is extracted three times with EtOAc. The combined organic layers are dried over Na₂SO₄ and the solvent is removed under reduced pressure to afford a residue that is purified on silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 5% to 100% EtOAc in hexanes to give the title compound (0.315 g, 53%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 3.1, 11.4 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 2.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 4.6, 6.4 Hz, 1H).

The following compounds in Table 14 are prepared essentially as described in the preparation of (4-(3-bromophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methanol.

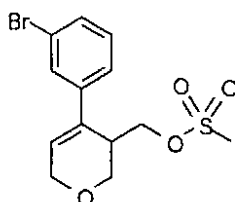
Table 14

Prep	Chemical name	NMR or GC-MS (m/e) (M+1)
20a	(4-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methanol	(¹⁹ Br/ ⁸¹ Br) 286/288
20b	(4-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methanol	NMR ¹⁶
20c	(4-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methanol	NMR ¹⁷
20d	(2-(3-Bromophenyl)cyclohex-2-enyl)methanol	(¹⁹ Br/ ⁸¹ Br) 266/268
20e	(2-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)cyclopent-2-enyl)methanol	222

20f	(2-(3-Bromophenyl)cyclopent-2-enyl)methanol	NMR ¹⁸
16	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 (dd, J = 2.2, 6.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 3H), 3.73 (dd, J = 3.1, 11.4 Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H).	
5	17 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 10.1 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 3.5, 11.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.75-1.91 (s, 1H).	
10	18 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.67 (dd, J = 3.7, 10.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 6.4, 10.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 1.3, 2.6 Hz, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.02-2.02 (m, 1H).	

Preparation 21

(4-(3-Bromophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methyl methanesulfonate



A 0 °C solution of (4-(3-bromophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methanol (0.305 g, 1.08 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) is treated with triethylamine (0.218 g, 2.15 mmol) and then methanesulfonyl chloride (0.148 g, 1.29 mmol) and the reaction is stirred at 0 °C for 30 min. The reaction is diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the solvent is removed under reduced pressure to afford the title compound (0.432 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.18 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 1.5, 11.6 Hz, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H).

The following compounds in Table 15 are prepared essentially as described in the preparation of (4-(3-bromophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methyl methanesulfonate.

Table 15

Prep	Chemical name	NMR or GC-MS (m/c) (M+1)
21a	(4-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methyl methanesulfonate	NMR ¹⁹
21b	(4-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methyl methanesulfonate	NMR ²⁰

21c	(4-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methyl methanesulfonate	NMR ²¹
21d	(2-(3-Bromophenyl)cyclohex-2-enyl)methyl methanesulfonate	NMR ²²
21e	(2-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)cyclopent-2-enyl)methyl methanesulfonate	300
21f	(2-(3-Bromophenyl)cyclopent-2-enyl)methyl methanesulfonate ²³	NMR ²⁴

19 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (ddd, J = 8.4, 4.4, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.6, 6.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 10.1 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.20-4.31 (m, 3H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.89 (s, 3H).

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, J = 2.2, 6.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.6, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.24 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 1.3, 11.4 Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.6, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 2.95 (s, 4H).

21 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 10.3 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.20-4.31 (m, 3H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.92 (s, 4H).

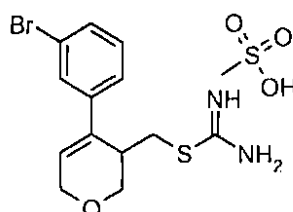
22 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.44 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.08-6.11 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 2H), 3.08-3.13 (brd, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H).

23 DMAP and triethylamine is utilized in this reaction.

24 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 4.0, 10.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 7.9, 9.7 Hz, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 17.0, 7.8, 3.8 Hz, 1H).

Preparation 22

(4-(3-Bromophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methyl carbamimidodithioate methanesulfonate



A mixture of (4-(3-bromophenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)methyl methanesulfonate (4.82 g, 11.7 mmol) and thiourea (1.78 g, 23.3 mmol) in isopropyl alcohol (100 mL) is heated to reflux for 24 h. The reaction is cooled and the solvent is removed under reduced vacuum to give a residue that is combined with acetonitrile (30 mL) and hexanes (10 mL). A solid crystallizes and the slurry is cooled to 0 °C. The slurry is filtered using 3 : 1 ACN : hexanes as a rinse (25 mL) to give the title compound as the mesylate salt (3.45 g, 70%). ES/MS m/c (⁷⁹Br/⁸¹Br) 327, 329 (M+1).

The following compounds in Table 16 are prepared essentially as described in the preparation of (4-(3-bromophenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)methyl carbamimidothioate methanesulfonate.

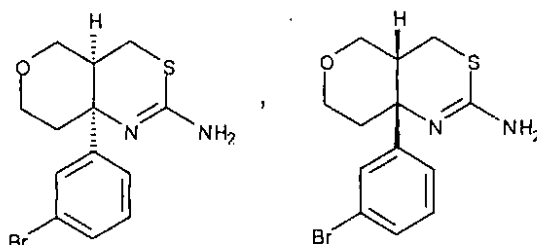
Table 16

Prep	Chemical name	ES/MS (m/c) (M+1)
22a	(4-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)methyl carbamimidothioate methanesulfonate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345/347
22b	(4-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)methyl carbamimidothioate methanesulfonate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345/347
22c	(4-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-3,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)methyl carbamimidothioate methanesulfonate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 363/365
22d	(2-(3-Bromophenyl)cyclohex-2-enyl)methyl carbamimidothioate methanesulfonate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 325/327
22e	(2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)cyclopent-2-enyl)methyl carbamimidothioate methanesulfonate	281
22f	(2-(3-bromophenyl)cyclopent-2-enyl)methyl carbamimidothioate methanesulfonate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 311/313

5

Preparation 23

Racemic (4aSR,8aSR)-8a-(3-Bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-amine



- 10 A mixture of (4-(3-bromophenyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)methyl carbamimidothioate methanesulfonate (3.41 g, 8.05 mmol) in methanesulfonic acid (35 mL) is heated at 50 °C for 5 h. The reaction is cooled and added to ice water. The mixture is diluted with EtOAc and the pH adjusted with 5 N NaOH to basic. The basic aqueous layer is extracted three times with ethyl acetate and the organic layer is dried
- 15 over Na₂SO₄. The solvent is removed under reduced pressure. The resulting residue is triturated with CH₂Cl₂ to give the title racemic compound. Additional racemic product is obtained by purification of the filtrate by silica gel chromatography eluting with a linear

gradient of 1% to 10% 7 M NH₃/MeOH in CH₂Cl₂ (1.99 g, 76%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 327, 329 (M+1).

The following compounds in Table 17 are prepared essentially as described in the preparation of (4aSR,8aSR)-8a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-amine.

Table 17

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
23a	Racemic (4aSR,8aSR)-8a-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-amine ²⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345, 347
23b	Racemic (4aSR,8aSR)-8a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-amine ²⁶	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345/347
23c	Racemic (4aSR,8aSR)-8a-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-amine ²⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 363/365
23d	Racemic (4aRS,8aSR)-8a-(3-Bromophenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]thiazin-2-amine	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 325/327
23e	Racemic (4aRS,7aSR)-7a-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine ²⁷	281
23f	Racemic (4aRS,7aSR)-7a-(3-Bromophenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine methanesulfonate ²⁸	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 311/313

25 The reaction is heated at 90 °C overnight.

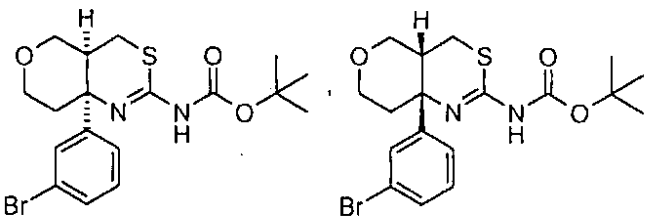
26 The reaction is heated at 50 °C for 5 h.

27 The reaction is stirred at room temperature for 3 h.

28 The reaction is stirred at room temperature for 17 h. Product isolated as the salt.

Preparation 24

Racemic *tert*-Butyl (4aSR,8aSR)-8a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate



A mixture of racemic (4aSR,8aSR)-8a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-amine (2.08 g, 6.36 mmol) and di-*t*-butyldicarbonate (2.77 g, 12.7 mmol) in 1,4-dioxane (60 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (60 mL) is stirred at room temperature for 8 h. The mixture is diluted with water and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers are dried over Na₂SO₄.

-37-

and the solvent is removed under reduced pressure to afford material that is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 5% to 100% EtOAc in hexanes to give the title compound (2.81 g, 100 %). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 427, 429 ($M+1$).

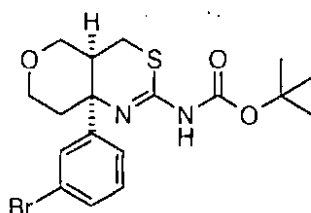
- The following compounds in Table 18 are prepared essentially as described in the preparation of racemic *tert*-butyl (4aSR,8aSR)-8a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate.

Table 18

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) ($M+1$)
24a	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4aSR,8aSR)-8a-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 445/447
24b	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4aSR,8aSR)-8a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 445/447
24c	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4aSR,8aSR)-8a-(5-bromo-2,4-difluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 463/465
24d	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4aRS,8aSR)-8a-(3-bromophenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 425/427
24e	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4aRS,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	381
24f	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4aRS,7aSR)-7a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 411/413
24g	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4aSR,7aSR)-7a-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 431/433

Preparation 25

- 10 *tert*-Butyl (8aS)-8a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate,



- Racemic *tert*-butyl (4aSR,8aSR)-8a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (2.80 g, 6.55 mmol) is purified by
 15 chiral HPLC: Column: Chiralcel OJ 8 x 35 cm; eluent: 75 : 25 (methanol : acetonitrile);
 flow: 400 mL/min at UV 260 nm. The second eluting isomer is isolated to provide the

enantiomerically enriched title compound (1.31 g, 47%). ES/MS m/c (⁷⁹Br/⁸¹Br) 427, 429 (M+1).

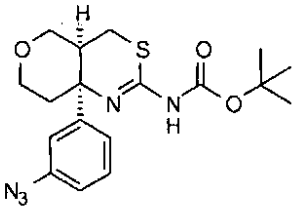
The following compounds in Table 19 are prepared essentially as described in the preparation of *tert*-butyl (8a*S*)-8a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate.

Table 19

Prep. No.	Chemical name	ES/MS (m/c) (M+1)
25a	<i>tert</i> -Butyl (8a <i>S</i>)-8a-(5-bromo-2-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
25b	<i>tert</i> -Butyl (8a <i>S</i>)-8a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
25c	<i>tert</i> -Butyl (8a <i>S</i>)-8a-(5-bromo-2,4-difluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
25d	<i>tert</i> -Butyl (8a <i>S</i>)-8a-(3-bromophenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 425/427
25e	<i>tert</i> -Butyl (7a <i>S</i>)-7a-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	381
25f	<i>tert</i> -Butyl (7a <i>S</i>)-7a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 411/413

Preparation 26

tert-Butyl (8a*S*)-8a-(3-azidophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate



A 0.33 M solution of copper sulfate is prepared by dissolving copper (II) sulfate pentahydrate (1.0 g, 2.0 mmol) in water (12 mL). A 0.66 M solution of L-ascorbic acid is prepared by dissolving L-ascorbic acid sodium salt (1.58 g, 4.0 mmol) in water (12 mL). To a solution of *tert*-butyl (8a*S*)-8a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.500 g, 1.20 mmol) in ethanol (3.6 mL) is added sodium azide (0.228 g, 3.50 mmol), 1,2-cyclohexanediamine,

-39-

N,N'-dimethyl-, trans (+/-) (0.0549 g, 0.386 mmol), 0.66 M aqueous L-ascorbic acid sodium salt (0.772 mL, 0.509 mmol), and water (0.71 mL) and the mixture is purged with nitrogen. A 0.33 M aqueous solution of copper (II) sulfate pentahydrate (0.773 mL, 0.255 mmol) is added and the reaction is heated to 80 °C for 12 min. The reaction is

5 poured into cold water to afford a blue mixture that is extracted three times with EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ to afford crude material which is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 5% to 100% EtOAc in hexanes to give the title compound (0.400 g, 88 %). ES/MS m/e: 390 (M+1).

The following compounds in Table 20 are prepared essentially as described in the

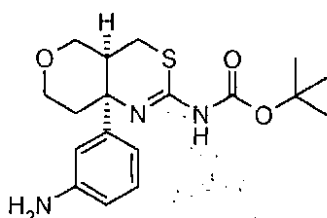
10 preparation of *tert*-butyl (8aS)-8a-(3-azidophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate.

Table 20

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
26a	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(5-azido-2-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	408
26b	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(3-azido-4-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	408
26c	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(3-azidophenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-benzo[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	388
26d	<i>tert</i> -Butyl (7aS)-7a-(3-azidophenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	374
26e	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4aSR,7aSR)-7a-(5-azido-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	394

Preparation 27

15 *tert*-Butyl (8aS)-8a-(3-aminophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate



A mixture of *tert*-butyl (8aS)-8a-(3-azidophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.398 g, 1.02 mmol) and palladium

20 on carbon -10% by weight (0.200 g) in ethanol (25 mL) is purged with nitrogen then

3d

hydrogen. The reaction is stirred at room temperature under hydrogen (30 psi) for 2 h. Na₂SO₄ is added to the reaction mixture and it is filtered through diatomaceous earth, using methanol to rinse the filter cake. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound (0.361 g, 97%). ES/MS m/c: 364 (M+1).

- 5 The following compounds in Table 21 are prepared essentially as described in the preparation of *tert*-butyl (8a*S*)-8a-(3-aminophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate.

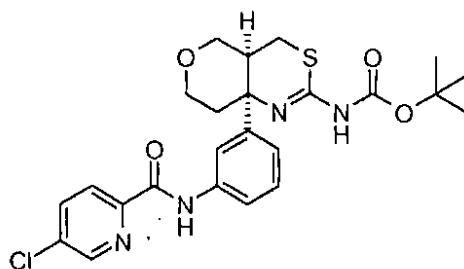
Table 21

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
27a	<i>tert</i> -Butyl (8a <i>S</i>)-8a-(5-amino-2-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	382
27b	<i>tert</i> -Butyl (8a <i>S</i>)-8a-(3-amino-4-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	382
27c	<i>tert</i> -Butyl (8a <i>S</i>)-8a-(3-aminophenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	362
27d	<i>tert</i> -Butyl (7a <i>S</i>)-7a-(3-aminophenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	348
27e	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-7a-(5-amino-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	368

10

Preparation 28

tert-Butyl (8a*S*)-8a-(3-(5-chloropicolinamido)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate



- To a mixture of *tert*-butyl (8a*S*)-8a-(3-aminophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.15 g, 0.413 mmol), 5-chloropyridine-2-carboxylic acid (0.078 g, 0.495 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (0.073 g, 0.536 mmol) in CH₂Cl₂ (2.75 mL) and DMF (0.3 mL) is added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.103 g, 0.536 mmol). The reaction is stirred overnight at room temperature. The reaction mixture is diluted with

water, 5 N NaOH (0.5 mL) and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layer is dried over Na₂SO₄ and the crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 5% to 100% EtOAc in hexanes to give the title compound (0.176 g, 85 %). ES/MS m/e: (³⁵Cl/³⁷Cl) 503, 505 (M+1).

5

The following compounds in Table 22 are prepared essentially as described in the preparation of *tert*-butyl (8aS)-8a-(3-(5-chloropicolinamido)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate.

Table 22

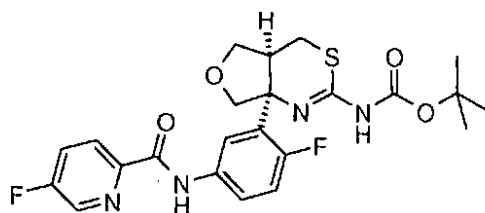
Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
28a	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(5-(5-chloropicolinamido)-2-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 521/523
28b	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(2-fluoro-5-(5-fluoropicolinamido)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	505
28c	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(2-fluoro-5-(thiazole-2-carboxamido)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	493
28d	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(2-fluoro-5-(picolinamido)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	487
28e	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(5-(5-chloropyrimidine-2-carboxamido)-2-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 522, 524
28f	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(2-fluoro-5-(5-fluoropyrimidine-2-carboxamido)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	506
28g	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(3-(5-chloropicolinamido)-4-fluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 521, 523
28h	<i>tert</i> -Butyl (8aS)-8a-(3-(5-chloropicolinamido)phenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-benzo[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 501, 503
28i	<i>tert</i> -Butyl (7aS)-7a-(3-(isonicotinamido)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	453
28j	<i>tert</i> -Butyl (7aS)-7a-(3-(picolinamido)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	453
28k	<i>tert</i> -Butyl (7aS)-7a-(3-(pyrazine-2-carboxamido)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	454
28m	<i>tert</i> -Butyl (7aS)-7a-(3-(pyrimidine-2-carboxamido)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	454
28n	<i>tert</i> -Butyl (7aS)-7a-(3-benzamidophenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	452

35

28p	<i>tert</i> -Butyl (7aS)-7a-(3-(pyrimidine-4-carboxamido)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	454
28q	Racemic <i>tert</i> -Butyl (7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropicolinamido)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	491
28r	Racemic <i>tert</i> -Butyl (7aSR)-7a-(5-(5-chloropicolinamido)-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	507
28s	Racemic <i>tert</i> -Butyl (7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropyrimidine-2-carboxamido)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	492

Preparation 29

tert-Butyl (4aS,7aS)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropicolinamido)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate



5

Racemic *tert*-butyl (4aSR,7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropicolinamido)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.226 g, 0.460 mmol) is purified by chiral HPLC: 2.1 x 25 cm Chiralcel OD-H, 5 micron column, 30% methanol/CO₂, flow rate: 70 mL/min, UV: 230 nm. The second eluting isomer is isolated to provide the enantiomerically enriched title compound (0.092 g, 41%). ES/MS (m/e): 491 (M+1).

10

The following compounds in Table 23 are prepared essentially by the method of *tert*-butyl (4aS,7aS)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropicolinamido)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate.

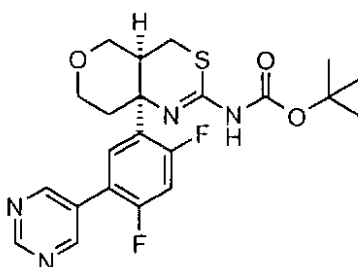
15 Table 23

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
29a	<i>tert</i> -Butyl (4aS,7aS)-7a-(5-(5-chloropicolinamido)-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	507

29b	<i>tert</i> -Butyl (4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropyrimidine-2-carboxamido)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-ylcarbamate	492
-----	---	-----

Preparation 30

tert-Butyl (8a*S*)-8a-(2,4-difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-*d*][1,3]thiazin-2-ylcarbamate



A mixture of *tert*-butyl 8a-(5-bromo-2,4-difluorophenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-*d*][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.300 g, 0.647 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (10 mL), ethanol (4 mL) and water (5 mL) is purged with nitrogen and heated to 97 °C. Pyrimidine-5-boronic acid (0.655 g, 5.18 mmol), cesium carbonate (1.90g, 5.83 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.091g, 0.129 mmol) is added in a single portion and the reaction is heated at 97 °C for 20 minutes. The reaction is cooled, diluted with water, and extracted with EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 5% to 100% EtOAc in hexanes to give the title compound (0.258 g, 86 %). ES/MS (m/e): 463 (M + 1).

The following compound in Table 24 are prepared essentially as described in the preparation of *tert*-butyl (8a*S*)-8a-(2,4-difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-*d*][1,3]thiazin-2-ylcarbamate.

Table 24

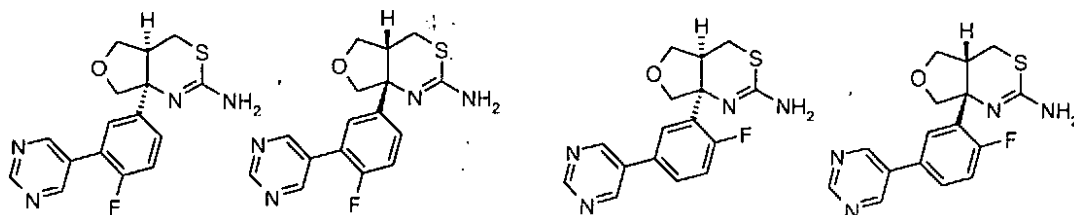
Prep. No.	Chemical name	ES/MS (m/e)
30a	Racemic <i>tert</i> -Butyl (4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-ylcarbamate; racemic <i>tert</i> -Butyl (4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-7a-(2-fluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-ylcarbamate ²⁹	453 (M+23)

²⁹ Compounds are recovered as a mixture.

Preparation 31

Racemic (4aSR,7aSR)-7a-(4-Fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine and

- 5 Racemic (4aSR,7aSR)-7a-(2-Fluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine



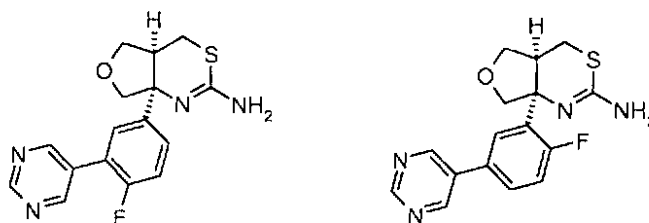
- A solution of 4 M Hydrogen chloride in dioxane (19.2 mL) is added to a mixture of racemic *tert*-butyl (4aSR,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate and racemic *tert*-butyl (4aSR,7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (1.80 g, 0.962 mmol) and the reaction is stirred at room temperature for 3 h. The mixture is diluted with aqueous 1 N HCl and is extracted with dichloromethane. Aqueous 5 N sodium hydroxide is added to the aqueous layer to make it basic and it is extracted twice with 10% isopropyl alcohol in dichloromethane. The solvent is removed under reduced pressure to give a residue that is purified on silica gel using radial chromatography eluting with 3% to 10% 2M ammonia in methanol : dichloromethane. The material is purified again using radial chromatography eluting with 10% isopropylamine : 30% ethyl acetate : 60% hexane to give the title compounds as a racemic two component mixture (0.231 g, 73%). ES/MS m/e: 331 (M+1).

Preparation 32

(4aS,7aS)-7a-(4-Fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine and

- 25 (4aS,7aS)-7a-(2-Fluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine

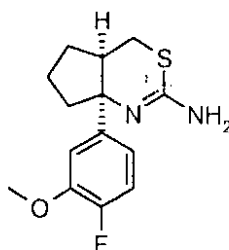
-45-



The mixture of racemic (4aSR,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine and racemic (4aSR,7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine (0.231 g, 0.697 mmol) are separated using a Chiralpak AD-H 3 x 25 cm column eluting with 3/2 EtOH : acetonitrile with 0.2% dimethylethylamine at a flow rate of 30 mL/min., 225 nM to give (4aS,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine ($T_R = 3.12$) (0.032 g, 14%): ES/MS m/c: 331 (M+1) and (4aS,7aS)-7a-(2-fluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine ($T_R = 4.479$) (0.058 g, 25%). ES/MS m/c: 331 (M+1).

Preparation 33

(7aS)-7a-(4-Fluoro-3-methoxyphenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine



To a solution *tert*-butyl 7a-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (1.04 g, 2.73 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) is added TFA (5 mL) and the reaction is stirred at room temperature for 16 hr. The solvent is removed under reduced pressure to give a residue that is diluted with water and 5N NaOH. The aqueous layer is extracted four times with EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the solvent is removed under reduced pressure. The crude product is purified with a 10 g SCX column using 4 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH and then 2 : 1 CH₂Cl₂ :

32

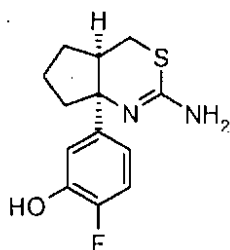
-46-

7 N NH₃ in MeOH to elute the product and give the title compound (0.756 g, 99%).

ES/MS m/c: 281 (M+1).

Preparation 34

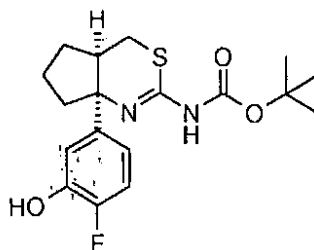
5-((7aS)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-7a-yl)-2-fluorophenol



To a -78 °C solution of (7aS)-7a-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine (0.717 g, 2.56 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) is added boron tribromide 11.20 g, 7.67 mmol). The reaction is warmed to 0 °C and is stirred for 2 hr. The reaction is diluted with water and the pH is adjusted to 7. The aqueous is extracted three times with EtOAc (some MeOH is added to help dissolve some solids during the extraction). The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the solvent is removed under reduced pressure. The crude product is purified with a 10 g SCX column using 4 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH and then 2 : 1 CH₂Cl₂ : 7 N NH₃ in MeOH to elute the product and give the title compound (0.56 g, 82%). ES/MS m/c: 267 (M + 1).

Preparation 35

tert-Butyl (7aS)-7a-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate



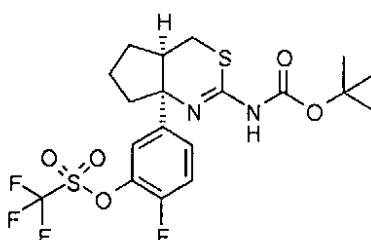
To a mixture of 5-((4aR,7aS)-2-amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-7a-yl)-2-fluorophenol (0.524 g, 1.97 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) is added a solution of di-*tert*-

-47-

butyldicarbonate (0.451 g, 2.07 mmol) in 1,4-dioxane (2 mL). The mixture is stirred at room temperature for 16 h. The mixture is diluted with water and extracted three times with EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 5% to 100% EtOAc in hexanes to give the title compound (0.436 g, 61%). ES/MS m/e: 367 (M+1).

Preparation 36

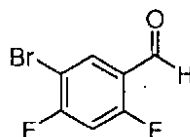
5-((7a*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-7a-yl)-2-fluorophenyl trifluoromethanesulfonate,



To a 0 °C mixture of *tert*-butyl (4*R*,7*aS*)-7*a*-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.428 g, 1.17 mmol) and pyridine (0.148 g, 1.87 mmol) in dichloromethane (25 mL) is added trifluoromethanesulfonic anhydride (0.395 g, 1.40 mmol). The reaction is stirred at 0 °C for 45 min. The reaction is diluted with water and 1 N HCl (4 mL) and is extracted three times with CH₂Cl₂. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the solvent is removed under reduced pressure to give the title compound (0.633 g, 100%). ES/MS m/e: 499 (M+1).

Preparation 37

5-Bromo-2,4-difluorobenzaldehyde



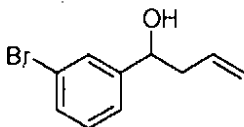
A 1.6 M solution of butyl lithium in hexane (114 mL, 182 mmol) is added to a -78 °C solution of 1,5-dibromo-2,4-difluorobenzene (41.3 g, 152 mmol) in diethyl ether (290 mL). Dimethylformamide (14.4 g, 198 mmol) is added and the reaction is stirred at -78 °C for 15 minutes. The reaction is quenched with 1 N HCl (300 mL), is diluted with water, and extracted three times with ethyl acetate. The organic layer is dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure to give crude material

258

that is purified by silica gel chromatography with a linear gradient of 0% to 50% CH₂Cl₂ in hexanes over 30 minutes to give the title compound (20.51 g, 61%). GC-MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 220, 222.

Preparation 38

5 1-(3-Bromophenyl)but-3-en-1-ol



To a solution of 3-bromobenzaldehyde (15.8 g, 85.6 mmol) in dry diethyl ether (200 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere with stirring is added allylmagnesium bromide solution in ether (85.6 mL, 85.6 mmol) dropwise. The resulting mixture is warmed to room temperature over 1 hr and is quenched by the addition of 1 N HCl aqueous solution. The reaction is extracted with dichloromethane, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with 0% to 100% dichloromethane in hexanes over 50 minutes to give the title compound as a racemic mixture (17.01 g, 88%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 227, 229 (M+).

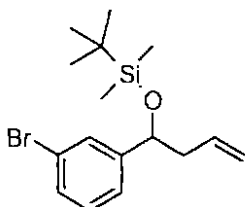
The following compounds in Table 25 are prepared essentially as described in the preparation of 1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-ol.

Table 25		
Prep	Chemical name	MS (m/e)
38a	1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)but-3-en-1-ol	ES/MS (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 243/245 (M-1)
38b	1-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)but-3-en-1-ol	GC-MS (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 262/264 (M+)

20 Preparation 39

(1-(3-Bromophenyl)but-3-enyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane

-49-



A solution of 1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-ol (17.0 g, 74.9 mmol), 1*H*-imidazole (11.8 g, 172.2 mmol) and *tert*-butyldimethylchlorosilane (13.9 g, 89.8 mmol) in DMF (40 mL) is stirred at room temperature for 2 hours. The mixture is diluted with
 5 dichloromethane and is washed sequentially with water and saturated ammonium chloride aqueous solution. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a residue. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with 5% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as racemic mixture (23.9 g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H),
 10 7.34 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

The following compounds in Table 26 are prepared essentially as described in the preparation of 1-(3-bromophenyl)but-3-enyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane.

Table 26

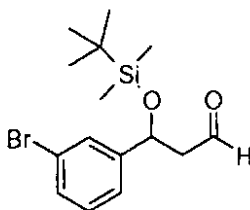
Prep	Chemical name	NMR
39a	1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)but-3-en-1-ol	NMR ³⁰
39b	(1-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)but-3-enyloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilane	NMR ³¹

15 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 5.76-5.67 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).
 31 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 3H), 2.36 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H),
 20 0.03 (s, 3H), -0.11 (s, 3H).

Preparation 40

3-(3-Bromophenyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanal

-50-



A solution of (1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (23.9 g, 70.1 mmol) dichloromethane (120 mL) is cooled to -78 °C under nitrogen atmosphere. Ozone is then bubbled through the solution until it becomes blue. The mixture is flushed with nitrogen. Triethylamine (14.2 g, 140.2 mmol) is added to the solution. The mixture is warmed to room temperature and stirred for 4 hours. The mixture is concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 0% to 8% ethyl acetate in hexanes over 25 minutes to give the title compound as a racemic mixture (17.9 g, 74%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75-9.74 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 5.15 (dd, 1H, J = 4.0, 7.9 Hz), 2.81 (ddd, 1H, J = 15.9, 8.0, 2.5 Hz), 2.63-2.57 (m, 1H), 0.84-0.83 (m, 9H), 0.02-0.02 (m, 3H), -0.14 (s, 3H).

The following compounds in Table 27 are prepared essentially as described in the preparation of 3-(3-bromophenyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanal.

Table 27

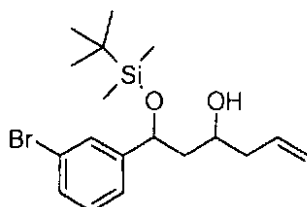
Prep	Chemical name	NMR
40a	3-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-3-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)propanal	NMR ³²
40b	3-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-3-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)propanal	NMR ³³

- 32 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 2.1, 6.6 Hz), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.06 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 5.15 (dd, 1H, J = 4.3, 7.9 Hz), 2.81 (ddd, 1H, J = 16.1, 7.9, 2.4 Hz), 2.60 (ddd, 1H, J = 16.1, 4.3, 1.8 Hz), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).
- 33 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (dd, J = 1.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 9.7 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J = 7.9, 3.9, 0.5 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 16.1, 7.9, 2.7 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 16.1, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.11 (s, 3H).

Preparation 41

1-(3-Bromophenyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-ol

-51-



To a 0 °C solution of 3-(3-bromophenyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propanal (17.9 g, 52.1 mmol) in dry diethyl ether (150 mL) is added 1 M allylmagnesium bromide solution in ether (52.1 mL, 52.1 mmol). The resulting mixture is warmed to room temperature over 1 hour. The mixture is diluted with dichloromethane and is quenched by addition of saturated aqueous solution of ammonium chloride. The mixture is extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers are washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a racemic diastereomeric mixture (18.8 g, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 5.00 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 0.89 (d, 9H, J = 6.6 Hz), 0.06-0.04 (m, 3H), -0.17 (d, J = 40.4 Hz, 3H).

The following compounds in Table 28 are prepared essentially as described in the preparation of 1-(3-bromophenyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-ol.

Table 28

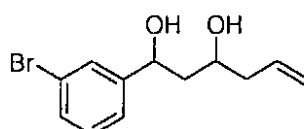
Prep	Chemical name	NMR
41a	1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-ol	NMR ³⁴
41b	1-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-ol	NMR ³⁵

34 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dt, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.05-2.22-2.15 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 0.88-0.87 (m, 9H), 0.05-0.04 (m, 3H), -0.17 (d, J = 34.4 Hz, 3H).

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.60 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.28-5.24 (m, 0.5H), 5.13-5.09 (m, 0.5H), 5.09-5.05 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 2.96 (d, J = 1.9 Hz, 0.5H), 2.59 (d, J = 3.2 Hz, 0.5H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 0.88 (s, 4.5H), 0.87 (s, 4.5H), 0.06 (s, 1.5H), 0.06 (s, 1.5H), -0.11 (s, 1.5H), -0.19 (s, 1.5H).

Preparation 42

1-(3-Bromophenyl)hex-5-ene-1,3-diol



- 5 To a solution of 1-(3-bromophenyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-3-ol (18.8 g, 44.0 mmol) in tetrahydrofuran (60 mL) is added 1 M tetrabutylammonium fluoride solution in THF (66.0 mL, 66.0 mmol). The resulting mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The mixture is diluted with dichloromethane and is washed sequentially with water and saturated ammonium chloride aqueous solution. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a residue. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 20% to 40% ethyl acetate in hexanes over 26 minutes to give the title compound as racemic diastereomeric mixture (11.8 g, 99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 2H), 5.03-4.89 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H).

The following compounds in Table 29 are prepared essentially as described in the preparation of 1-(3-bromophenyl)hex-5-ene-1,3-diol.

Table 29

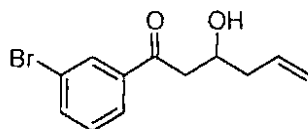
Prep	Chemical name	NMR
42a	1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)hex-5-ene-1,3-diol	NMR ³⁶
42b	1-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)hex-5-ene-1,3-diol	NMR ³⁷

- 20 36 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dt, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 5.05-4.89 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H).
- 25 37 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.27-5.15 (m, 3H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 0.5H), 3.62 (d, J = 5.4 Hz, 0.5H), 2.46 (dd, J = 1.2, 2.9 Hz, 0.5H), 2.33-2.31 (m, 2.5H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.69 (dt, J = 14.5, 10.2 Hz, 1H).

Preparation 43

1-(3-Bromophenyl)-3-hydroxyhex-5-en-1-one

-53-



A mixture of 1-(3-bromophenyl)hex-5-ene-1,3-diol (2.60 g, 9.59 mmol) and manganese(IV) oxide (9.81 g, 95.9 mmol) in dichloromethane (80 mL) is heated and stirred for 4 h under reflux. The reaction mixture is filtered through a pad of

5 diatomaceous earth and the residue is washed twice with dichloromethane. The filtrate is concentrated under reduced pressure to afford the title compound (2.12 g, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.69-7.52 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H).

10 The following compounds in Table 30 are prepared essentially as described in the preparation of 1-(3-bromophenyl)-3-hydroxyhex-5-en-1-one.

Table 30

Prep	Chemical name	NMR
43a	1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-3-hydroxyhex-5-en-1-one	NMR ³⁸
43b	1-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-3-hydroxyhex-5-en-1-one	NMR ³⁹

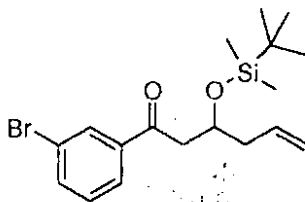
38 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, J = 2.2, 6.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 2H), 4.31-4.30 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H).

39 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0, 10.4 Hz, 1H), 5.88-5.79 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H).

20

Preparation 44

1-(3-Bromophenyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-one



A mixture of 1-(3-bromophenyl)-3-hydroxyhex-5-en-1-one (9.08 g, 33.7 mmol), *N,N*-dimethylimidazole (5.34 g, 77.6 mmol) and *tert*-butyldimethylchlorosilane (6.29 g, 40.5 mmol) in DMF (40 mL) is stirred at room temperature for 2 h. The mixture is diluted with dichloromethane and is washed sequentially with water and saturated ammonium

48

chloride aqueous solution. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 0% to 5% ethyl acetate in hexanes over 20 minutes to give the title compound as a racemic mixture (11.3 g, 88%). ES/MS m/e
5 (⁷⁹Br/⁸¹Br) 383, 385 (M+1).

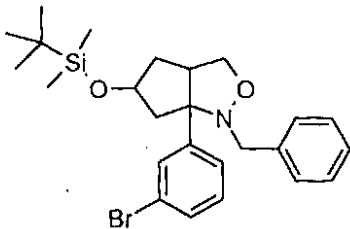
The following compounds in Table 31 are prepared essentially as described in the preparation of 1-(3-bromophenyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-one.

Prep	Chemical name	NMR
44a	1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-3-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-one	NMR ⁴⁰
44b	1-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-3-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-one	NMR ⁴¹

40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, J = 2.1, 6.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.90-5.82 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 7.7, 15.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 4.6, 15.3 Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 9H), 0.04-0.01 (m, 6H).
10
41 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.01 (m, 1H), 6.92 (ddd, J = 10.3, 8.0, 0.3 Hz, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 5.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.07 (s, 3H).
15

Preparation 45

1-Benzyl-6a-(3-bromophenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexahydro-1*H*-
20 cyclopenta[c]isoxazole



To a solution of 1-(3-bromophenyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hex-5-en-1-one (6.84 g, 17.8 mmol) and *N*-benzylhydroxylamine (2.86 g, 23.2 mmol) in THF (60 mL) is added Ti(OEt)₄ (8.14 g, 35.7 mmol). The reaction mixture is heated to 70 °C in a sealed tube. After 2 h, the temperature is increased to 80 °C and stirring is continued for 3 days.
25 The reaction mixture is cooled to room temperature. Water and ethyl acetate are added and the mixture is stirred vigorously for 15 minutes. The solids are allowed to settle and the organic and aqueous layers are decanted through a pad of diatomaceous earth. The

-55-

layers are separated and the aqueous layer is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with 0% to 20% ethyl acetate in hexanes gradient over 20 minutes to give the title compound as a diastereomeric mixture (7.42 g, 85%). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 488, 490 ($M+1$).

The following compounds in Table 32 are prepared essentially as described in the preparation of 1-benzyl-6a-(3-bromophenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]isoxazole.

10 Table 32

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) ($M+1$)
45a	6a-(3-Bromophenyl)-5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]isoxazole ⁴²	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 548/550
45b	6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]isoxazole ⁴²	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 566, 568
45c	Racemic (3 <i>a</i> RS,5 <i>a</i> RS,6 <i>a</i> SR)-6a-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]isoxazole ⁴²	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 584, 586
45d	6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]isoxazole ⁴³	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 536, 538

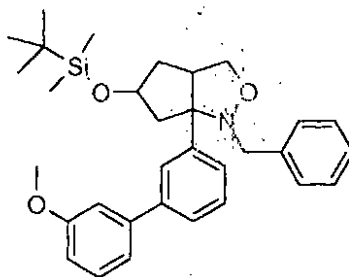
42 *N*-(2,4-dimethoxybenzyl)hydroxylamine utilized instead of *N*-benzylhydroxylamine.

43 *N*-(4-methoxybenzyl)hydroxylamine utilized instead of *N*-benzylhydroxylamine

15

Preparation 46

1-Benzyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]isoxazole



To a stirred solution of 1-benzyl-6a-(3-bromophenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]isoxazole (7.42 g, 15.2 mmol) in 1,2-

42

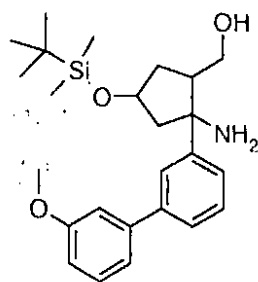
-56-

dimethoxyethane (30 mL) is added 2 M aqueous solution of sodium carbonate (22.8 mL, 45.6 mmol), 3-methoxyphenylboronic acid (2.77 g, 18.2 mmol) and (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II) chloride (0.759 g, 0.911 mmol). The reaction mixture is heated at 110 °C for 7 hours. The reaction is cooled, diluted with ethyl acetate, and filtered. The resulting filtrate is separated and the aqueous layer is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with 10% to 20% ethyl acetate in hexanes gradient over 20 minutes to give the title compound (7.59 g, 92%).

ES/MS m/e: 516 (M+1).

Preparation 47

(2-Amino-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)cyclopentyl)methanol



15

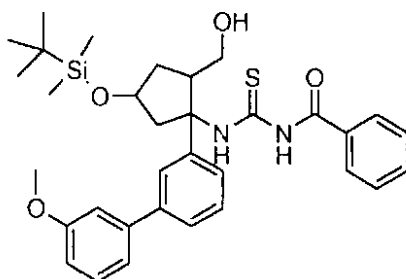
A mixture of 1-benzyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]isoxazole (2.04 g, 3.76 mmol) and palladium on carbon (0.400 g) in acetic acid (10 mL) is stirred at room temperature under hydrogen atmosphere (50 psi) for 19 hours. The reaction is filtered through a pad of diatomaceous earth and the filter cake is washed with methanol three times and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in dichloromethane, the pH adjusted to pH 12 by addition of saturated aqueous sodium bicarbonate, and is extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers are dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound. ES/MS m/e: 428 (M+1).

25

-57-

Preparation 48

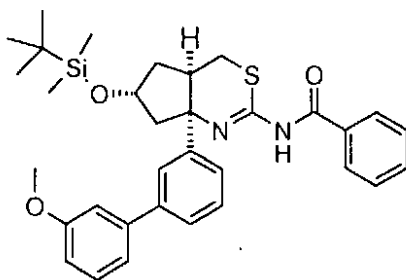
N-(4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(hydroxymethyl)-1-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)cyclopentylcarbamothioyl)benzamide



- 5 A solution of (2-amino-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)cyclopentyl)methanol (9.44 g, 22.1 mmol) and benzoyl isothiocyanate (3.49 g, 21.0 mmol) in THF (88 mL) is stirred for 1.5 hours at room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 0% to 5% methanol in dichloromethane over 27 minutes
10 to give the title compound (9.61 g, 70%). ES/MS *m/e*: 589 (M-1).

Preparation 49

Racemic *N*-((4*a*RS,6*RS*,7*a*SR)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7*a*-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



- 15 A solution of *N*-(4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(hydroxymethyl)-1-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)cyclopentylcarbamothioyl)benzamide (6.37 g, 8.41 mmol) and triphenylphosphine (4.41 g, 16.8 mmol) in THF (30 mL) is added to a separate solution of di-*tert*-butyl azodicarboxylate (3.87 g, 16.8 mmol) in THF (15 mL) at room temperature. The reaction is stirred for 30 minutes and is concentrated under reduced pressure. The
20 crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 10% to 40% ethyl acetate in hexanes over 26 minutes to give a crude diastereomeric mixture (7.39 g, 100%). The mixture is purified again on silica gel chromatography to

43

separate the diastereomers eluting with 15% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as a racemic mixture (1.47 g, 24%). ES/MS m/c: 573 (M+1).

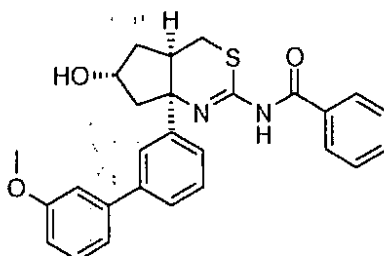
The following compound in Table 33 is prepared essentially as described in the preparation of racemic *N*-((4aRS,6RS,7aSR)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide.

Table 33

Prep	Chemical name	ES/MS (m/c) (M+1)
49a	<i>N</i> -(6-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	573

Preparation 50

10 Racemic *N*-((4aRS,6RS,7aSR)-6-Hydroxy-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide

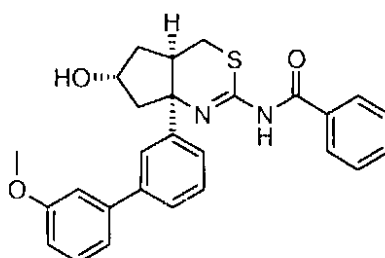


To a solution of racemic *N*-((4aRS,6RS,7aSR)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (1.47 g, 2.31 mmol) in acetonitrile (6 mL) is added 20-25% aqueous fluorosilicic acid (2.82 g, 4.62 mmol) and the resulting mixture is stirred at room temperature for 3 h. The reaction is diluted with ethyl acetate and quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate. The mixture is washed with water and brine. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 10% to 60% ethyl acetate in hexanes over 40 minutes to give the title compound as a racemic mixture (0.709 g; 64%). ES/MS m/c: 459 (M+1).

-59-

Preparation 51

N-((4aR,6R,7aS)-6-Hydroxy-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide

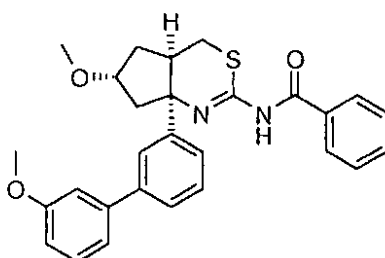


5 Racemic *N*-((4aRS,6RS,7aSR)-6-hydroxy-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.689 g, 1.50 mmol) is purified by chiral HPLC: 2.1 x 25 cm Chiralpak AD-H, 5 micron, 35% IPA/CO₂, flow rate: 70 mL/min, UV: 225 nm. The first eluting isomer is isolated to provide the enantiomerically enriched title compound (0.242 g, 35%). ES/MS m/c: 459 (M+1).

10

Preparation 52

N-((4aR,6R,7aS)-6-Methoxy-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



15

To a 0 °C mixture of *N*-((4aR,6R,7aS)-6-hydroxy-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.086g, 0.169 mmol) and 48% aqueous fluoroboric acid (0.031 g, 0.169 mmol) in dichloromethane (0.6 mL) is added 2 M trimethylsilyldiazomethane in hexane (0.101 mL, 0.202 mmol). The mixture is stirred at 0 °C for 30 minutes and is poured into saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The mixture is diluted with water and is extracted with dichloromethane. The organic layer is washed sequentially with water and brine and is dried over sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure and the crude product is purified

20

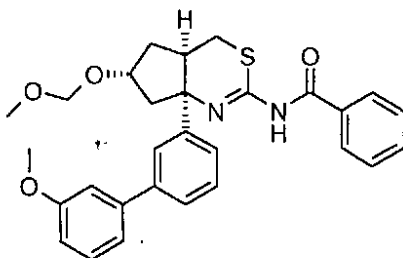
44

-60-

by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 10% to 60% ethyl acetate in hexanes over 20 minutes to give the title compound (0.038 g, 48%). ES/MS m/c: 473 (M+1).

Preparation 53

- 5 *N*-((4*a*R,6*R*,7*a*S)-7*a*-(3'-Methoxybiphenyl-3-yl)-6-(methoxymethoxy)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



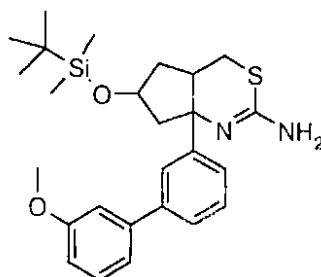
- To a stirred 0 °C solution of *N*-((4*a*R,6*R*,7*a*S)-6-hydroxy-7*a*-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.087 g, 0.190 mmol) in anhydrous dichloromethane (0.6 mL) is added chloromethoxymethane (0.031 g, 0.379 mmol), followed by diisopropylethylamine (0.049 g, 0.379 mmol). The resulting mixture is stirred at 0 °C for 1 hour, and then is warmed to room temperature over 24 h. The mixture is diluted with dichloromethane, quenched by addition of saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, and is extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers are washed with water and brine. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 0% to 60% ethyl acetate in hexanes over 26 minutes to give the title compound (0.089, 93%). ES/MS m/c: 503 (M+1).

20

Preparation 54

- 6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7*a*-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]thiazin-2-amine

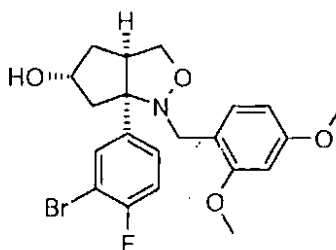
-61-



A mixture of *N*-(6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.200 g, 0.349 mmol) and hydrazine (0.559 g, 1.75 mmol) in ethanol (4 mL) is stirred at 120 °C over night. The mixture is cooled, diluted with ethyl acetate and is washed with water. The organic layer is dried over sodium sulfate and the solvent is removed under reduced pressure to give the title compound (0.164 g, 100%). ES/MS *m/z*: 469 (*M*+1).

Preparation 55

Racemic (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]isoxazol-5-ol



To a solution of 6a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]isoxazole (3.00 g, 4.77 mmol) in THF (10 mL) is added 1 N tetrabutylammonium fluoride solution in THF (7.15 mL, 7.15 mmol). After stirring at room temperature for 2 hours, the reaction mixture is concentrated under reduced pressure to afford a residue that is diluted with dichloromethane and washed with water and brine. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and the filtrate is concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 0% to 10% methanol in dichloromethane over 20 minutes to give the title compound as a diastereomeric mixture (2.26 g, 100%). This mixture is purified again on silica gel chromatography to separate the diastereomers eluting with a linear gradient of 0% to 15%

85

ethyl acetate in hexanes over 15 minutes to give the title compound as a racemic mixture (0.852 g, 37%). ES/MS m/c (⁷⁹Br/⁸¹Br) 452, 454 (M+1).

The following compounds in Table 34 are prepared essentially as described in the preparation of racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-1-(2,4-

5 dimethoxybenzyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]isoxazol-5-ol.

Table 34

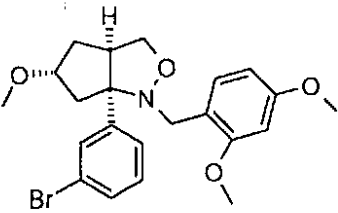
Prep	Chemical name	ES/MS (m/c) (M+1)
55a	6a-(3-Bromophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazol-5-ol ⁴⁴	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 434/436
55b	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazol-5-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 434/436
55c	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazol-5-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 470/472
55d	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazol-5-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 422/424

44 Isolated as a racemic mixture of diastereomers.

10

Preparation 56

Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-methoxyhexahydro-1*H*-cyclopenta[c]isoxazole



Sodium hydride (0.076 g, 1.89 mmol) is added to a 0 °C solution of racemic
15 (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1*H*-
cyclopenta[c]isoxazol-5-ol (0.684 g, 1.57 mmol) in DMF (7 mL). The reaction is
warmed to room temperature for 10 minutes and then cooled to 0 °C. Methyl iodide
(0.246 g, 1.73 mmol) is added and the reaction is stirred at room temperature for 6 hours.
Additional sodium hydride (0.032 g, 0.790 mmol) and methyl iodide (0.112 g, 0.790
20 mmol) is added and the reaction is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction
is quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is dried over
sodium sulfate, filtered and the solvent is removed under reduced pressure. The resulting

-63-

residue is purified by silica gel chromatography with 10% ethyl acetate in CH₂Cl₂ to give the title compound (0.443 g, 63 %). ES/MS m/c (⁷⁹Br/⁸¹Br) 448, 450 (M+1).

The following compounds in Table 35 are prepared essentially by the method of racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-methoxyhexahydro-1*H*-cyclopenta[c]isoxazole.

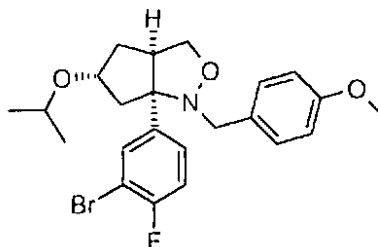
Table 35

Prep	Chemical name	ES/MS (m/c) (M+1)
56a	6a-(3-Bromophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-methoxyhexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazole ⁴⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 448/ 450
56b	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-methoxyhexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazole	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 466/468

⁴⁵ Isolated as a mixture of diastereomers.

Preparation 57

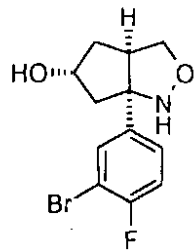
10 Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5-isopropoxy-1-(4-methoxybenzyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]isoxazole



To a mixture of racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-1-(4-methoxybenzyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]isoxazol-5-ol (1.72 g, 4.07 mmol) in dichloromethane (2.5 mL) is added silver trifluoromethanesulfonate (2.62 g, 10.2 mmol) and powdered dried 4A sieves (1.50 g). A solution of 2-iodopropane (1.73 g, 10.2 mmol) in dichloromethane (0.5mL) is added to the mixture over 15 minutes. The thick mixture is stirred at room temperature overnight. The mixture is diluted with dichloromethane and is filtered through diatomaceous earth. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by silica gel chromatography with a linear gradient of 0% to 10% ethyl acetate in dichloromethane over 15 minutes to give the title compound (0.466 g, 25%). ES/MS m/c (⁷⁹Br/⁸¹Br) 464, 466 (M+1).

Preparation 58

Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]isoxazol-5-ol



5 A mixture of racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]isoxazol-5-ol (0.852 g, 1.79 mmol) and triethylsilane (0.624 g, 5.37 mmol) in TFA (4 mL) is heated to 80 °C for 3 h. The reaction is cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure to afford a residue that is purified on a SCX column washing sequentially with dichloromethane,
10 methanol and 7 N NH₃ in MeOH to give the title compound as racemic mixture (0.57 g, 100%). ES/MS m/c (⁷⁹Br/⁸¹Br) 302, 304 (M+1).

The following compounds in Table 36 are prepared essentially as described in the preparation of racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorophenyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]isoxazol-5-ol.

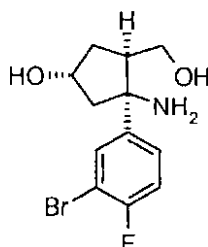
15 Table 36

Prep	Chemical name	ES/MS (m/e) (M+1)
58a	6a-(3-Bromophenyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazol-5-ol ⁴⁶	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 284/286
58b	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazol-5-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 320/322
58c	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazol-5-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 302/304
58d	6a-(3-Bromophenyl)-5-methoxyhexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazole ⁴⁶	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 298/300
58e	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromophenyl)-5-methoxyhexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazole	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 298/300
58f	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5-methoxyhexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazole	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 316/318
58g	Racemic (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5-isopropoxyhexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[c]isoxazole	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 344/346

⁴⁶ Isolated as a mixture of diastereomers.

Preparation 59

Racemic (1RS,3SR,4RS)-3-Amino-3-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)cyclopentanol



5

A mixture of racemic(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorophenyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]isoxazol-5-ol (0.57 g, 1.89 mmol) and zinc (0.617 g, 9.43 mmol) in acetic acid (12.6 mL) is heated to 42 °C under a nitrogen atmosphere for 3 hours. The reaction is cooled to room temperature, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a residue that is purified on a SCX column washing sequentially with dichloromethane, methanol and 7 N NH₃ in MeOH to give the title compound as racemic mixture (0.53 g, 92%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 304, 306 (*M*+1).

The following compounds in Table 37 are prepared essentially as described in the preparation of racemic (1RS,3SR,4RS)-3-amino-3-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)cyclopentanol.

Table 37

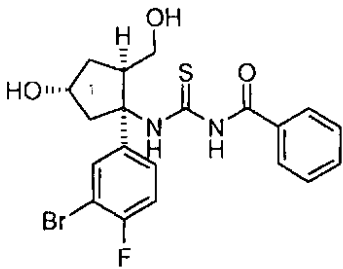
Prep	Chemical name	ES/MS (<i>m/e</i>) (<i>M</i> +1)
59a	3-Amino-3-(3-bromophenyl)-4-(hydroxymethyl)cyclopentanol ⁴⁷	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 286/288
59b	Racemic (1RS,3SR,4RS)-3-Amino-3-(5-bromo-2,4-difluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)cyclopentanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 322/324
59c	(2-Amino-2-(3-bromophenyl)-4-methoxycyclopentyl)methanol ⁴⁷	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 300/302
59d	Racemic ((1RS,2SR,4RS)-2-Amino-2-(3-bromophenyl)-4-methoxycyclopentyl)methanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 300/302
59e	Racemic ((1RS,2SR,4RS)-2-Amino-2-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-methoxycyclopentyl)methanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 318/320
59f	Racemic ((1RS,2SR,4RS)-2-Amino-2-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-isopropoxycyclopentyl)methanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 346/348

⁴⁷ Isolated as a mixture of diastereomers.

47

Preparation 60

Racemic *N*-((1*SR*,2*RS*,4*RS*)-1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclopentylcarbamothioyl)benzamide



5 To a solution of racemic (1*RS*,3*SR*,4*RS*)-3-amino-3-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)cyclopentanol (0.48 g, 1.58 mmol) in THF (6.31 mL) is added benzoyl isothiocyanate (0.263 g, 1.58 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 1.5 h. The solvent is removed under reduced pressure and the crude product is purified by silica gel chromatography, eluting with a linear gradient of 0% to 10% methanol in dichloromethane over 20 minutes to give the title compound as racemic mixture (0.602 g, 76%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 467, 469 (*M*+1).

The following compounds in Table 38 are prepared essentially as described in the preparation of racemic *N*-((1*SR*,2*RS*,4*RS*)-1-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclopentylcarbamothioyl)benzamide.

15 Table 38

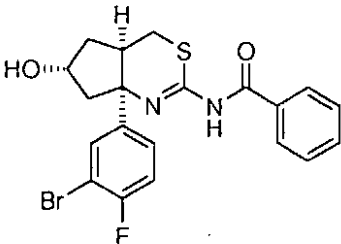
Prep. No.	Chemical name	ES/MS (<i>m/e</i>)
60a	<i>N</i> -(1-(3-Bromophenyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclopentylcarbamothioyl)benzamide ⁴⁸	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 449/451 (<i>M</i> +1)
60b	Racemic <i>N</i> -((1 <i>SR</i> ,2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i>)-1-(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclopentylcarbamothioyl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 485/487 (<i>M</i> +1)
60c	<i>N</i> -(1-(3-Bromophenyl)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxycyclopentylcarbamothioyl)-benzamide ⁴⁸	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465 (<i>M</i> +1)
60d	Racemic <i>N</i> -((1 <i>SR</i> ,2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i>)-1-(3-Bromophenyl)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxycyclopentylcarbamothioyl)-benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463, 465 (<i>M</i> +1)
60e	Racemic <i>N</i> -((1 <i>SR</i> ,2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i>)-1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxycyclopentylcarbamothioyl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 479, 481 (<i>M</i> +1)

60f	Racemic <i>N</i> -((1 <i>SR</i> ,2 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i>)-1-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-2-(hydroxymethyl)-4-isopropoxycyclopentylcarbamothioyl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 507, 509 (M-1)
-----	---	--

48 Isolated as a mixture of diastereomers.

Preparation 61

Racemic *N*-((4*aRS*,6*RS*,7*aSR*)-7*a*-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-6-hydroxy-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



A solution of racemic *N*-((1*SR*,2*RS*,4*RS*)-1-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)cyclopentylcarbamothioyl)benzamide (1.21 g, 2.02 mmol) and triphenylphosphine (0.690 mg, 2.63 mmol) in anhydrous THF (18 mL) is added to a separate solution of di-*tert*-butyl azodicarboxylate (0.606 g, 2.63 mmol) in THF (36 mL) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 hr and concentrated under reduced pressure to give a residue that is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 0% to 40% ethyl acetate in dichloromethane over 15 minutes to give the title compound as racemic mixture (0.557 g, 61%). ES/MS *m/c* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 449, 451 (M+1).

The following compounds in Table 39 are prepared essentially as described in the preparation of racemic *N*-((4*aRS*,6*RS*,7*aSR*)-7*a*-(3-bromo-4-fluorophenyl)-6-hydroxy-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]thiazin-2-yl)benzamide.

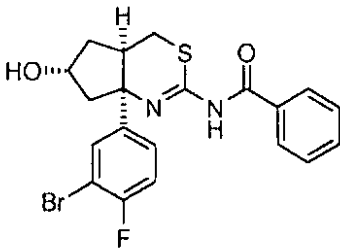
Table 39

Prep	Chemical name	ES/MS (<i>m/c</i>) (M+1)
61a	Racemic <i>N</i> -((4 <i>aRS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>aSR</i>)-7 <i>a</i> -(3-Bromophenyl)-6-hydroxy-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 431/433
61b	Racemic <i>N</i> -((4 <i>aRS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>aSR</i>)-7 <i>a</i> -(5-Bromo-2,4-difluorophenyl)-6-hydroxy-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 467/ 469
61c	Racemic <i>N</i> -((4 <i>aRS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>aSR</i>)-7 <i>a</i> -(3-Bromophenyl)-6-methoxy-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447

61d	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6SR,7aSR)-7a-(3-Bromophenyl)-6-methoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
61e	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-6-methoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
61f	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-6-isopropoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 491/493

Preparation 62

N-((4aR,6R,7aS)-7a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



5 Racemic *N*-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.492 g, 1.09 mmol) is purified by chiral HPLC: Column: Chiralcel OJ-H 3 x 25 cm; eluent: 75 : 25 (methanol : acetonitrile); flow: 40 mL/min at UV 225 nm. The second eluting isomer is isolated to
10 provide the enantiomerically enriched title compound (0.171 g, 35%). ES/MS m/c (⁷⁹Br/⁸¹Br) 449, 451 (M+1).

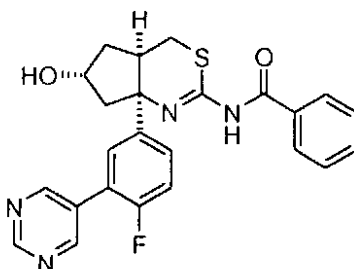
 The following compounds in Table 40 are prepared essentially as described in the preparation of *N*-((4aR,6R,7aS)-7a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide

15 Table 40

Prep	Chemical name	ES/MS (m/c) (M+1)
62a	<i>N</i> -((6R,7aS)-7a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-6-methoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
62b	<i>N</i> -((4aR,6R,7aS)-7a-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-6-isopropoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 491/493

Preparation 63

N-((4aR,6R,7aS)-7a-(4-Fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide



A solution of *N*-((4aR,6R,7aS)-7a-(3-bromo-4-fluorophenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.588 g, 1.31 mmol) in a mixture of 1,2-dimethoxyethane (8 mL), ethanol (4 mL) and water (4 mL) is purged with nitrogen and is heated to 97 °C. Pyrimidine-5-boronic acid (0.810 g, 6.54 mmol), cesium carbonate (2.56 g, 7.84 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.184g, 0.261 mmol) is added in a single portion and the reaction is heated at 97 °C for 30 minutes. The reaction is cooled, diluted with water and is extracted twice with ethyl acetate. The organic layer is dried over sodium sulfate and the crude product is purified by silica gel chromatography with a linear gradient of 0% to 40% ethyl acetate in dichloromethane over 20 minutes to give the title compound (0.464 g, 79%). ES/MS *m/c*: 449 (*M*+1).

The following compounds in Table 41 are prepared essentially as described in the preparation of *N*-((4aR,6R,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide.

Table 41

Prep	Chemical name [§]	ES/MS (<i>m/c</i>) (<i>M</i> +1)
63a	<i>N</i> -((4aR,6R,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide ⁴⁹	466
63b	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	448
63c	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6RS,7aSR)-6-hydroxy-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	431

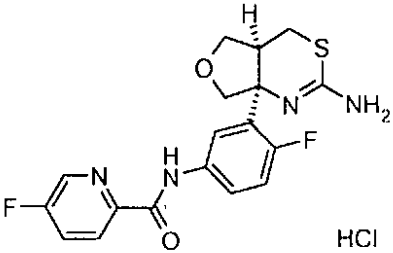
29

63d	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(2,4-difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-6-hydroxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	467
63c	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6RS,7aSR)-6-methoxy-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	445
63f	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-6-methoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	462
63g	Racemic <i>N</i> -((4aRS,6SR,7aSR)-6-methoxy-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	445
63h	<i>N</i> -((6R,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-6-methoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	463
63i	<i>N</i> -((4aR,6R,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-6-isopropoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	491
63j	Racemic <i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	417
63k	<i>N</i> -((4aS,7aS)-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	417
63m	Racemic <i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(2,4-difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	453
63n	<i>N</i> -((4aS,7aS)-7a-(2,4-difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	453
63p	<i>N</i> -((4aS,7aS)-7a-(2,4-difluoro-5-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-yl)benzamide	470

49 2 N sodium carbonate solution is utilized instead of cesium carbonate.

Example 1

5 *N*-(3-((4aS,7aS)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide hydrochloride



A solution of 4M hydrogen chloride in dioxane (834.8 μ L; 3.3 mmol) is added to tert-butyl 7a-(5-(5-fluoropicolinamido)-2-fluorophenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-

-71-

furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (91 mg; 167.0 μ mol) and stirred at ambient temperature. After 2 days, the reaction mixture is concentrated in vacuo. The residue is dissolved in minimal dichloromethane and methanol. Ether and hexane are added. The product is precipitated as the salt which is separated from the mother liquor by
5 centrifugation and placed under vacuum to remove any solvent present to give the title compound (58 mg; 125 μ mol). LC-ES/MS m/c 391 (M+1); T_R = 1.675.

Example 1a

To a suspension of *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide (17.3 g, 42.10 mmol) in a
10 mixture of ethanol (631.45 mL) and dichloromethane (420.96 mL) is added a solution of 4 M hydrogen chloride in 1,4-dioxane (46.31 mL, 185.22 mmol). The mixture is stirred at 22 °C for 1 h, concentrated and the residue is triturated with EtOH (200 mL). The solid is filtered off and washed with EtOH. The solid is triturated with water and the suspension is concentrated under reduced pressure. The residue is dried in a vacuum
15 oven (18 h, 40 °C) to give the title compound as a white solid (17.1 g, 94%). ES/MS m/e: 391 (M+1).

Example 1b

N-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide
20

To a suspension of *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide hydrochloride (20 g, 47 mmol) in water (280 mL) at room temperature is added an aqueous solution of 2N sodium hydroxide (1.2 eq, 27 mL). The mixture is stirred for 30 minutes. The suspension is
25 filtered and the solid is washed with water (3 x 100 mL). The solid is dried under vacuum at 45 °C to give the title compound as a white solid. The resulting solid is purified via the following two methods:

Method A: The solid (16 g) is suspended in 240 mL of water and an aqueous solution of 2N sodium hydroxide is added (1.5eq, 31 mL). The mixture is placed in an
30 ultrasound bath for 15 min at 22 °C and stirred at 22 °C for 3 h. The white solid is filtered, washed with water (3 x 100 mL), and dried in a vacuum oven at 45 °C overnight to yield the title compound (14 g). ES/MS m/e 391 (M+1).

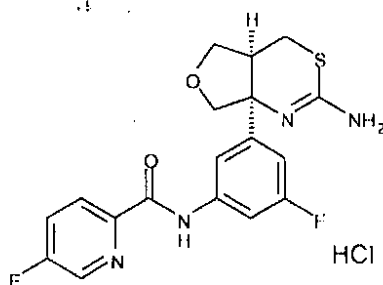
-72-

Method B : The solid (3 g) is suspended in methanol (40 mL) and heated between 62 to 64 °C for 15 h with seeding with seeds of the free base of *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide. The mixture is cooled to room temperature and the slurry is filtered.

- 5 The solid is washed with methanol and dried in a vacuum oven at 50 °C for 4 h to yield the title compound (2.3 g). ES/MS *m/e* 391 (*M*+1).

Example 2

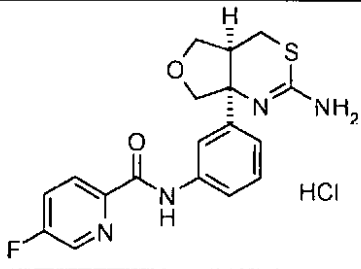
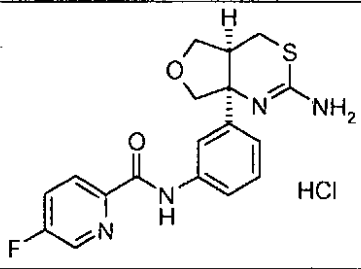
10 *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-5-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide dihydrochloride



- Pyridine (0.44mL, 5.46 mmol) is added to a mixture of *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-benzamido-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-5-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide (0.27g, 0.546 mmol) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (0.456 g, 5.46 mmol) in ethanol (15 mL). The resulting mixture is stirred at 50 °C for 6 h. The mixture is cooled to room temperature and stirring is continued for 3 days. The mixture is diluted with dichloromethane and aqueous 0.1 M NaOH and is extracted five times with dichloromethane. The combined organic phase is diluted with MeOH to make a homogenous solution, dried over sodium sulfate, filtered, and the solvent is removed under reduced pressure to give a residue that is purified on silica gel with 5% methanol in dichloromethane to give the title compound as the freebase (0.109 g, 51%). Hydrogen chloride is bubbled through the solution of *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)-5-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide (0.109 g, 0.279 mmol) in methanol for approximately 5 min. The solution is then concentrated under reduced pressure and dried on high vacuum to yield the title compound (0.128 g, 51%). ES/MS *m/e*: 391 (*M*+1)
- 25

The following compounds in Table 42 are prepared essentially as described in the preparation of *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)-5-fluoropicolinamide dihydrochloride.

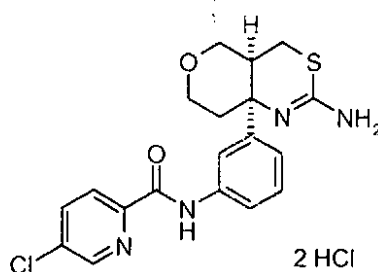
Table 42

Ex	Chemical name	Structure	ES/MS (m/e) (M+1)
3	<i>N</i> -(3-((4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)-5-fluoropicolinamide hydrochloride		373
4	Racemic <i>N</i> -(3-((4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)-5-fluoropicolinamide hydrochloride		373

5

Example 5

N-(3-((8a*S*)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-*d*][1,3]thiazin-8a-yl)phenyl)-5-chloropicolinamide dihydrochloride



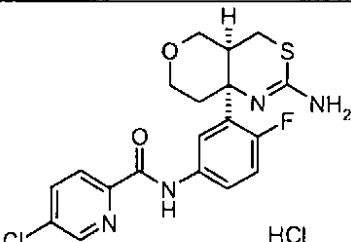
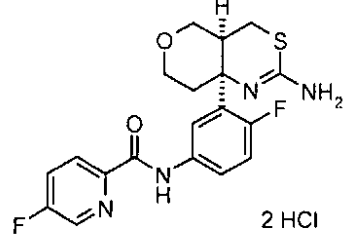
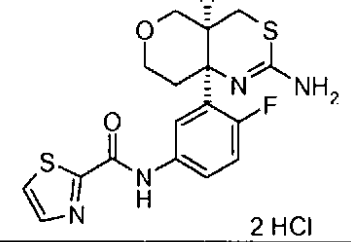
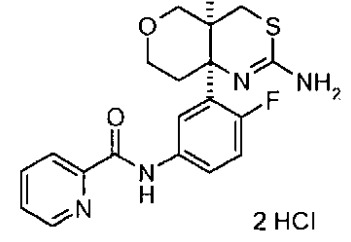
To a solution of *tert*-butyl (8a*S*)-8a-(3-(5-chloropicolinamido)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-*d*][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.172 g, 0.342 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) is added TFA (4 mL) and the reaction is stirred at room temperature for 1 hour. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified on a 10 g SCX column using 4 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH followed by 2 : 1 CH₂Cl₂ : 7 N NH₃ in MeOH to afford the title compound as a freebase (0.127 g, 92%). The freebase (0.124 g,

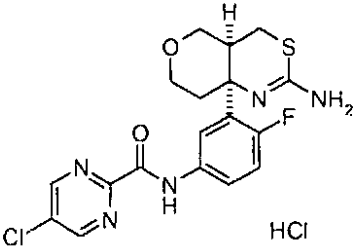
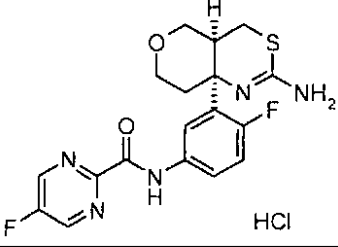
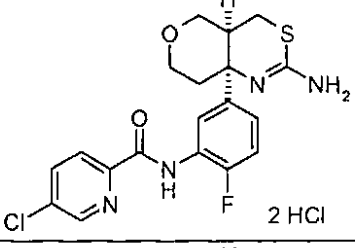
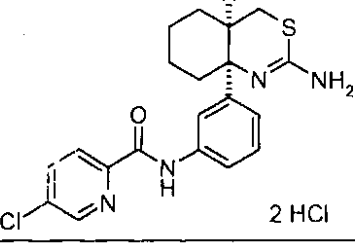
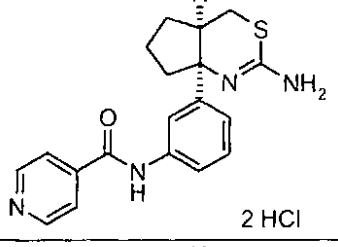
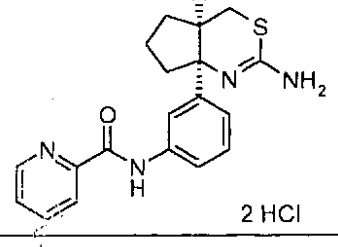
15

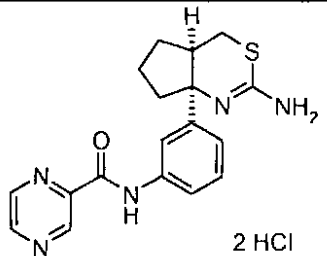
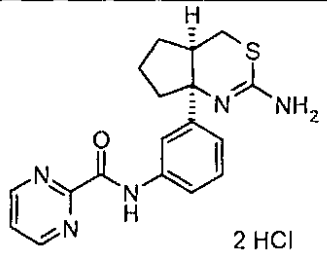
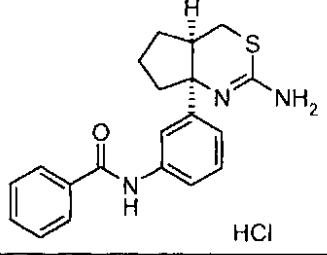
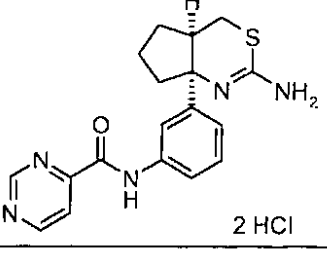
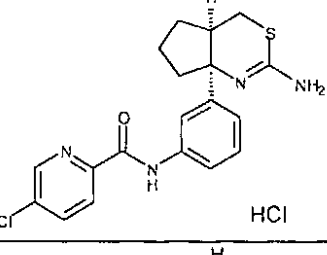
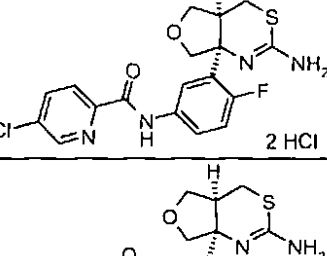
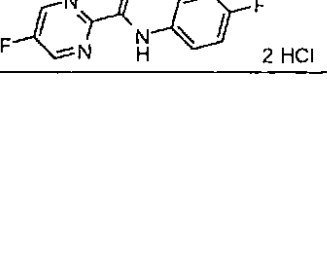
0.308 mmol) is dissolved in CH_2Cl_2 and treated with 1 M HCl in Et_2O (0.65 mL, 0.605 mmol) and the solvent is removed under reduced pressure to afford the title compound (0.127 g, 78%). ES/MS m/c ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 403, 405 ($M+1$).

The following compounds in Table 43 are prepared essentially as described in the preparation of *N*-(3-((8a*S*)-2-amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-*d*][1,3]thiazin-8a-yl)phenyl)-5-chloropicolinamide dihydrochloride.

Table 43

Ex	Chemical name	Structure	ES/MS (m/c) ($M+1$)
6	<i>N</i> -(3-((8a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3- <i>d</i>][1,3]thiazin-8a-yl)-4-fluorophenyl)-5-chloropicolinamide hydrochloride		($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 421, 423
7	<i>N</i> -(3-((8a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3- <i>d</i>][1,3]thiazin-8a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide dihydrochloride		405
8	<i>N</i> -(3-((8a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3- <i>d</i>][1,3]thiazin-8a-yl)-4-fluorophenyl)thiazole-2-carboxamide hydrochloride		393
9	<i>N</i> -(3-((8a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3- <i>d</i>][1,3]thiazin-8a-yl)-4-fluorophenyl)picolinamide dihydrochloride		387

10	<i>N</i> -(3-((8a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3- <i>d</i>][1,3]thiazin-8a-yl)-4-fluorophenyl)-5-chloropyrimidine-2-carboxamide hydrochloride	 HCl	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422, 424
11	<i>N</i> -(3-((8a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3- <i>d</i>][1,3]thiazin-8a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropyrimidine-2-carboxamide hydrochloride	 HCl	406
12	<i>N</i> -(5-((8a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3- <i>d</i>][1,3]thiazin-8a-yl)-2-fluorophenyl)-5-chloropicolinamide dihydrochloride	 2 HCl	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 421, 423
13	<i>N</i> -(3-((8a <i>S</i>)-2-Amino-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]thiazin-8a-yl)phenyl)-5-chloropicolinamide dihydrochloride	 2 HCl	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 401, 403
14	<i>N</i> -(3-((4a <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)isonicotinamide dihydrochloride ⁵⁰	 2 HCl	353
15	<i>N</i> -(3-((4a <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)picolinamide dihydrochloride ⁵⁰	 2 HCl	353

16	<i>N</i> -(3-((7a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)pyrazine-2-carboxamide dihydrochloride ⁵⁰	 2 HCl	354
17	<i>N</i> -(3-((7a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)pyrimidine-2-carboxamide dihydrochloride ⁵⁰	 2 HCl	354
18	<i>N</i> -(3-((7a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)benzamide hydrochloride ⁵⁰	 HCl	352
19	<i>N</i> -(3-((7a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxamide dihydrochloride ⁵⁰	 2 HCl	354
20	<i>N</i> -(3-((4a <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[<i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)phenyl)-5-chloropicolinamide; hydrochloride ⁵¹	 HCl	387
21	<i>N</i> -(3-((4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-chloropicolinamide dihydrochloride ⁵⁰	 2 HCl	407
22	<i>N</i> -(3-((4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropyrimidine-2-carboxamide dihydrochloride ⁵⁰	 2 HCl	392

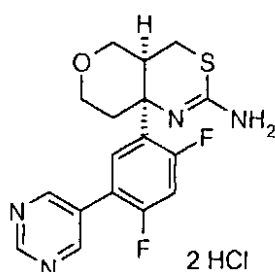
-77-

- 50 4 N HCl in 1,4-dioxane is utilized for deprotection instead of TFA to afford the HCl salt directly.
- 51 HCl gas in dichloromethane/diethyl ether is utilized for deprotection instead of TFA to afford the HCl salt directly.

5

Example 23

(8aS)-8a-(2,4-Difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride



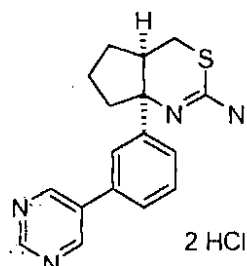
- 10 To a solution of *tert*-butyl 8a-(2,4-difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,7,8,8a-hexahydropyrano[4,3-d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.258 g, 0.558 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) is added TFA (4 mL) and the reaction is stirred at room temperature for 1 hour. The solvent is removed under reduced pressure to afford a residue that is diluted with water and 1 N NaOH to adjust the pH to 12. The aqueous layer is extracted
- 15 three times with EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and the crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a linear gradient of 1% to 10% 7 N NH₃/MeOH in CH₂Cl₂ to afford the title compound as the freebase (0.165 g, 68%). The freebase (0.162 g, 0.448 mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ and treated with of 1 M HCl in Et₂O (0.94 mL, 0.940 mmol) and the solvent is removed under reduced pressure to afford
- 20 the title compound (0.208 g, 86%). ES/MS m/c: 363 (M+1).

Example 24

(4aR,7aS)-7a-(3-(Pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride

53

-78-



A mixture of *tert*-butyl (4aR,7aS)-7a-(3-bromophenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-ylcarbamate (0.860 g, 2.09 mmol), pyrimidine-5-boronic acid (0.423 g, 3.34 mmol), (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II) chloride (0.171 g, 0.209 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (10 mL) is heated to 100 °C under nitrogen atmosphere. Aqueous 2 M sodium carbonate (3.14 mL, 6.27 mmol) is added to the reaction mixture by syringe. The resulting mixture is stirred at 110 °C for 20 minutes. The reaction is cooled and extracted three times with dichloromethane and the combined extracts are dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by silica gel chromatography, eluting with a linear gradient of methanol in dichloromethane 0 to 20% over 30 minutes to give the title compound as a freebase (0.482 g, 74%). ES/MS m/c: 311 (M+1).

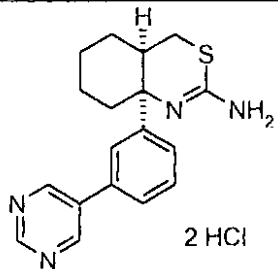
To the solution of (4aR,7aS)-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine (0.482 g, 1.55 mmol) in methanol (2 mL) is added 4 N HCl in 1,4-dioxane (2 mL) at room temperature. The resulting mixture is stirred at room temperature for 1 hour and is concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.595 g, 100%). ES/MS m/c: 311 (M+1).

The following compound in Table 44 is prepared essentially as described in the preparation of (4aR,7aS)-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride.

Table 44

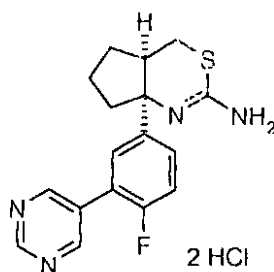
Ex	Chemical name	Structure	ES/MS (m/c) (M+1)
----	---------------	-----------	-------------------------

-79-

25	(8aS)-8a-(3-(Pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4H-benzo[d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride		325
----	---	--	-----

Example 26

(7aS)-7a-(4-Fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride



5

To a mixture of 5-((4aR,7aS)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-7a-yl)-2-fluorophenyl trifluoromethanesulfonate (0.630 g, 1.26 mmol), pyrimidin-5-ylboronic acid (0.189 g, 1.53 mmol), tricyclohexylphosphine (0.035 g, 0.125 mmol) and

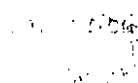
10 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.057 g, 0.0622 mmol) in 1,4-dioxane (6 mL) is added 1.27 M aqueous potassium phosphate, tribasic, *N*-hydrate (1.76 mL, 2.24 mmol). The mixture is heated to 73 °C and stirred overnight. The reaction is cooled and diluted with water and EtOAc. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness and the crude product is purified by silica gel chromatography eluting with a

15 linear gradient of 1% to 10% 7 N NH₃/MeOH in CH₂Cl₂ to afford the title compound as the freebase (0.191 g, 46%). The freebase (0.191 g, 0.582 mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ and treated with of 1 M HCl in Et₂O (1.16 mL, 1.16 mmol) and the solvent is removed under reduced pressure to afford the title compound (0.24 g, 47.5%). ES/MS *m/c*: 329 (M+1).

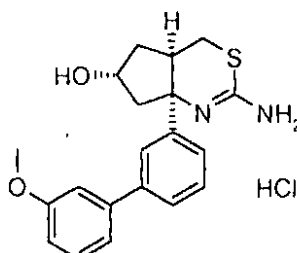
20

Example 27

(4aR,6R,7aS)-2-Amino-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-6-ol hydrochloride



-80-

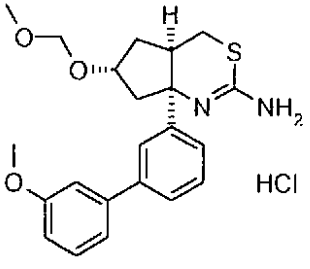
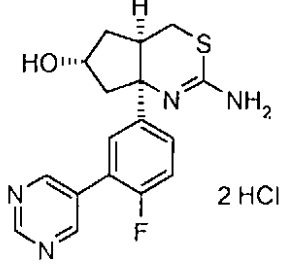
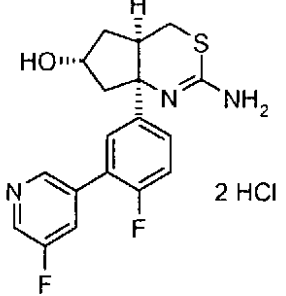
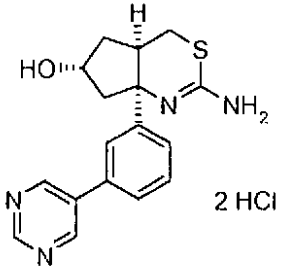
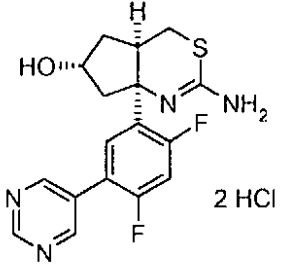


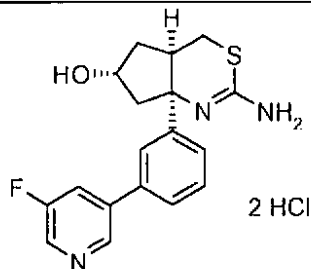
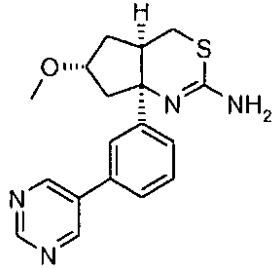
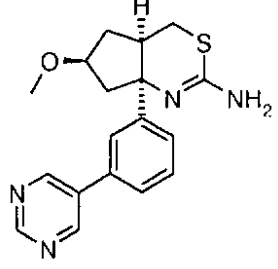
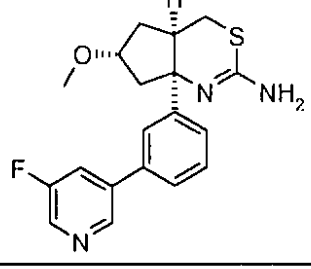
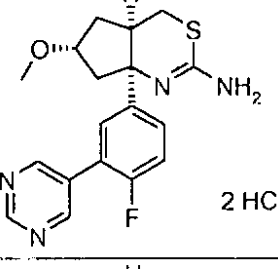
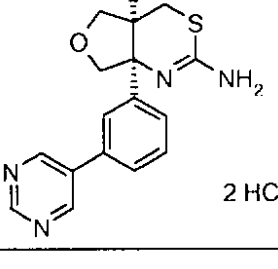
A mixture of *N*-((4aR,6R,7aS)-6-hydroxy-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.061 g, 0.133 mmol), *o*-methylhydroxylamine hydrochloride (0.111 g, 1.3 mmol) and pyridine (0.105 g, 1.30 mmol) in ethanol (5 mL) is heated to 50 °C for 15 h. The mixture is concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by silica gel chromatography eluting with 0.5% to 10% NH₃ (7 N solution in methanol) in dichloromethane over 30 minutes to afford the title compound as a freebase (0.041 g, 87%). ES/MS *m/c*: 355 (*M*+1). A 1 N solution of HCl in Et₂O (0.139 mL, 0.139 mmol) is added to a solution of (4aR,6R,7aS)-2-amino-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-6-ol (0.041 g, 0.116 mmol) in minimal dichloromethane and methanol. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound (0.045 g, 86%). ES/MS *m/c*: 355 (*M*+1).

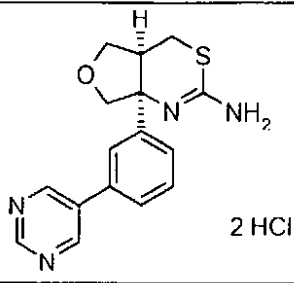
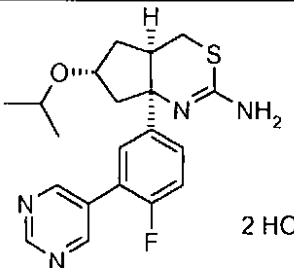
The following compounds in Table 45 are prepared essentially as described in the preparation (4aR,6R,7aS)-2-amino-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-6-ol hydrochloride.

Table 45

Ex	Chemical name	Structure	ES/MS (<i>m/c</i>) (<i>M</i> +1)
28	(4aR,6R,7aS)-6-Methoxy-7a-(3'-methoxybiphenyl-3-yl)-4,4a,5,6,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine hydrochloride		369

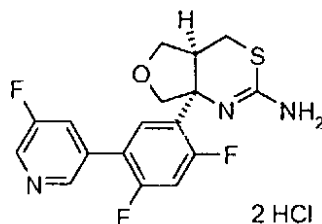
29	(4aR,6R,7aS)-7a-(3'-Methoxybiphenyl-3-yl)-6-(methoxymethoxy)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine hydrochloride	 HCl	399
30	(4aR,6R,7aS)-2-Amino-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-6-ol dihydrochloride	 2 HCl	345
31	4aR,6R,7aS)-2-Amino-7a-(4-fluoro-3-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-6-ol dihydrochloride	 2 HCl	362
32	Racemic (4aRS,6RS,7aSR)-2-Amino-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-6-ol dihydrochloride	 2 HCl	327
33	Racemic (4aRS,6RS,7aSR)-2-Amino-7a-(2,4-difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-6-ol dihydrochloride	 2 HCl	363

34	Racemic (4aRS,6RS,7aSR)-2-Amino-7a-(3-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-6-ol dihydrochloride	 2 HCl	344
35	Racemic (4aRS,6RS,7aSR)-6-Methoxy-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine		341
36	Racemic (4aRS,6SR,7aSR)-6-Methoxy-7a-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine		341
37	Racemic (4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-Fluoropyridin-3-yl)phenyl)-6-methoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine	 2 HCl	358
38	(4aRS,6RS,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-6-methoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride	 2 HCl	359
39	Racemic (4aSR,7aSR)-7a-(3-(Pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride	 2 HCl	313

40	(4aS,7aS)-7a-(3-(Pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride		313
41	(4aR,6R,7aS)-7a-(4-Fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-6-isopropoxy-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride		387

Example 42

(4aS,7aS)-7a-(2,4-Difluoro-5-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride

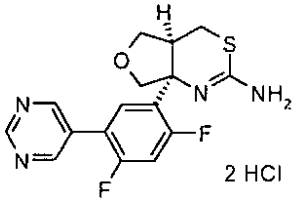
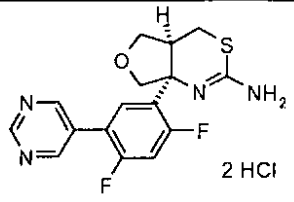


5

5 N Aqueous hydrochloric acid (8.70 mL) is added to *N*-((4aS,7aS)-7a-(2,4-difluoro-5-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-yl)benzamide (0.252 g, 0.435 mmol) in methanol (4 mL) and the mixture is heated to 90 °C. After 18 hours, the heat is removed and the pH of the reaction mixture is adjusted to basic with 5 N aqueous sodium hydroxide. The mixture is extracted three times with 10% isopropyl alcohol in dichloromethane. The organic layer is concentrated under reduced pressure and the resulting residue is purified by radial chromatography eluting with 3% 2 M ammonia in methanol : dichloromethane to give the title compound as the freebase. The free base is dissolved in minimal dichloromethane and 1 M hydrogen chloride in ether is added in excess. Hexane (1 mL) is added and the solvent is removed under reduced pressure to give the title compound (0.129 g, 67%). ES/MS *m/c*: 366 (M+1).

The following compounds in Table 46 are prepared essentially by the method of (4a*S*,7a*S*)-7a-(2,4-difluoro-5-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride.

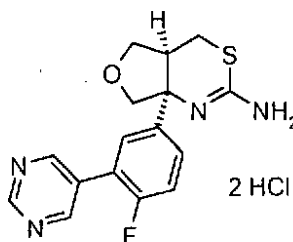
Table 46

Ex	Chemical name	Structure	MS (m/e) (M+1)
43	Racemic (4a <i>SR</i> ,7a <i>SR</i>)-7a-(2,4-Difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride		349
44	(4a <i>S</i> ,7a <i>S</i>)-7a-(2,4-Difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride		349

5

Example 45

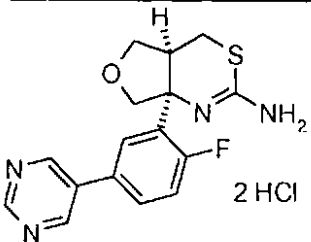
(4a*S*,7a*S*)-7a-(4-Fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride



10 A solution of 1 M hydrogen chloride in diethyl ether is added in excess to (4a*S*,7a*S*)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-amine (22 mg, 66.59 μ mol) in minimal dichloromethane. The solvent is removed under reduced pressure to give the title compound (27mg, 100%). LC-ES/MS m/e: 331 (M+1).

15 The following compounds in Table 47 are prepared essentially by the method of (4a*S*,7a*S*)-7a-(4-fluoro-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-amine dihydrochloride.

Table 47

Ex	Chemical name	Structure	MS (m/c) (M+1)
46	(4aS,7aS)-7a-(2-Fluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-2-aminedihydrochloride		331

In vitro Assay Procedures:

For *in vitro* enzymatic and cellular assays, test compounds are prepared in DMSO to make up a 10 mM stock solution. The stock solution is serially diluted in DMSO to obtain a ten-point dilution curve with final compound concentrations ranging from 10 mM to 1 nM in a 96-well round-bottom plate before conducting the *in vitro* enzymatic and whole cell assays.

In vitro protease inhibition assays:

BACE1 FRET Assay

Serial dilutions of test compounds are prepared as described above. Compounds are further diluted 20X in KH₂PO₄ buffer. Ten μ L of each dilution is added to each well on row A to H of a corresponding low protein binding black plate containing the reaction mixture (25 μ L of 50 mM KH₂PO₄, pH 4.6, 1 mM TRITON® X-100, 1 mg/mL Bovine Serum Albumin, and 15 μ M of FRET substrate) (See Yang, *et. al.*, *J. Neurochemistry*, 91(6) 1249-59 (2004)). The content is mixed well on a plate shaker for 10 minutes. Fifteen μ L of two hundred pM human BACE1(1-460):Fc (See Vasser, *et al.*, *Science*, 286, 735-741 (1999)) in the KH₂PO₄ buffer is added to the plate containing substrate and test compounds to initiate the reaction. The RFU of the mixture at time 0 is recorded at excitation wavelength 355 nm and emission wavelength 460 nm, after brief mixing on a plate shaker. The reaction plate is covered with aluminum foil and kept in a dark

57

humidified oven at room temperature for 16 to 24 h. The RFU at the end of incubation is recorded with the same excitation and emission settings used at time 0. The difference of the RFU at time 0 and the end of incubation is representative of the activity of BACE1 under the compound treatment. RFU differences are plotted versus inhibitor concentration and a curve is fitted with a four-parameter logistic equation to obtain the EC₅₀ and IC₅₀ values. (See Sinha, *et al.*, *Nature*, **402**, 537-540 (2000)).

The compounds exemplified herein were tested essentially as described above and exhibited an IC₅₀ value for BACE1 of lower than 1 μM. The following exemplified compounds were tested essentially as described above and exhibited the following activity for BACE1:

Table 48

EXAMPLE	BACE1 IC ₅₀ (nM)
1	20.3
8	179
32	346
25	731

These data demonstrate that the compounds of Table 48 inhibit purified recombinant BACE1 enzyme activity *in vitro*.

Expression of human BACE1

Human BACE1 (accession number: AF190725) is cloned from total brain cDNA by room temperature-PCR. The nucleotide sequences corresponding to amino acid sequences #1 to 460 are inserted into the cDNA encoding human IgG₁ (Fc) polypeptide (Vassar et al. 1999). This fusion protein of BACE1(1-460) and human Fc, named huBACE1:Fc, is constructed into the pJB02 vector. Human BACE1(1-460):Fc (huBACE1:Fc) is transiently expressed in HEK293 cells. 250 μg cDNA of each construct is mixed with Eugene 6 and added to 1 liter HEK293 cells. Four days after the transfection, conditioned media are harvested for purification.

Purification of huBACE1:Fc.

huBACE1:Fc is purified by Protein A chromatography. The enzyme is stored at

– 80 °C in small aliquots.

Whole cell assays for measuring the Inhibition of Beta-Secretase Activity

HEK293Swe Whole Cell Assay

The routine whole cell assay for the measurement of inhibition of beta-secretase activity utilizes the human embryonic kidney cell line HEK293p (ATCC Accession No. CRL-1573) stably expressing a human APP751 cDNA containing the naturally occurring double mutation Lys651Met652 to Asn651Leu652, commonly called the Swedish mutation (noted HEK293/APP751sw) and shown to overproduce Abeta (Citron, *et al.*, *Nature*, **360**, 672-674 (1992)). *In vitro* Abeta reduction assays have been described in the literature (See Dovey, *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, **76**, 173-181 (2001); Scubert, *et al.*, *Nature*, **361**, 260 (1993); and Johnson-Wood, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 1550-1555 (1997)).

Cells (HEK293/APP751sw at 3.5×10^4 cells/well, containing 200 μ L culture media, DMEM containing 10% FBS) are incubated at 37 °C for 4 to 24 h in the presence/absence of inhibitors (diluted in DMSO) at the desired concentration. At the end of the incubation, conditioned media are analyzed for evidence of beta-secretase activity, for example, by analysis of Abeta peptides. Total Abeta peptides (Abeta 1-x) are measured by a sandwich ELISA, using monoclonal 266 as a capture antibody and biotinylated 3D6 as reporting antibody. Alternatively, Abeta 1-40 and Abeta 1-42 peptides are measured by a sandwich ELISA, using monoclonal 2G3 as a capture antibody for Abeta 1-40, and monoclonal 21F12 as a capture antibody for Abeta 1-42. Both Abeta 1-40 and Abeta 1-42 ELISAs use biotinylated 3D6 as the reporting antibody. The concentration of Abeta released in the conditioned media following the compound treatment corresponds to the activity of BACE1 under such conditions. The 10-point inhibition curve is plotted and fitted with the four-parameter logistic equation to obtain the EC_{50} and IC_{50} values for the Abeta-lowering effect. The following exemplified compounds were tested essentially as described above and exhibited the following activity for Abeta lowering effect:

58

Table 49

EXAMPLE	HEK 293 Swe A-beta (1-40) ELISA IC ₅₀ (nM)	HEK 293 Swe A-beta (1-42) ELISA IC ₅₀ (nM)
1	18.5	19.7
8	78.0	89.6
32	670	173
25	1360	1150

These data demonstrate that the compounds of Table 49 inhibit native endogenous human BACE1 in cells *in vitro*.

PDAPP Primary Neuronal Assay

A confirmatory whole cell assay is also run in primary neuronal cultures generated from PDAPP transgenic embryonic mice. Primary cortical neurons are prepared from Embryonic Day 16 PDAPP embryos and cultured in 96 well plates (15 x 10⁴ cells/well in DMEM/F12 (1:1) plus 10% FBS). After 4-6 days *in vitro*, culture media is replaced with serum free DMEM/F12 (1:1) containing B27 supplement and neurons are incubated at 37 °C for 24 h in the presence/absence of inhibitors (diluted in DMSO) at the desired concentration. At the end of the incubation, conditioned media are analyzed for evidence of beta-secretase activity, for example, by analysis of Abeta peptides. Total Abeta peptides (Abeta 1-x) are measured by a sandwich ELISA, using monoclonal 266 as a capture antibody and biotinylated 3D6 as reporting antibody. Alternatively, Abeta 1-40 and Abeta 1-42 peptides are measured by a sandwich ELISA, using monoclonal 2G3 as a capture antibody for Abeta 1-40, and monoclonal 21F12 as a capture antibody for Abeta 1-42. Both Abeta 1-40 and Abeta 1-42 ELISAs use biotinylated 3D6 as the reporting antibody. The concentration of Abeta released in the conditioned media following the compound treatment corresponds to the activity of BACE1 under such conditions. The 10-point inhibition curve is plotted and fitted with the four-parameter logistic equation to obtain the EC₅₀ and IC₅₀ values for the Abeta-lowering effect. The following exemplified compounds were tested essentially as described above and exhibited the following activity for Abeta lowering effect:

Table 50

EXAMPLE	PDAPP Neuron A-beta (1-40) ELISA IC ₅₀ (nM)	PDAPP Neuron A-beta (1-42) ELISA IC ₅₀ (nM)
1	10.7	9.23
8	32.8	41.3
32	436	352
25	734	659

These data demonstrate that the compounds of Table 50 inhibit native, endogenous murine BACE1 in cells *in vitro*.

In vivo Inhibition of Beta-Secretase

5 Several animal models, including mouse, guinea pig, dog, and monkey, may be used to screen for inhibition of beta- secretase activity *in vivo* following compound treatment. Animals used in this invention can be wild type, transgenic, or gene knockout animals. For example, the PDAPP mouse model, prepared as described in Games et al., *Nature* **373**, 523-527 (1995), and other non-transgenic or gene knockout animals are
10 useful to analyze *in vivo* inhibition of Abeta and sAPPbeta production in the presence of inhibitory compounds. Generally, 2 to 12 month old PDAPP mice, gene knockout mice or non-transgenic animals are administered compound formulated in vehicles, such as corn oil, cyclodextran, phosphate buffers, PHARMASOLVE®, or other suitable vehicles. One to twenty-four hours following the administration of compound, animals are
15 sacrificed, and brains as well as cerebrospinal fluid and plasma are removed for analysis of Abetas, C99, and sAPP fragments. (See Dovey, *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, **76**, 173-181 (2001); and Johnson-Wood, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 1550-1555 (1997)).

For standard *in vivo* pharmacology studies, animals are dosed with various
20 concentrations of compound and compared to a vehicle-treated control group dosed at the same time. For some time course studies, brain tissue, plasma, or cerebrospinal fluid is obtained from selected animals, beginning at time 0 to establish a baseline. Compound is

administered to other groups and sacrificed at various times after dosing. Brain tissue, plasma, or cerebrospinal fluid is obtained from selected animals and analyzed for the presence of APP cleavage products, including Abeta peptides, sAPPbeta, and other APP fragments, for example, by specific sandwich ELISA assays. At the end of the test
5 period, animals are sacrificed and brain tissues, plasma, or cerebrospinal fluid are analyzed for the presence of Abeta peptides, C99, and sAPPbeta, as appropriate. Brain tissues of APP transgenic animals are also analyzed for the amount of beta-amyloid plaques following compound treatment.

Animals (PDAPP or other APP transgenic or non-transgenic mice) administered
10 an inhibitory compound may demonstrate the reduction of Abeta or sAPPbeta in brain tissues, plasma or cerebrospinal fluids and decrease of beta amyloid plaques in brain tissue, as compared with vehicle-treated controls or time zero controls. For example, 3 hours after administration of 10 mg/kg subcutaneous dose of the compound of Example 1 to young female PDAPP mice, Abeta 1-x peptide, C99 and sAPPb levels are reduced
15 approximately 64%, 60%, and 44% in brain cortex, respectively, compared to vehicle-treated mice. Similarly, 3 hours after administration of a 10 mg/kg oral dose of the compound of Example 1 to young female PDAPP mice, Abeta 1-x peptide, C99 and sAPPb levels are reduced approximately 54%, 34% and 42% in brain cortex, respectively, compared to vehicle-treated mice. Consistent with changes in brain Abeta, C99 and
20 sAPPb, 3 hours after oral administration of a 10 mg/kg dose of the compound of Example 1, CSF Abeta 1-x and 1-42 levels are reduced by approximately 62% and 62%, respectively. Consistent with a mechanism of BACE inhibition in vivo, CSF sAPPbeta levels are reduced 22%, while CSF sAPPalpha levels are unchanged 3 hours after oral administration of a 10 mg/kg dose of the compound of Example 1.

25 The compounds of the present invention are preferably formulated as pharmaceutical compositions administered by a variety of routes. Most preferably, such compounds are for oral administration. Such pharmaceutical compositions and processes for preparing same are well known in the art. See, e.g., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro, et. al.; eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

30 The compounds of Formula I are generally effective over a wide dosage range. For example, dosages per day normally fall within the range of about 0.01 to about 30

-91-

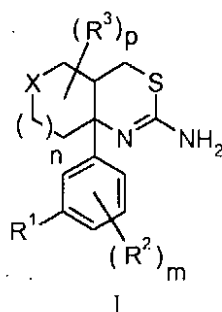
mg/kg of body weight. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, and therefore the above dosage range is not intended to limit the scope of the invention in any way. It will be

- 5 understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms.

10

We Claim:

1. A compound of Formula I:



5 wherein:

X is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;

n is 0 or 1;

10

m is 0, 1, or 2;

p is 0 or 1; p must be 0 when X is $-\text{O}-$;

15

R^1 is $-\text{NHCOR}_4$, pyrimidinyl, pyridinyl optionally substituted with halo or phenyl optionally monosubstituted with $-\text{C}_1-\text{C}_3$ alkoxy;

R^2 is halo;

20

R^3 is $-\text{C}_1-\text{C}_3$ alkoxy, hydroxy, or $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$; and

R^4 is phenyl, pyridinyl optionally substituted with halo, pyrimidinyl optionally substituted with halo, pyrazinyl, or thiazolyl;

25

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Claim 1 wherein X is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$; n is 0 or 1; m is 0 or 1; p is 0 or 1; p must be 0 when X is $-\text{O}-$; R^1 is $-\text{NHCOR}_4$ or pyrimidinyl; R^2 is fluoro; R^3 is $-\text{C}_1-\text{C}_3$ alkoxy or hydroxy; R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo, or pyrimidinyl optionally substituted with halo; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

3. A compound of any of Claims 1 to 2 wherein X is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$; n is 0 or 1; m is 0 or 1; p is 0; R^1 is $-\text{NHCOR}_4$; R^2 is fluoro; R^4 is pyridinyl optionally substituted with halo; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35

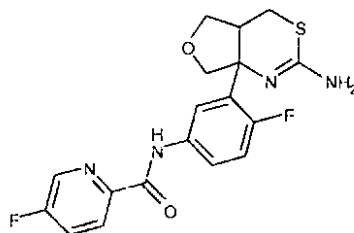
-93-

4. A compound of any of Claims 1 to 3 wherein X is $-O-$; n is 0; m is 1; p is 0; R^1 is $-NH(COR_4)$; R^2 is halo; R^4 is pyridinyl substituted with halo, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound of Claim 4 wherein R^2 is fluoro, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

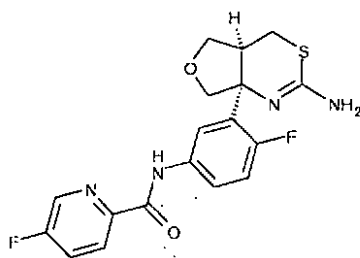
6. A compound of any of Claims 1 to 5 wherein the compound possesses a cis configuration at the chiral centers at the junction of the fused aminothiazine ring, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound *N*-(3-((4a,7a)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound of Claim 7 wherein the compound is *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical formulation comprising a compound of any of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
- 5 10. A pharmaceutical formulation of Claim 9 further comprising one or more other therapeutic agents.
- 10 11. A method of treating Alzheimer's disease by administering an effective amount of a compound of any of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 12. A compound of any of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical formulation of any of Claims 9 to 10, for use in therapy.
- 20 13. The use of a compound of any of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical formulation of any of Claims 9 to 10, for the treatment of Alzheimer's disease.
14. The use of a compound of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of Alzheimer's disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/041034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D279/08 C07D498/04 C07D513/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, FSTA, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 2009/209755 A1 (SUZUKI YUICHI [JP] ET AL) 20 August 2009 (2009-08-20) claim 1; compounds 242, 245, 160, 241	1-14
X,P	US 2010/093999 A1 (MOTOKI TAKAFUMI [JP] ET AL) 15 April 2010 (2010-04-15) claim 1; compound all	1-14
A	WO 2008/133273 A1 (SHIONOGI & CO [JP]; KOBAYASHI NAOTAKE [JP]; UEDA KAZUO [JP]; ITOH NAOH) 6 November 2008 (2008-11-06) claim 1	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2010

Date of mailing of the international search report

09/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/041034

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009209755 A1	20-08-2009	AU 2009205072 A1	23-07-2009
		CA 2711655 A1	23-07-2009
		EP 2233474 A1	29-09-2010
		WO 2009091016 A1	23-07-2009
		JP 4520533 B2	04-08-2010
		PE 14382009 A1	26-09-2009
US 2010093999 A1	15-04-2010	WO 2010038686 A1	08-04-2010
WO 2008133273 A1	06-11-2008	EP 2151435 A1	10-02-2010
		US 2010160290 A1	24-06-2010

INHIBIDORES DE BACE

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está en el campo de
5 tratamiento de enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades y
trastornos que involucran el péptido amiloide β (A β), un
segmento peptídico neurotóxico y altamente agregatorio de la
proteína precursora amiloide (APP). La inhibición completa o
10 parcial de β -secretasa o enzima de desdoblamiento de proteína
precursora amiloide del sitio- β (BACE), se ha mostrado que
tiene un efecto significativo en las patologías relacionadas
con placas y dependientes de placas en modelos de ratones que
sugieren que aún pequeñas reducciones en los niveles A β
pueden resultar en reducción significativa a largo plazo en
15 déficits sinápticos y carga de placas, proporcionando así
beneficios terapéuticos significativos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los inhibidores de BACE actualmente descritos son
20 análogos de estado de transición peptidomimético, que
contienen típicamente una porción hidroxietilo. Aunque muchos
de estos compuestos son potentes inhibidores de BACE, sus
altos pesos moleculares y baja permeabilidad de membrana los
vuelve pobres candidatos farmacéuticos. Véase, Park y Lee,
25 *Journal of the American Chemical Society*, 125(52), 16416-

16422 (2003). Ha existido una progresión de moléculas peptidomiméticas grandes a moléculas pequeñas, tal como una variedad de andamiajes de hidroxietilamina así como andamiajes que contienen heterocíclicos. Véase, por ejemplo,
 5 Durham y Shepherd, *Current Opinion en Drug Discovery & Development*, 9(6), 776-791 (2006)). Ciertos compuestos de aminotiazina se han descrito como inhibidores de BACE en los documentos WO 2007/049532, WO 2008/133273, y WO 2008/133274.

Los inhibidores de BACE que son potentes y más
 10 eficaces son necesarios para proporcionar tratamientos para trastornos mediados por el péptido A β , tal como enfermedad de Alzheimer. La presente invención proporciona nuevos inhibidores de BACE potentes y eficaces.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de
 Fórmula I:



I

en donde:

25 X es -CH₂- o -O-;

n es 0 o 1;

m es 0, 1, o 2;

p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es -O-;

R¹ es -NHCOR₄, pirimidinilo, piridinilo

5 opcionalmente sustituido con halo o fenilo

opcionalmente monosustituido con -alcoxi C₁-C₃;

R² es halo;

R³ es -alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, o -O-CH₂-O-CH₃; y

R⁴ es fenilo, piridinilo opcionalmente sustituido

10 con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con

halo, pirazinilo o tiazolilo;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método
15 para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente que
comprende administrar a un paciente en necesidad de tal
tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la
presente invención.

La presente invención adicionalmente proporciona un
20 método para prevenir la progresión de deterioro cognitivo
medio a la enfermedad de Alzheimer en un paciente que
comprende administrar a un paciente en necesidad de tal
tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la
presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente
25 aceptable.

69

La presente invención adicionalmente proporciona un método para prevenir la progresión en un paciente en riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento, 5 una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método para inhibir BACE en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento, una cantidad 10 efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método para inhibir la escisión mediada por BACE de la proteína precursora amiloide que comprende administrar a un paciente 15 en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención adicionalmente proporciona un método para la inhibición de la producción de péptido A β que 20 comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una 25 formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la

invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad particular, la formulación además comprende uno o más de otros agentes terapéuticos.

Además, esta invención proporciona un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia, en particular, para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer o para la prevención de la progresión de deterioro cognitivo medio a enfermedad de Alzheimer. Aún adicionalmente, esta invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para la prevención de la progresión de deterioro cognitivo medio a enfermedad de Alzheimer. La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para la inhibición de BACE. La invención adicionalmente proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para la inhibición de

la producción de péptido A β .

Adicionalmente, esta invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Además, esta invención proporciona
5 una formulación farmacéutica adaptada para la prevención de la progresión de deterioro cognitivo medio a enfermedad de Alzheimer. Esta invención también proporciona una formulación farmacéutica adaptada para la inhibición de BACE.

Además, la presente invención proporciona una
10 formulación farmacéutica adaptada para la inhibición de escisión mediada por BACE de la proteína precursora amiloide. La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de condiciones que resultan de niveles excesivos de péptido A β que comprende un
15 compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes, portadores, o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los términos químicos generales usados en las
20 fórmulas anteriores tienen sus significados usuales. Por ejemplo, el término "alcoxi C₁-C₃" es un grupo alquilo C₁-C₃ unido a un átomo de oxígeno y se refiere a metoxi, etoxi, propoxi, e iso-propoxi. Sin embargo, "halo" se refiere a fluoro y cloro.

25 El término "grupo protector de nitrógeno" se

considera una porción que es estable a condiciones de reacción proyectadas y aún puede ser selectivamente removida por reactivos y condiciones de reacción compatibles con la amina regenerada. Tales grupos son bien conocidos por los
5 artesanos expertos y se describen en la literatura. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Capítulo 7, John Wiley y Sons In., (1999).

El término "inhibición de producción de péptido A β "
10 se considera que disminuye los niveles en vivo de péptido A β en un mamífero.

El término "cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I" se considera la dosis o las dosis de un compuesto de la invención requerida para inhibir BACE de manera
15 suficiente para disminuir los niveles en vivo de péptido A β en un mamífero.

El deterioro cognitivo medio se ha definido como una fase prodromal potencial de demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, basado en la presentación clínica y
20 en la progresión de pacientes que exhiben deterioro cognitivo medio a demencia por Alzheimer con el tiempo. (Morris, et al., *Arch. Neurol.*, 58, 397-405 (2001); Petersen, et al., *Arch. Neurol.*, 56, 303-308 (1999)). El término "prevención de la progresión de deterioro cognitivo medio a enfermedad de
25 Alzheimer" incluye retrasar, detener, o invertir la

progresión de deterioro cognitivo medio a enfermedad de Alzheimer en un paciente.

El artesano experto apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas, como se representa en la Figura (1). Cuando se da cualquier referencia en esta solicitud a uno de los tautómeros específicos de los compuestos de la invención, se entiende que abarca tanto formas tautoméricas como todas las mezclas de las mismas.

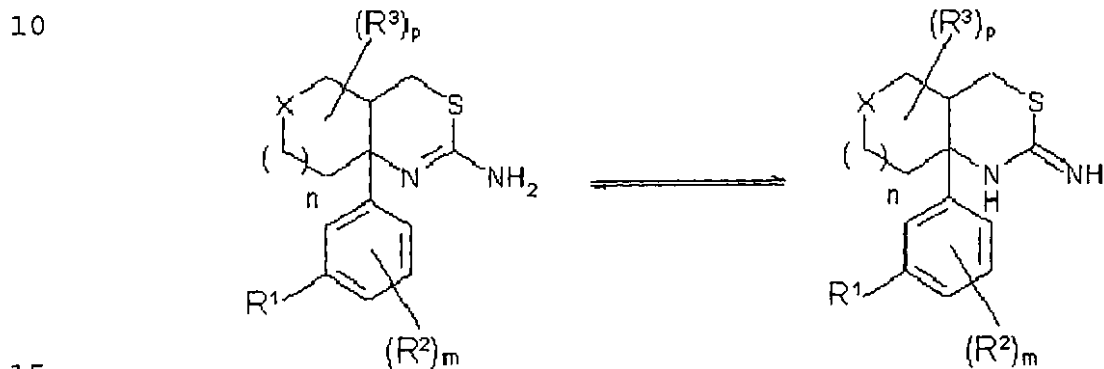


Figura (1)

El artesano experto apreciará que los compuestos de la invención están comprendidos de un núcleo que contiene al menos dos centros quirales:

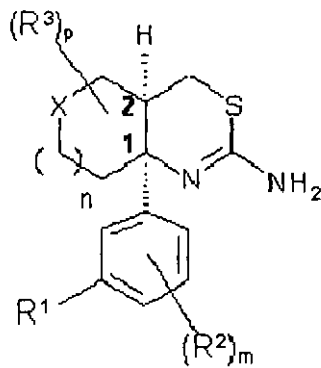


Figura (2)

10 Aunque la presente invención contempla todos los
 enantiómeros individuales, así como también mezclas de los
 enantiómeros de los compuestos incluyendo racematos, los
 compuestos con la configuración absoluta en los átomos
 etiquetados 1 y 2 como se ilustra en la Figura (2), son
 15 compuestos preferidos de la invención.

Adicionalmente, el artesano experto apreciará que
 se pueden crear centros quirales adicionales en los
 compuestos de la invención por la selección de ciertas
 variables. La presente invención contempla todos los
 20 enantiómeros o diastereómeros individuales, así como también
 mezclas de los enantiómeros y diastereómeros de los
 compuestos incluyendo racematos.

El artesano experto también apreciará que las
 designaciones Cahn-Ingold-Prelog (R) o (S) para todos los
 25 centros quirales variarán dependiendo de las configuraciones

de sustitución del compuesto particular. Los enantiómeros o diastereómeros únicos se pueden preparar comenzando con los reactivos quirales o por técnicas sintéticas estereoselectivas o estereoespecíficas. Alternativamente, los
5 enantiómeros o diastereómeros únicos se pueden aislar de mezclas por técnicas de cristalización o cromatográficas quirales estándares en cualquier punto conveniente en la síntesis de compuestos de la invención. Los enantiómeros y diastereómeros únicos de los compuestos de la invención son
10 una modalidad preferida de la invención.

Los compuestos de la presente invención son aminas, y por consiguiente reaccionan con cualquiera de un número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales
15 farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of*
20 *Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, Enero 1977. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas formadas con ácido clorhídrico.

Aunque todos los compuestos de la invención son inhibidores útiles de BACE, son preferidas ciertas clases de
25 compuestos. Los siguientes párrafos describen tales clases

preferidas:

- a) n es 0;
- b) n es 1;
- c) m es 0;
- 5 d) m es 1;
- e) m es 2;
- f) p es 0;
- g) p es 1;
- h) p debe ser 0 cuando X es -O-;
- 10 i) X es -O-;
- j) X es -CH₂-;
- k) R¹ es -NHCOR₄;
- l) R¹ es piridinilo;
- m) R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con -Cl y -
15 F;
- n) R¹ es pirimidinilo;
- o) R¹ es pirimidinilo o piridinilo opcionalmente
sustituido con halo;
- p) R¹ es -NHCOR₄, pirimidinilo, o piridinilo
20 opcionalmente sustituido con -Cl y -F;
- q) R¹ es -NHCOR₄, fenilo opcionalmente sustituido con -
alcoxi C₁-C₃, pirimidinilo, o piridinilo opcionalmente
sustituido con -Cl y -F;
- r) R¹ es -NHCOR₄, fenilo opcionalmente sustituido con -
25 alcoxi C₁-C₃, o pirimidinilo;

- s) R^1 es $-NHCOR_4$ o pirimidinilo;
- t) R^2 es fluoro;
- u) R^3 es $-alcoxi\ C_1-C_3$ o hidroxio;
- v) R^3 es $-OCH_3$, $-OCH_2(CH_3)_2$, o hidroxio;
- 5 w) R^4 es fenilo
- x) R^4 es tiazolilo;
- y) R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con $-Cl$ o $-F$, pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo, o pirizininilo;
- 10 z) R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo, o tiazolilo;
- aa) R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo,
- 15 pirizininilo, o tiazolilo;
- bb) R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo;
- cc) R^4 es piridinilo;
- dd) R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo;
- 20 ee) R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con fluoro;
- ff) El compuesto de la invención tiene una configuración cis en los centros quirales en la unión del anillo aminotiazina fusionado;
- 25 gg) El compuesto de la invención es una base libre;

hh) El compuesto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable;

ii) El compuesto de la invención es la sal de clorhidrato.

5 jj) El compuesto de la invención es la sal de diclorhidrato.

kk) El compuesto de la invención es la sal de etansulfonato.

10 ll) El compuesto de la invención es la sal de p-toluensulfonato.

Una modalidad preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de la invención, en donde X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$; n es 0 o 1; m es 0, 1, o 2; p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es $-\text{O}-$; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$, pirimidinilo, 15 o piridinilo opcionalmente sustituido con halo; R^2 es fluoro; R^3 es $-\text{alcoxi } \text{C}_1-\text{C}_3$ o hidroxilo; R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo, pirazinilo, o tiazolilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En dicha modalidad, halo es 20 cloro o fluoro cuando R^4 es piridinilo o cloro cuando R^4 es pirimidinilo. Además, en dicha modalidad, se prefiere que los compuestos posean una configuración cis en los centros quirales en la unión del anillo aminotiazina fusionado; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 Otra modalidad preferida de los compuestos de la

presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en donde X es -CH₂- o -O-; n es 0 o 1; m es 0 o 1; p es 1; p debe ser 0 cuando X es -O-; R¹ es -NHCOR₄, fenilo opcionalmente sustituido con -alcoxi C₁-C₃, pirimidinilo, o piridinilo
5 opcionalmente sustituido con halo; R² es fluoro; R³ es -alcoxi C₁-C₃ o hidroxilo; R⁴ es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo, o tiazolilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En dicha modalidad, halo es cloro o fluoro cuando R⁴ es
10 piridinilo o pirimidinilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, en dicha modalidad, se prefiere que los compuestos posean una configuración cis en los centros quirales en la unión del anillo aminotiazina fusionado; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 Una modalidad más preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en donde X es -CH₂- o -O-; n es 0 o 1; m es 0, 1, o 2; p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es -O-; R¹ es -NHCOR₄ o pirimidinilo; R² es fluoro; R³ es -alcoxi C₁-C₃ o hidroxilo; R⁴ es piridinilo
20 opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo, pirazinilo, o tiazolilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En dicha modalidad, halo es cloro o fluoro cuando R⁴ es piridinilo o pirimidinilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, en
25 dicha modalidad, se prefiere que los compuestos posean una

configuración cis en los centros quirales en la unión del anillo aminotiazina fusionado; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Una modalidad adicional de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en donde X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$; n es 0 o 1; m es 0 o 1; p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es $-\text{O}-$; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$, fenilo opcionalmente sustituido con -alcoxi C_1-C_3 , o pirimidinilo; R^2 es fluoro; R^3 es -alcoxi C_1-C_3 o hidroxilo; R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo, pirazinilo, o tiazolilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En dicha modalidad, halo es cloro o fluoro cuando R^4 es piridinilo o pirimidinilo. Además, en dicha modalidad, se prefiere que los compuestos posean una configuración cis en los centros quirales en la unión del anillo aminotiazina fusionado; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Una modalidad aún más preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en donde X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$; n es 0 o 1; m es 0 o 1; p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es $-\text{O}-$; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$ o pirimidinilo; R^2 es fluoro; R^3 es -alcoxi C_1-C_3 o hidroxilo; R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, o pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En dicha modalidad, halo es

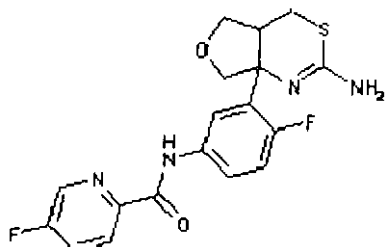
cloro o fluoro cuando R^4 es piridinilo o pirimidinilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, en dicha modalidad, se prefiere que los compuestos posean una configuración cis en los centros quirales en la unión del
5 anillo aminotiazina fusionado; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad más preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en donde X es $-CH_2-$ o $-O-$; n es 0 o 1; m es 0 o 1; p es 0; R^1
10 es $-NHCOR_4$; R^2 es fluoro; R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En dicha modalidad, halo es cloro o fluoro cuando R^4 es piridinilo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, en dicha modalidad, se prefiere que los
15 compuestos posean una configuración cis en los centros quirales en la unión del anillo aminotiazina fusionado; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Una modalidad especialmente preferida de los compuestos de la presente invención se refiere a compuestos
20 de Fórmula I en donde X es $-O-$; n es 0; m es 1; p es 0; R^1 es $-NHCOR_4$; R^2 es halo; R^4 es piridinilo sustituido con halo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En dicha modalidad, se prefiere que R^2 sea fluoro; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Además, en dicha modalidad, se
25 prefiere que los compuestos posean una configuración cis en

los centros quirales en la unión del anillo aminotiazina fusionado; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

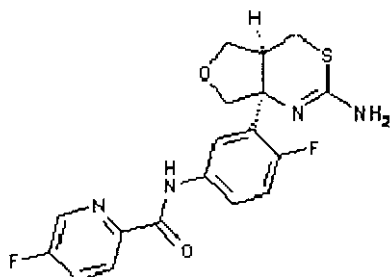
Una modalidad adicional especialmente preferida de los compuestos de la presente invención relacionada con los
5 compuestos de Fórmula I es



o una sal del mismo

10 farmacéuticamente aceptable.

Otra modalidad especialmente preferida de los compuestos de la presente invención relacionada con los compuestos de Fórmula I es



o una sal del mismo

15 farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de
20 BACE. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un método para inhibir BACE en un mamífero que comprende administrar a un paciente en necesidad del tratamiento, una cantidad inhibidora de BACE de un compuesto de Fórmula I. Es preferido que el mamífero a ser tratado por
25 la administración de los compuestos de Fórmula I sea humano.

Como inhibidores de BACE, los compuestos de la presente invención son útiles para suprimir la producción de péptido A β , y por lo tanto para el tratamiento de trastornos que resultan de niveles de péptido A β excesivos debido a la
5 sobre-producción y/o depuración reducida del péptido A β . Una modalidad adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula I, para la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad o condición capaz de ser mejorada o prevenida por inhibición de BACE. Por lo tanto, se cree que los
10 compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo medio, Síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditaria con Amiloidosis del Tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral, otras demencias degenerativas tales como: demencias de origen
15 vascular y degenerativo mezclados, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración córtico basal, y cuerpo de Lewy difuso tipo de enfermedad de Alzheimer.

20 Los compuestos de la presente invención, o sales de los mismos, se pueden preparar por una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas de reacción, Preparaciones y Ejemplos posteriores. Las etapas sintéticas específicas para
25 cada una de las rutas descritas, se pueden combinar en

diferentes formas, o en conjunto con las etapas a partir de diferentes esquemas de reacción, para preparar compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos. Los productos de cada etapa en los esquemas de reacción abajo, pueden ser recuperados por
5 métodos convencionales, incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, y cristalización.

Ciertos centros estereoquímicos se han dejado sin especificar y ciertos sustituyentes se han eliminado en los
10 siguientes esquemas de reacción por el motivo de claridad y no se proponen para limitar la enseñanza de los esquemas de reacción en cualquier forma. Además, los isómeros, enantiómeros, o diastereómeros individuales se pueden separar en cualquier punto conveniente en la síntesis de compuestos
15 de Fórmula I por métodos tal como cromatografía. Adicionalmente, los intermediarios descritos en los siguientes esquemas de reacción contienen un número de grupos protectores de nitrógeno. El grupo protector variable puede ser el mismo o diferente en cada caso, dependiendo de las condiciones de
20 reacción particulares y las transformaciones particulares a ser realizadas. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas para el experto en la técnica y se describen en la literatura. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, supra.

25 Las abreviaturas usadas en la presente, son

72

definidas de conformidad con *Aldrichimica Acta*, Vol. 17, No. 1, 1984. Otras abreviaturas son definidas como sigue: "Prep" se refiere a preparación; "Ex" se refiere a ejemplo; "min" se refiere a minuto o minutos; "ACN" se refiere a acetonitrilo; "DIPEA" se refiere a diisopropiletilamina; "DIC" se refiere a diisopropilcarbodiimida; "Et₂O" se refiere a éter dietílico; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "HATU" se refiere a hexafluorofosfato de metanaminio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio "HBTU" se refiere a O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato; "HOAt" se refiere a 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; "iPrOH" se refiere a isopropanol; "MeOH" se refiere a alcohol metílico o metanol; "(OEt)" se refiere a etóxido; "PyBOP" se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidin-fosfonio; "PyBrop" se refiere a hexafluorofosfato de bromotris-pirrolidin fosfonio; "DMAP" se refiere a 4-dimetilaminopiridina; "PPh₃" se refiere a trifenilfosfina; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "EtOH" se refiere a alcohol etílico o etanol; "SCX" se refiere a intercambio de catión fuerte; "T_R" se refiere a tiempo de retención; "IC₅₀" se refiere la concentración de un agente que produce 50% de la respuesta inhibidora máxima posible para tal agente; "APP" se refiere a proteína precursora amiloide; "DMEM" se refiere a medio Eagle Modificado de Dulbecco; "F12" se refiere a medio F12 de Ham;

"FBS" se refiere a Suero Bovino Fetal; "FRET" se refiere a transferencia de energía por resonancia por fluorescencia; "HEK" se refiere a riñón embriónico humano, "PDAPP" se refiere a proteína precursora amiloide derivada de plaqueta; 5 y "RFU" se refiere a unidad de fluorescencia relativa.

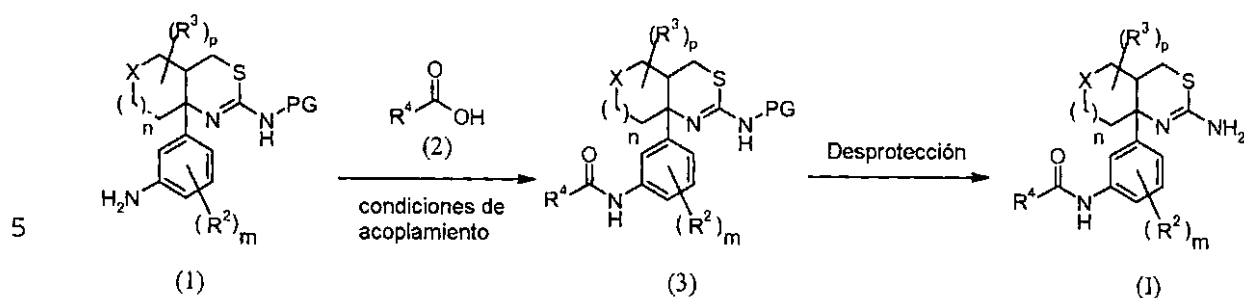
En los esquemas de reacción posteriores, todos los sustituyentes, a menos que se indique de otra forma, están definidos previamente. Los reactivos y materiales de partida están en general, fácilmente disponibles para uno de 10 habilidad ordinaria en la técnica. Otros pueden ser elaborados por técnicas estándares de química orgánica y heterocíclica, los cuales son análogos a las síntesis de compuestos estructuralmente conocidos y los procedimientos descritos en las Preparaciones y Ejemplos los cuales siguen, 15 que incluyen cualquiera de los nuevos procedimientos.

20

25

73

Esquema de Reacción 1



El Esquema de Reacción I representa la acilación de un compuesto de amina apropiado de fórmula (1) con un ácido arilcarboxílico de fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (I) después de la desprotección del intermediario (3). El "PG" es un grupo protector desarrollado para el grupo amino, tal como carbamatos y amidas. Tales grupos protectores son bien conocidos y apreciados en la técnica.

Un compuesto de la fórmula (1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (2) bajo condiciones de acoplamiento. Un experto en la técnica reconocerá que existe un número de métodos y reactivos para formación de amida que resulta de la reacción de ácidos carboxílicos y amidas. Por ejemplo, la reacción de un compuesto apropiado de fórmula (1) con un ácido apropiado de fórmula (2) en la presencia de un reactivo de acoplamiento y una base de amina, tal como DIPEA o trietilamina, proporcionará un compuesto de fórmula (3). Los reactivos de acoplamiento incluyen carbodiimidas, tales como DCC, DIC, EDCI, y reactivos de acoplamiento aromáticos, tales como HOBT y HOAt. Adicionalmente, las sales de uronio o

fosfonio de aniones no nucleofílicos, tales como HBTU, HATU, PyBOP, y PyBrOP, pueden ser usadas en lugar de los reactivos de acoplamiento más tradicionales. Aditivos tales como DMAP pueden ser usados para mejorar las reacciones.

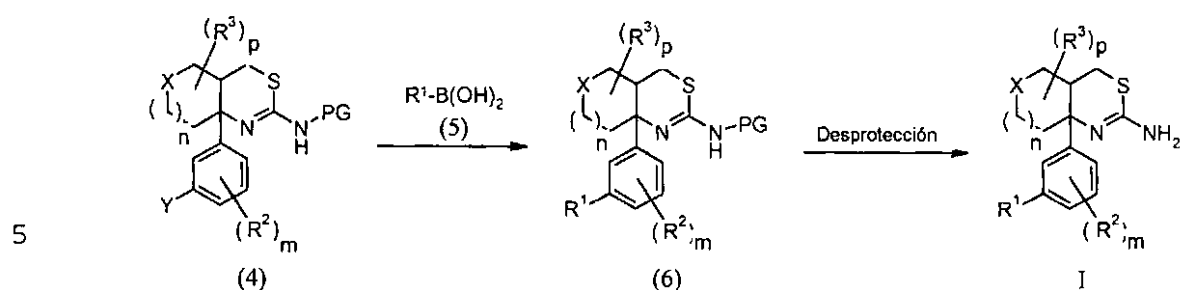
5 Alternativamente, un compuesto de fórmula (1) puede ser acilado usando cloruros de benzoilo sustituidos en la presencia de una base, tal como trietilamina o piridina.

El grupo protector en el intermediario (3) puede ser removido bajo condiciones acídicas o básicas para dar los
10 compuestos de fórmula (1). La desprotección de tales compuestos es bien conocida y apreciada en la técnica.

En una etapa opcional, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede formar por reacción de una base libre apropiada de Fórmula (I) con un
15 ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en un solvente adecuado bajo condiciones estándares. Adicionalmente, la formación de tales sales puede ocurrir simultáneamente después de la desprotección de un grupo protector de nitrógeno. La formación de tales sales es bien conocida y
20 apreciada en la técnica.

79

Esquema de Reacción II



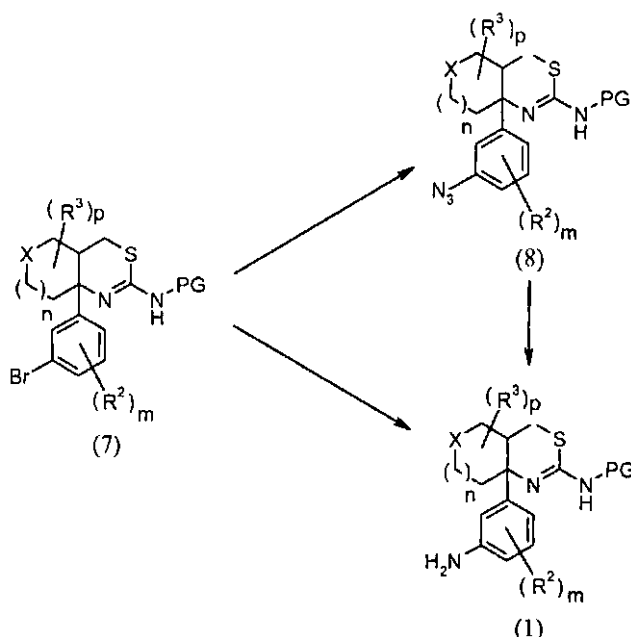
El Esquema de Reacción II representa la alquilación de un compuesto apropiado de fórmula (4) con un ácido arilborónico (5) para dar un compuesto de fórmula I, después de la desprotección del intermediario (6). Y es trifluorometansulfonilo o un halógeno, tal como Br o I. R¹ es un grupo arilo, tal como fenilo, o un grupo heteroarilo, tal como piridinilo.

Por ejemplo, un compuesto apropiado de fórmula (4) se hace reaccionar con un ácido borónico apropiado (6) bajo condiciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura. El experto en la técnica reconocerá que existe una variedad de condiciones útiles para facilitar tales reacciones de acoplamiento cruzado. Por consiguiente, un reactivo de paladio adecuado incluye cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) con triciclohexilfosfina, cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II), tetraquistrifenilfosfina de paladio, o acetato de

paladio(II). Una base adecuada incluye carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o monohidrato tribásico de fosfato de potasio.

El grupo protector puede ser removido bajo condiciones ácidas o básicas para dar compuestos bi-arilo de fórmula I. La desprotección de tales compuestos es bien conocida y apreciada en la técnica.

Esquema de Reacción IIII



El Esquema de Reacción III representa dos variaciones para preparar la amina primaria (1) partiendo de un bromuro de arilo apropiado (7).

En una variación, se realiza la azido-deshalogenación en el bromuro de arilo apropiado (7) en la presencia de una fuente de azida, tal como azida de sodio.

77

Tales reacciones de azido-deshalogenación son bien conocidas y apreciadas en la técnica. La reducción de la azida resultante (8) a la amina primaria (1) puede ser efectuada usando un número de agentes reductores bien conocidos en la
5 técnica, tales como LiAlH_4 , NaBH_4 , PPh_3 , o vía condiciones de hidrogenación que son bien conocidas y descritas en la técnica.

Alternativamente, la amina primaria apropiada (1) puede ser preparada directamente haciendo reaccionar un
10 bromuro de arilo apropiado (7) con un sustituto de amoníaco, tal como trifluoroacetamida en la presencia de un catalizador, tal como yoduro de cobre, una base, tal como carbonato de potasio, y un ligando, tal como (+/-) trans *N,N'*-dimetil 1,2-ciclohexandiamina. Tales reacciones son bien
15 conocidas y apreciadas en la técnica.

Como se apreciará fácilmente, compuestos de fórmula (7) pueden ser prontamente preparados por métodos similares a aquellos descritos en la presente por procedimientos que son bien conocidos y establecidos en la técnica. Como se
20 entenderá fácilmente, las etapas para preparar los compuestos de fórmula I son dependientes del compuesto particular siendo sintetizado, el compuesto de partida, y la labilidad relativa de las porciones sustituidas.

Preparaciones y Ejemplos

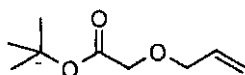
Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran además la invención.

Los nombres para los compuestos de la presente
5 invención se proporcionan por ChemDraw® Ultra, versión 10.0.
Los datos de espectrometría de masas, a menos que se
especifique de otro modo, se obtienen vía LC/MS: columna
Phenomenex Gemini C₁₈ (2.0 x 50 µm, 3.5µm) a una temperatura
de 50°C +/- 10°C con una velocidad de flujo de 1 mL/min. El
10 sistema de elución es 5 a 100% ACN p/ 0.1% de hidróxido de
amonio por 7.0 minutos, después mantenido a 100% ACN por 1.0
minuto acoplado con ionización por electro rocío (intervalo
de exploración 100-800 amu; etapa 0.2 amu; 80v Fragmentor;
ganancia 1.0; umbral 80).

15 Los datos de cromatografía de gas a menos que se
especifique de otro modo, se obtienen vía GC/MS:
cromatografía de gas Agilent DB-5ms (0.25 mm x 15 m x 0.25
µm) con un programa de temperatura de 60 - 280°C en 7.3
minutos, después mantenido a 280°C por 2.0 minutos y una
20 relación de división de 20:1.

Preparación 1

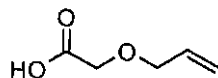
2-(aliloxi)acetato de terc-Butilo



5 Se agregó hidrogenosulfonato de tetrabutilamonio
 (470 g, 1.40 mol) a una solución de hidróxido de sodio (6.6
 Kg, 165 mol) en agua (14 L) y tolueno (14 L) a 20°C. Se
 agregó alcohol alílico (801.5 g, 13.8 mol) y la mezcla se
 agitó a 20°C por 1h. La mezcla se enfrió a 5°C, y se agregó
 10 2-bromoacetato de terc-butilo (4 Kg, 20.5 mol) lentamente,
 manteniendo la presión interna por debajo de 15°C. La mezcla
 de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La
 mezcla se diluyó con agua (12 L) y hexanos (12 L) y la fase
 orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con MTBE (5 L).
 15 La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio,
 filtró y concentró, para proporcionar el compuesto del título
 como un aceite incoloro (2.6 Kg, 100%). ES/MS m/e: 173 (M+1).

Preparación 2

20 Ácido 2-(Aliloxi)acético



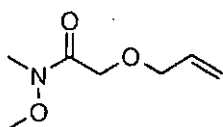
2-(aliloxi)acetato de Terc-butilo (2.6 Kg, 15.1
 mol) se agregó a diclorometano (14 L). HCl 4M en dioxano (14
 25 L) se agregó en una porción y la solución se agitó a 25°C por

16 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se secó bajo vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (2.2 Kg, 100%). ES/MS m/e: 117 (M+1).

5

Preparación 3

2-(Aliloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida



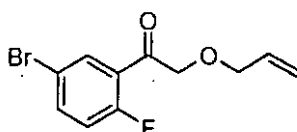
10 Se agregó cloruro de tionilo (1.5 L) en una porción a una solución de Ácido 2-(aliloxi) acético (2.2 Kg, 18.9 mol) en tolueno (3.0 L), y la mezcla se calentó a 65°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 1h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a una solución de
15 clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2.1 Kg, 21.5 mol) y N-metil morfolina (6.5 L, 59.2 mol) en diclorometano (19 L) a 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 16 h. Se agregó agua, y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se recolectó y lavó
20 con HCl 1M (6 L), se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (1.49 Kg, 50%). ES/MS m/e: 160 (M+1).

25

27

Preparación 4

2-(Aliloxi)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona



5

A una solución agitada a -72°C de 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (130.4 g, 433.5 mmol) en tetrahidrofurano (722 mL), se agregó 2.5 M butil litio en hexano (173.4 mL, 433.5 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 40 min. La

10 reacción se agitó por 30 minutos a -72°C y 2-(aliloxi)-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (57.5 g, 361.2 mmol) en tetrahidrofurano (115 mL) se agregó por goteo por 35 minutos. Después de 45 min a -72°C , se removi6 el ba6o enfriante y la mezcla se calent6 a 25°C . La reacción se apag6 con NH_4Cl

15 acuoso saturado (500 mL), diluy6 con agua (300 mL) y extrajo tres veces con acetato de etilo. Los org6nicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, y el solvente se removi6 bajo presi6n reducida. El residuo se purific6 por cromatografía en gel de sílice usando un

20 gradiente lineal de 5% hasta 10% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (63 g, 64%). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 273/275 ($M+1$).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 1 esencialmente como se describe en la preparaci6n de 2-

25 (aliloxi)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona.

Tabla 1

Prep.	Nombre químico	NMR o ES/MS (m/e)
4a	2-(Aliloxi)-1-(3-bromofenil)etanona	NMR ¹
4b	2-(Aliloxi)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)etanona	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 271/273 (M-1)
4c	2-(Aliloxi)-1-(5-bromo-2,4-difluorofenil)etanona ²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 291/293 (M+1)
4d	2-(Aliloxi)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)etanona; 2-(aliloxi)-1-(2-fluoro-5-yodofenil)etanona ³	Isómero 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 273/275 (M+1); Isómero 2: 593 (M+1)

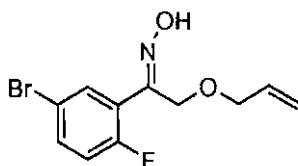
1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.34-5.23 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.14-4.11 (m, 2H).

2 Se utilizó éter dietílico en lugar de THF como el solvente de reacción.

3 Se utilizó tolueno:hexano 3:1 en lugar de THF como el solvente de reacción. Se recuperaron los compuestos como una mezcla.

Preparación 5

Oxima de 2-(Aliloxi)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona



5 A una solución de 2-(aliloxi)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona (118 g, 432.1 mmol) en etanol (1.7 L), se agregó clorhidrato de hidroxilamina (34.5 g, 496.9 mmol) y etanoato de sodio (40.8 g, 496.9 mmol) a 25°C. La reacción

10 se calentó a 70°C por 1 hr. La reacción se enfrió y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se lavó con agua (1 L) y se extrajo tres veces con diclorometano (3 X 500 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida, para

15 obtener el compuesto del título como una mezcla de dos oximas posibles (120 g, 96%). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288, 290 (M+1). Los siguientes compuestos en la Tabla 2 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de oxima de 2-(aliloxi)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona.

20

25

Tabla 2

	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
5	5a	Oxima de (E,Z)-2-(Aliloxi)-1-(3-bromofenil)etanona	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 270/272
	5b	Oxima de (E,Z)-2-(Aliloxi)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)etanona	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 288/290
	5c	Oxima de (E,Z)-2-(Aliloxi)-1-(5-bromo-2,4-difluorofenil)etanona	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 306/308
10	5d	Oxima de (E,Z)-2-(Aliloxi)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)etanona; Oxima de (E,Z)-2-(Aliloxi)-1-(2-fluoro-5-yodofenil)etanona ⁴	Isómero 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 288/290; Isómero 2: 336

4 Se recuperaron los compuestos como una mezcla.

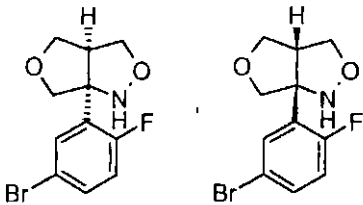
15

Preparación 6

(3aSR,6aSR)-6a-(5-Bromo-2-fluorofenil)hexahidrofuro

[3,4-c]isoxazol Racémico

20



25

Una solución de oxima de 2-(aliloxi)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona (120 g, 417 mmol) en xileno (2 L), se calentó a 140°C por 6 h. La reacción se enfrió y el solvente se removió bajo presión reducida para dar un sólido. El

79

sólido se purificó por trituración con 9:1 hexanos/MTBE para dar el compuesto del título (85 g, 72%). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288, 290 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 3 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de (3aSR,6aSR)-6a-(5-bromo-2-fluorofenil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol racémico.

Tabla 3

10	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
	6a	(3aSR,6aSR)-6a-(3-Bromofenil) hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol racémico	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 270/272
	6b	(3aSR,6aSR)-6a-(3-Bromo-5-fluorofenil) hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol racémico	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288/290
15	6c	(3aSR,6aSR)-6a-(5-Bromo-2,4-difluorofenil) hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol racémico ⁵	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 306/308
	6d	(3aSR,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorofenil) hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol racémico; (3aSR,6aSR)-6a-(2-Fluoro-5-yodofenil) hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol racémico ^{5,6}	Isómero 1: ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 288/290; Isómero 2: 336

20

5 Esta reacción se realizó en tolueno por 18 horas a 150°C en un tubo sellado.

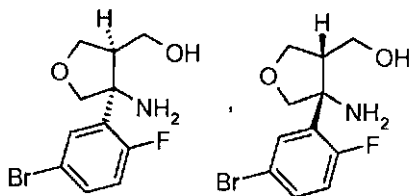
6 Se recuperaron los compuestos como una mezcla.

25

Preparación 7

((3RS,4SR)-4-Amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metanol racémico

5



Se agregó polvo de zinc (190 g, 2.91 mol) a una
mezcla de (3aSR,6aSR)-6a-(5-bromo-2-
10 fluorofenil)hexahidrofuro[3,4-c]isoxazol racémico (84 g, 290
mmol) en ácido acético (1.4 L), a una velocidad manteniendo
la temperatura por debajo de 30°C. La reacción se calentó a
40°C por 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y
se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea,
15 lavó con ácido acético y agua (200 mL). El solvente se
removió bajo presión reducida. Se agregó agua (500 mL) al
residuo, y el pH se ajustó a pH 10 con hidróxido de sodio
acuoso 2M. La suspensión acuosa básica se extrajo tres veces
con 15% de alcohol isopropílico en diclorometano (3X 500 mL).
20 La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio
y el solvente se removió bajo presión reducida para dar el
compuesto del título como un sólido blanco (73.0 g, 86%).
ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 290, 292 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 4 se
25 prepararon esencialmente como se describe en la preparación

80

de ((3RS,4SR)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)tetrahydrofuran-3-il)metanol racémico.

Tabla 4

5	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
	7a	((3RS,4SR)-4-Amino-4-(3-bromofenil)tetrahydrofuran-3-il)metanol racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 272/274
	7b	((3RS,4SR)-4-Amino-4-(3-bromo-5-fluorofenil)tetrahydrofuran-3-il)metanol racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 290/292
10	7c	((3RS,4SR)-4-Amino-4-(5-bromo-2,4-difluorofenil)tetrahydrofuran-3-il)metanol racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 308/310
15	7d	((3RS,4SR)-4-Amino-4-(3-bromo-4-fluorofenil)tetrahydrofuran-3-il)metanol racémico; ((3RS,4SR)-4-amino-4-(2-fluoro-5-yodofenil)tetrahydrofuran-3-il)metanol racémico ⁷	Isómero 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 290/292; Isómero 2: 338

7 20 equivalentes de polvo de zinc se usaron en 0.06 M de ácido acético. Se recuperaron los compuestos como una mezcla.

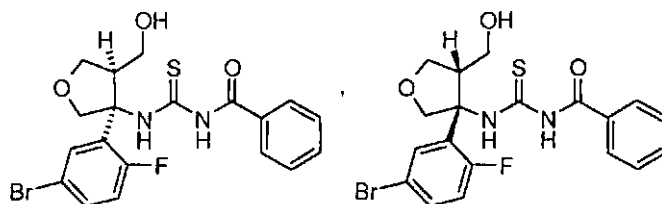
20

25

Preparación 8

N-((3*SR*,4*RS*)-3-(5-Bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamotioil)benzamida

5



A una solución de ((3*RS*,4*SR*)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metanol racémico (75 g, 259 mmol) en tetrahidrofurano (1.3 L) a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó por goteo bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (76.3 mL, 259 mmol), manteniendo la presión interna por debajo de 30°C. La reacción se agitó a 25°C por 30 minutos. Se agregó isotiocianato de benzoilo (38.4 mL, 284 mmol) durante 10 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 35°C y la reacción se agitó a 25°C por 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se lavó tres veces con HCl 1N (3 X 500 mL), seguido por agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente lineal de 25% hasta 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (110 g, 94%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 453, 455 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 5 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de *N*-((3SR,4RS)-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)benzamida racémica.

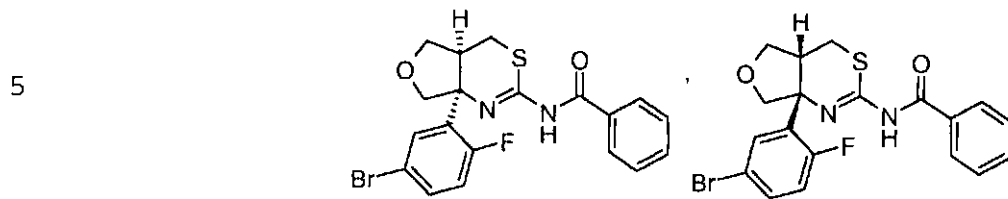
Tabla 5

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
10 8a	<i>N</i> -((3SR,4RS)-3-(3-Bromofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435/437
8b	<i>N</i> -((3SR,4RS)-3-(3-Bromo-5-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455
15 8c	<i>N</i> -((3SR,4RS)-3-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 471/473
20 8d	<i>N</i> -((3SR,4RS)-3-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)benzamida racémica; <i>N</i> -((3SR,4RS)-3-(2-Fluoro-5-yodofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamoil)benzamida racémica ⁸	Isómero 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455; Isómero 2: 501

8 Se recuperaron los compuestos como una mezcla.

Preparación 9

N-((4aSR,7aSR)-7a-(5-Bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica



A 15°C una mezcla de *N*-((3SR,4RS)-3-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilcarbamotioil)benzamida racémica (110 g, 243 mmol) y trifenilfosfina (76.4 g, 291 mmol) en tetrahidrofurano (970 mL), se agregó azodicarboxilato de di-terc-butilo (67.1 g, 291 mmol) en 3 porciones durante 10 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 25°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente lineal de 14% hasta 33% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (80 g, 76%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 435, 437 (M+1).

10
15
20

Los siguientes compuestos en la Tabla 6 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de *N*-((4aSR,7aSR)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica.

82

Tabla 6

	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
5	9a	<i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(3-Bromofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 417/419
	9b	<i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(3-Bromo-5-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435/437
	9c	<i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica ⁹	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455
10			
	9d	<i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica; <i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(2-Fluoro-5-yodofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica ¹⁰	Isómero 1: (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435/437; Isómero 2: 483
15			

9 Se purificó por cromatografía radial eluyendo con 10% hasta 15% de acetato de etilo en hexano.

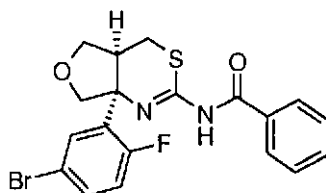
10 Se recuperaron los compuestos como una mezcla.

20

25

Preparación 10

N-((4*aS*,7*aS*)-7*a*-(5-Bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida



5

N-((4*aSR*,7*aSR*)-(7*a*(5-bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica (108 g, 248 mmol) se purificó por HPLC quiral: Columna Chiralcel OJ-H 8 x 25 cm; eluyente: 90:10 (metanol:acetonitrilo) con 0.2% de dimetiletilamina; flujo: 300 mL/min a UV 254 nm. El segundo isómero eluyente se aisló para proporcionar el compuesto del título enantioméricamente enriquecido (42.0 g, 40%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 434.9/436.9 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 7 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de *N*-((4*aS*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.

25

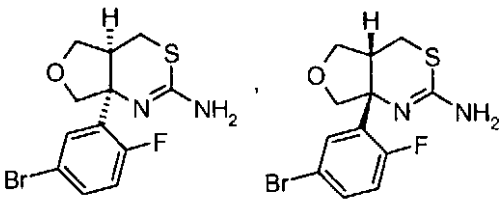
83

Tabla 7

	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
5	10a	N-((4aS,7aS)-7a-(3-Bromofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 417/419
	10b	N-((4aS,7aS)-7a-(3-Bromo-5-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 435/437
10	10c	N-((4aS,7aS)-7a-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 453/455

Preparación 11

(4aSR,7aSR)-7a-(5-Bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica



Se agregó ácido clorhídrico acuoso 5N (158 mL) a N-(7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida (16.35 g, 7.89 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C. Después de 18 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y lavó con diclorometano. La capa orgánica se extrajo una vez con ácido clorhídrico acuoso

5N. El pH de la capa acuosa se ajustó a básico con 50% de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo dos veces con 10% de alcohol isopropílico:diclorometano. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía radial eluyendo con 2% hasta 5% de amoníaco 7N en metanol:diclorometano para dar el compuesto del título (2.23g, 47%). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 331, 333 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 8 se prepararon esencialmente por el método de (4aSR,7aSR)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica.

Tabla 8

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
11a	(4aSR,7aSR)-7a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica; (4aSR,7aSR)-7a-(2-Fluoro-5-yodofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica ¹¹	Isómero 1: ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 331/333; Isómero 2: 379

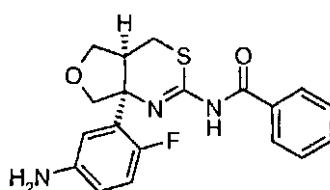
11 Se recuperaron los compuestos como una mezcla.

84

Preparación 12

N-((4a*S*, 7a*S*)-7a-(5-Amino-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-
4*H*-furo[3,4-*d*] [1,3]tiazin-2-il)benzamida

5



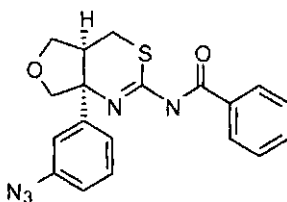
A un matraz de fondo redondo de 2 L se agregó *N*-
((4a*S*, 7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-
10 4*H*-furo[3,4-*d*] [1,3]tiazin-2-il)benzamida (35.0 g, 80.4
mmol), trifluoroacetamida (16.2 g, 143 mmol), yoduro de cobre
(I) (2.66 g, 13.7 mmol), yoduro de sodio (21.3 g, 141 mmol) y
carbonato de potasio (21.5 g, 153 mmol). El matraz se cubrió
con a septo, vacío y se llenó nuevamente con nitrógeno. Se
15 agregó 1,4-dioxano (731 mL) (previamente desgasificado con
nitrógeno a vacío) vía cánula, y se agregó *N,N'*-dimetil-,
trans (+/-) 1,2-ciclohexandiamina (10.1 g, 70.8 mmol). La
mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado a 100°C y
se agitó a esta temperatura por 19 h. El septo se reemplazó
20 por un condensador a reflujo y una mezcla de metanol (154 mL)
y agua (154 mL) se agregó a través del condensador. La mezcla
se agitó a 100°C por 3.5 h, se enfrió a 22°C, y concentró
parcialmente bajo presión reducida (a un volumen de 0.6 L).
Se agregó hidróxido de amonio acuoso (25%, 154 mL) y la
25 mezcla se agitó por 10 min. La mezcla se extrajo tres veces

con acetato de etilo (3 X 500 mL) y el solvente se removió bajo presión reducida. Se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía instantánea con un gradiente lineal de 50% hasta 75% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (14.9 g, 47%). ES/MS m/e: 372 (M+1).

Preparación 13

N-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-Azidofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida

10



Una solución 0.66 M de ácido L-ascórbico se preparó disolviendo sal sódica de ácido L-ascórbico (0.79 g, 2.0 mmol) en agua (6 mL). *N*-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-bromofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (1.40 g, 3.35 mmol) y 1,2-ciclohexandiamina, *N,N'*-dimetil-, trans (+/-) (162 mg, 1.11 mmol) se disolvieron en etanol (13.4 mL). Se agregó azida de sodio (0.661 g, 10.1 mmol). Se agregaron la sal sódica de ácido L-ascórbico acuoso 0.66 M (2.24 mL) y agua (2.58 mL). El matraz de reacción se ajustó con un condensador a reflujo y la mezcla se desgasificó y evacuó con nitrógeno. Se agregó pentahidrato sulfato de cobre (II) (0.184 g, 0.738 mmol) y el matraz de reacción se calentó

a 80°C y agitó por 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua helada. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y el
 5 solvente se removió bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó sobre gel de sílice con 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (0.620 g, 49%). La elución adicional de la columna instantánea con 100% de acetato de etilo proporcionó más compuesto del título
 10 (0.488 g, 41%). ES/MS m/e: 380 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 9 se prepararon esencialmente por el método de N-((4aS,7aS)-7a-(3-azidofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida.

15

Tabla 9

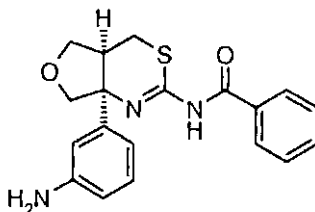
Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
13a	N-((4aSR,7aSR)-7a-(3-Azidofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	380
13b	N-((4aS,7aS)-7a-(3-azido-5-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	398

20

25

Preparación 14

N-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-Aminofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-
furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida



5

N-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-azidofenil)-4a,5,7,7a-
tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (0.62 g,
10 1.63 mmol) se diluyó con etanol (10 mL) y Pd en carbono (10%,
húmedo, 0.062 g). La mezcla se desgasificó y agitó a
temperatura ambiente bajo hidrógeno (30 psi) durante la
noche. La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea
usando etanol como un enjuague. El solvente se removió bajo
15 presión reducida para dar el compuesto del título, (0.106 g,
18%). ES/MS *m/e*: 354 (*M*+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 10 se
prepararon esencialmente por el método de *N*-((4a*S*,7a*S*)-7a-(3-
aminofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-
20 il)benzamida.

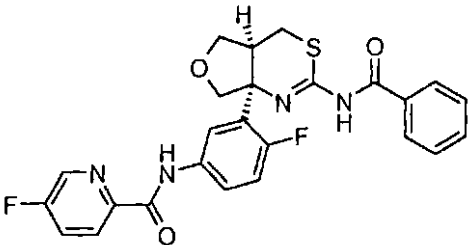
25

Tabla 10

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
14a	N-((4aSR,7aSR)-7a-(3-Aminofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	354
14b	N-((4aS,7aS)-7a-(3-Amino-5-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	372

Preparación 15

N-(3-((4aS,7aS)-2-Benzamido-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamide



Una mezcla de N-((4aS,7aS)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida (20.4 g, 51.8 mmol), ácido 5-fluoropicolínico (8.77 g, 62.2 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (10.3 g, 67.4 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (13.2 g, 67.4 mmol) en una mezcla de diclorometano (345 mL) y DMF (6.5 mL), se agitó a 22°C por 80 min. Se agregó una solución de hidróxido de sodio 2M (129.5 mL, 259 mmol) y la agitación se continuó por 10 min.

La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2X100 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua enfriada (2 x 50 mL), salmuera (50 mL) y filtró a través de una almohadilla corta de sílice usando 100% de acetato de etilo para dar el compuesto del título (23.8 g, 79%). ES/MS m/e: 495 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 11 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de *N*-(3-((4aS,7aS)-2-benzamido-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida.

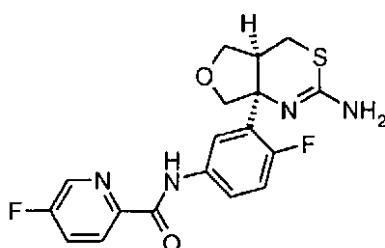
Tabla 11

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
15a	<i>N</i> -(3-((4aS,7aS)-2-Benzamido-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)fenil)-5-fluoropicolinamida	477
15b	<i>N</i> -(3-((4aS,7aS)-2-Benzamido-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-5-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida	495
15c	<i>N</i> -(3-((4aSR,7aSR)-2-Benzamido-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)fenil)-5-fluoropicolinamida racémica	477

48

Preparación 16

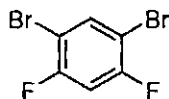
N-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-
d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida



Una solución de *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-benzamido-
4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-
10 fluorofenil)-5-fluoropicolinamida (23.7 g 40.8 mmol),
clorhidrato de *o*-metilhidroxilamina (34.4 g, 412 mmol) y
piridina (33.3 mL) en etanol (735 mL) se calentó a 50°C por 4
h. La mezcla se concentró. El residuo se lavó dos veces con
metil terc-butil éter (2 X 250 mL) y vertió en una solución
15 acuosa saturada de bicarbonato de sodio (453 mL). La
suspensión se sacudió por 5 min y extrajo con diclorometano
(1 x 1 L y 2 x 0.5 L). La capa orgánica se lavó con agua (0.5
L) se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se removió
bajo presión reducida para proporcionar un sólido. Se obtuvo
20 un sólido adicional a partir de la fase acuosa por
filtración. Los sólidos se combinaron y trituraron con agua
(300 mL) en un baño de ultrasonido por 30 min. La suspensión
se filtró, lavó con agua, y secó bajo vacío para dar el
compuesto del título (17.3 g, 100%). ES/MS *m/e*: 391 (*M*+1).

Preparación 17

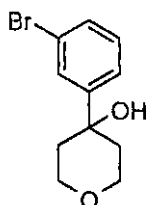
1,5-Dibromo-2,4-difluorobenceno



5 Se agregó polvo de hierro (16.49 g, 291 mmol) a 1-bromo-2,4-difluorobenceno (110 mL, 968 mmol) en 1,2-dicloroetano (968 mL) en un matraz de 3 cuellos a temperatura ambiente bajo una corriente de nitrógeno. Una solución de bromo (59.7 mL, 1.16 mol) en 1,2-dicloroetano (968 mL) se
10 agregó por goteo durante 1 hora y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio (1.11 L, 533 mmol) por goteo y la mezcla se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La
15 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se removió bajo presión reducida para dar un residuo purificado con una almohadilla de sílice usando éter dietílico para dar el
20 compuesto del título (229 g, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $J = 4.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H).

Preparación 18

4-(3-Bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-ol,



5 A una solución agitada a -78°C de 1,3-dibromobenceno (19.71 g, 81.05 mmol) en THF (150 mL), se agregó butil litio 1.6 M en hexano (50.66 mL, 81.05 mmol) y

10 la reacción se agitó 10 minutos. Tetrahidro-4H-piran-4-ona, (5.41 g, 54.04 mmol) se agregó por goteo y la reacción se agitó a -78°C por 2 h. La reacción se apagó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (25 mL) y después se diluyó con mínimo de agua y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se

15 secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 5% hasta 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (11.18 g, 76%). GC-MS (m/e): ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)

20 256, 258 (M-1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 12 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de 4-(3-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-ol.

Tabla 12

Prep. No.	Nombre químico	NMR ES/MS (m/e)	o
18a	4-(5-Bromo-2-fluorofenil)tetrahidro-2H-pirano-4-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276 (GC-MS)	
18b	4-(3-Bromo-4-fluorofenil)tetrahidro-2H-pirano-4-ol ¹²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276 (GC-MS)	
18c	4-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)tetrahidro-2H-pirano-4-ol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 292/294 (GC-MS)	
18d	1-(3-Bromofenil)ciclohexanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 254/256 (GC-MS)	
18e	1-(4-Fluoro-3-metoxifenil)ciclopentanol	192 (GC-MS)	
18f	1-(3-Bromofenil)ciclopentanol ¹³	NMR ¹⁴	

12 2:1 se usó tolueno:hexanos como el solvente de reacción.

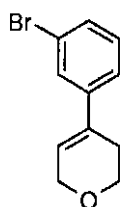
13 Se usó éter dietílico como el solvente de reacción.

14 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.99-1.82 (m, 8H).

89

Preparación 19

4-(3-Bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano



5

Una mezcla de 4-(3-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (11.17 g, 41.3 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0.797 g, 4.13 mmol) en tolueno (100 mL) se calentó a reflujo por 30 minutos usando una trampa Dean-Stark para remover el agua. La reacción se diluyó con agua y NaOH 5N y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó sobre cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 5% hasta 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (8.85 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.45-2.50 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 5.71 Hz), 4.31 (q, 2H, J = 3.07 Hz, J = 5.71 Hz), 6.12-6.14 (m, 1H), 7.19 (t, 1H, J = 7.91 Hz), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.51 (t, 1H, J = 1.76 Hz).

20

Los siguientes compuestos en la Tabla 13 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de 4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano.

Tabla 13

Prep	Nombre químico	NMR o GC-MS (m/e)
19a	4-(5-Bromo-2-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 256/258
19b	4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 256/258
19c	4-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 274/276
19d	1-Bromo-3-ciclohexenilbenceno	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 236/238
19e	4-Ciclopentenil-1-fluoro-2-metoxibenceno	192
19f	1-Bromo-3-ciclopentenilbenceno	NMR ¹⁵

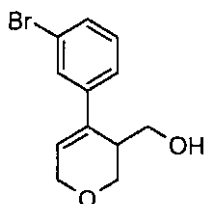
15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.21-6.17 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.01 (quinteto, J = 7.5 Hz, 2H).

90

Preparación 20

(4-(3-Bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metanol

5



Una solución a 0°C de 4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano (0.50 g, 2.09 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), se trató con paraformaldehído (0.208 g, 2.20 mmol) y agitó por 5 minutos a 10 0°C. Una solución 1 M de cloruro de dimetilaluminio en hexanos (3.03 mL, 3.03 mmol), se agregó por goteo a la suspensión. La reacción se calentó a temperatura ambiente y agitó por 1 hora. La reacción se enfrió a 0°C y se agregó más paraformaldehído (0.208 g, 2.20 mmol) y solución 1M de 15 cloruro de dimetilaluminio en hexanos (3.03 mL, 3.03 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y agitó durante la noche. La reacción se apagó vertiendo en una mezcla de hielo/HCl 1N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se 20 removió bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó sobre cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 5% hasta 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (0.315 g, 53%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.11 (t, 25

J= 2.9 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 3.1, 11.4 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 2.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 4.6, 6.4 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 14 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de (4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano-3-il)metanol.

Tabla 14

10	Prep	Nombre químico	NMR o GC-MS (m/e) (M+1)
	20a	(4-(5-Bromo-2-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano-3-il)metanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 286/288
	20b	(4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano-3-il)metanol	NMR ¹⁶
	20c	(4-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano-3-il)metanol	NMR ¹⁷
15	20d	(2-(3-Bromofenil)ciclohex-2-enil)metanol	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 266/268
	20e	(2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)ciclopent-2-enil)metanol	222
	20f	(2-(3-Bromofenil)ciclopent-2-enil)metanol	NMR ¹⁸

20 16 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, J = 2.2, 6.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 3H), 3.73 (dd, J = 3.1, 11.4 Hz, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H).

25 17 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86

al

(dd, $J = 8.4, 10.1$ Hz, 1H), 5.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.83 (dd, $J = 3.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.75-1.91 (s, 1H).

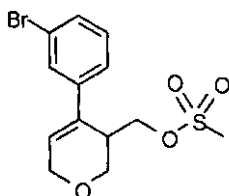
5 ^{18}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.67 (dd, $J = 3.7, 10.8$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 6.4, 10.8$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 1.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.02-2.02 (m, 1H).

10

Preparación 21

Metansulfonato de (4-(3-Bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metilo

15



Una solución a 0°C de (4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metanol (0.305 g, 1.08 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se trató con trietilamina (0.218 g, 2.15 mmol) y después cloruro de metansulfonilo (0.148 g, 1.29 mmol) y la reacción se agitó a 0°C por 30 min. La reacción se diluyó con agua y extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.432 g, 97%). ^1H NMR

25

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.18 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 1.5, 11.6 Hz, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 15 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de metansulfonato de (4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano-3-il)metilo.

Tabla 15

Prep	Nombre químico	NMR o GC-MS (m/e) (M+1)
21a	metansulfonato de (4-(5-Bromo-2-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano-3-il)metilo	NMR ¹⁹
21b	metansulfonato de (4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano-3-il)metilo	NMR ²⁰
21c	metansulfonato de (4-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano-3-il)metilo	NMR ²¹
21d	metansulfonato de (2-(3-Bromofenil)ciclohex-2-enil)metilo	NMR ²²
21e	metansulfonato de (2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)ciclopent-2-enil)metilo	300
21f	metansulfonato de (2-(3-Bromofenil)ciclopent-2-enil)metilo ²³	NMR ²⁴

¹⁹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (ddd, J = 8.4, 4.4, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.6, 6.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J =

92

8.8, 10.1 Hz, 1H), 6.04 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.20-4.31 (m, 3H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.89 (s, 3H).

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 2.2, 6.6$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 8.6, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.24 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 1.3, 11.4$ Hz, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.68 (ddd, $J = 11.6, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 2.95 (s, 4H).

10 21 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.1, 10.3$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.20-4.31 (m, 3H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.92 (s, 4H).

15 22 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.44 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.08-6.11 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 2H), 3.08-3.13 (brd, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H).

23 Se utiliza DMAP y trietilamina en esta reacción.

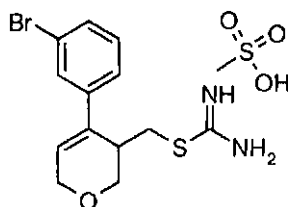
20 24 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.26 (dd, $J = 4.0, 10.1$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 7.9, 9.7$ Hz, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.04 (ddd, $J = 17.0, 7.8, 3.8$ Hz, 1H).

25

Preparación 22

Metansulfonato de (4-(3-Bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil carbamimidotioato

5



Una mezcla de metansulfonato de (4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metilo (4.82 g, 11.7 mmol) y tiourea (1.78 g, 23.3 mmol) en alcohol isopropílico (100 mL) se calentó a reflujo por 24 h. La reacción se enfrió y el solvente se removi6 bajo vació reducido para dar un residuo que se combin6 con acetonitrilo (30 mL) y hexanos (10 mL). Cristalizó un sólido y la suspensión se enfrió a 0°C. La suspensión se filtr6 usando 3:1 ACN:hexanos como un enjuague (25 mL) para dar el compuesto del título como la sal de mesilato (3.45 g, 70%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 327, 329 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 16 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de metansulfonato de (4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil carbamimidotioato.

25

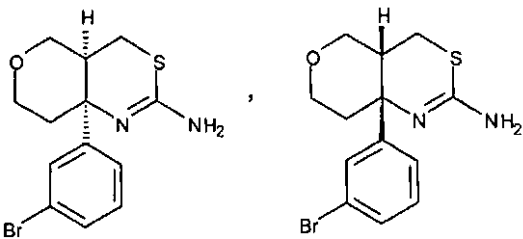
93

Tabla 16

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
22a	metansulfonato de (4-(5-Bromo-2-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil carbamimidotioato	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345/347
22b	metansulfonato de (4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil carbamimidotioato	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345/347
22c	metansulfonato de (4-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil carbamimidotioato	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 363/365
22d	metansulfonato de (2-(3-Bromofenil)ciclohex-2-enil)metil carbamimidotioato	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 325/327
22e	metansulfonato de (2-(4-fluoro-3-metoxifenil)ciclopent-2-enil)metil carbamimidotioato	281
22f	metansulfonato de (2-(3-bromofenil)ciclopent-2-enil)metil carbamimidotioato	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 311/313

Preparación 23

(4aSR,8aSR) -8a-(3-Bromofenil) -4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-amina racémica



Una mezcla de metansulfonato de (4-(3-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil carbamimidotioato (3.41 g, 8.05 mmol) en ácido metansulfónico (35 mL) se calentó a 50°C por 5 h. La reacción se enfrió y agregó a agua helada. La

mezcla se diluyó con EtOAc y el pH se ajustó con NaOH 5N a básico. La capa acuosa básica se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo
5 resultante se trituró con CH₂Cl₂ para dar el compuesto racémico del título. Se obtuvo producto racémico adicional por purificación del filtrado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 1% hasta 10% de NH₃/MeOH 7M en CH₂Cl₂ (1.99 g, 76%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 327,
10 329 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 17 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de
(4aSR,8aSR)-8a-(3-bromofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-amina.

15

Tabla 17

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
23a	(4aSR,8aSR)-8a-(5-Bromo-2-fluorofenil)- 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3- d][1,3]tiazin-2-amina racémica ²⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345, 347
23b	(4aSR,8aSR)-8a-(3-Bromo-4-fluorofenil)- 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3- d][1,3]tiazin-2-amina racémica ²⁶	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 345/347
23c	(4aSR,8aSR)-8a-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)- 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3- d][1,3]tiazin-2-amina racémica ²⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 363/365

25

94

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
23d	(4aRS,8aSR) -8a- (3-Bromofenil) -4a,5,6,7,8,8a- hexahidro-4H-benzo[d] [1,3]tiazin-2-amina racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 325/327
23e	(4aRS,7aSR) -7a- (4-Fluoro-3-metoxifenil) - 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d] [1,3]tiazin-2-amina racémica ²⁷	281
23f	Metansulfonato de (4aRS,7aSR) -7a- (3- Bromofenil) -4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d] [1,3]tiazin-2-amina ²⁸	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 311/313

25 La reacción se calentó a 90°C durante la noche.

26 La reacción se calentó a 50°C por 5 h.

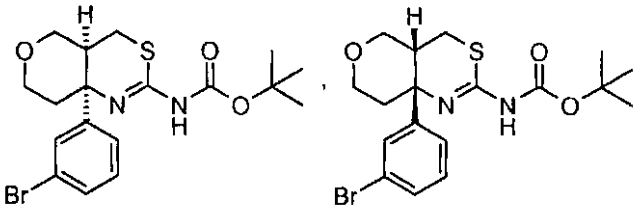
27 La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h.

28 La reacción se agitó a temperatura ambiente por 17 h. El

producto se aisló como la sal.

Preparación 24

(4aSR,8aSR) -8a- (3-bromofenil) -4,4a,5,7,8,8a-
hexahidropirano[4,3-d] [1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-
butilo racémico



Una mezcla de (4aSR,8aSR) -8a- (3-bromofenil) -

4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-amina
racémica (2.08 g, 6.36 mmol) y di-t-butildicarbonato (2.77 g,
12.7 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (60
mL), se agitó a temperatura ambiente por 8 h. La mezcla se
5 diluyó agua y extrajo tres veces con EtOAc. Las capas
orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se
removió bajo presión reducida para proporcionar material que
se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con
un gradiente lineal de 5% hasta 100% de EtOAc en hexanos para
10 dar el compuesto del título (2.81 g, 100 %). ES/MS m/e
(⁷⁹Br/⁸¹Br) 427, 429 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 18 se
prepararon esencialmente como se describe en la preparación
de (4aSR,8aSR)-8a-(3-bromofenil)-4,4a,5,7,8,8a-
15 hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-
butilo racémico.

Tabla 18

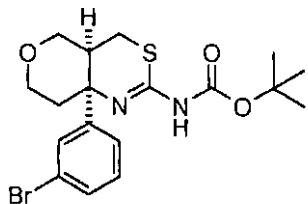
Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
20 24a	(4aSR,8aSR)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)- 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin- 2-ilcarbamato de terc-butilo racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
24b	(4aSR,8aSR)-8a-(3-bromo-4-fluorofenil)- 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin- 2-ilcarbamato de terc-butilo racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447

95

	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
5	24c	(4aSR,8aSR)-8a-(5-bromo-2,4-difluorofenil)- 4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3- d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
	24d	(4aRS,8aSR)-8a-(3-bromofenil)-4a,5,6,7,8,8a- hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2- ilcarbamato de terc-butilo racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 425/427
10	24e	(4aRS,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-metoxifenil)- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2- ilcarbamato de terc-butilo racémico	381
	24f	(4aRS,7aSR)-7a-(3-bromofenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2- ilcarbamato de terc-butilo racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 411/413
15	24g	(4aSR,7aSR)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)- 4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4- d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 431/433

Preparación 25

(8aS)-8a-(3-bromofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-
d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo,



(4aSR,8aSR)-8a-(3-bromofenil)-4,4a,5,7,8,8a-

hexahidropirano[4,3-d] [1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo racémico (2.80 g, 6.55 mmol) se purificó por HPLC quiral: Columna: Chiralcel OJ 8 x 35 cm; eluyente: 75:25 (metanol:acetonitrilo); flujo: 400 mL/min a UV 260 nm. El
5 segundo isómero eluyente se aisló para proporcionar el compuesto del título enantioméricamente enriquecido (1.31 g, 47%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 427, 429 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 19 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación
10 de (8aS)-8a-(3-bromofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d] [1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo.

Tabla 19

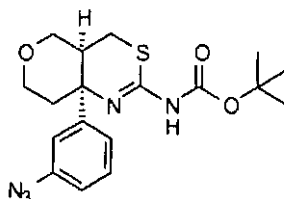
15	Prep. No.	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
	25a	(8aS)-8a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d] [1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
	25b	(8aS)-8a-(3-bromo-4-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d] [1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
20	25c	(8aS)-8a-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d] [1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
	25d	(8aS)-8a-(3-bromofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d] [1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 425/427

ab

Prep. No.	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
25e	(7aS)-7a-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	381
25f	(7aS)-7a-(3-bromofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 411/413

Preparación 26

(8aS)-8a-(3-azidofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo



Una solución de sulfato de cobre 0.33 M se preparó disolviendo pentahidrato sulfato de cobre (II) (1.0 g, 2.0 mmol) en agua (12 mL). Una solución 0.66 M de ácido L-ascórbico se preparó disolviendo sal sódica de ácido L-ascórbico (1.58 g, 4.0 mmol) en agua (12 mL). A una solución de (8aS)-8a-(3-bromofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo (0.500 g, 1.20 mmol) en etanol (3.6 mL) se agregó azida de sodio (0.228 g, 3.50 mmol), 1,2-ciclohexandiamina, N,N'-dimetil-, trans (+/-) (0.0549 g, 0.386 mmol), sal sódica de ácido L-ascórbico acuoso 0.66 M (0.772 mL, 0.509 mmol), y agua (0.71 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Una solución acuosa 0.33 M de

pentahidrato sulfato de cobre (II) (0.773 mL, 0.255 mmol) se
agregó y la reacción se calentó a 80°C por 12 min. La
reacción se vertió en agua fría para proporcionar una mezcla
azul que se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se
5 secó sobre Na₂SO₄ para proporcionar material crudo el cual se
purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un
gradiente lineal de 5% hasta 100% de EtOAc en hexanos para dar
el compuesto del título (0.400 g, 88 %). ES/MS m/e: 390 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 20 se
10 prepararon esencialmente como se describe en la preparación
de (8aS)-8a-(3-azidofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-
d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo.

Tabla 20

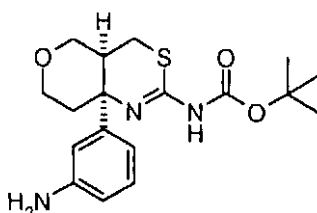
15	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
	26a	(8aS)-8a-(5-azido-2-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a- hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	408
	26b	(8aS)-8a-(3-azido-4-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a- hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	408
20	26c	(8aS)-8a-(3-azidofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro- 4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc- Butilo	388
	26d	(7aS)-7a-(3-azidofenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo	374
25	26e	(4aSR,7aSR)-7a-(5-azido-2-fluorofenil)- 4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2- ilcarbamato de terc-Butilo racémico	394

98

Preparación 27

(8aS)-8a-(3-aminofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo

5



Una mezcla de (8aS)-8a-(3-azidofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato
 10 terc-butilo de (0.398 g, 1.02 mmol) y paladio en carbono -10% en peso (0.200 g) en etanol (25 mL), se purgó con nitrógeno después hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (30 psi) por 2 h. Se agregó Na₂SO₄ a la mezcla de reacción y se filtró a través de tierra
 15 diatomácea, usando metanol para enjuagar la torta de filtro. El solvente se removi6 bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.361 g, 97%). ES/MS m/e: 364 (M+1).

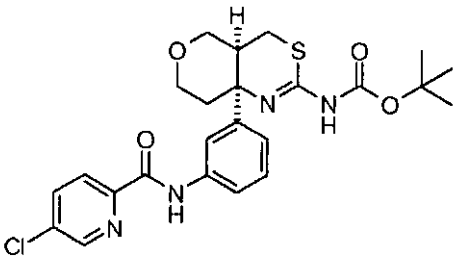
Los siguientes compuestos en la Tabla 21 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación
 20 de (8aS)-8a-(3-aminofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo.

Tabla 21

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
27a	(8aS)-8a-(5-amino-2-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	382
27b	(8aS)-8a-(3-amino-4-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	382
27c	(8aS)-8a-(3-aminofenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	362
27d	(7aS)-7a-(3-aminofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	348
27e	(4aSR,7aSR)-7a-(5-amino-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo racémico	368

Preparación 28

(8aS)-8a-(3-(5-chloropicolinamido)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo



A una mezcla de (8aS)-8a-(3-aminofenil)-

98

4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0.15 g, 0.413 mmol), ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico (0.078 g, 0.495 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.073 g, 0.536 mmol) en CH₂Cl₂ (2.75 mL) y DMF (0.3 mL), se
5 agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.103 g, 0.536 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, NaOH 5N (0.5 mL) y extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre
10 Na₂SO₄ y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 5% hasta 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (0.176 g, 85 %). ES/MS m/e: (³⁵Cl/³⁷Cl) 503, 505 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 22 se
15 prepararon esencialmente como se describe en la preparación de (8aS)-8a-(3-(5-cloropicolinamido)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Tabla 22

	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
5	28a	(8aS)-8a-(5-(5-cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 521/523
	28b	(8aS)-8a-(2-fluoro-5-(5-fluoropicolinamido)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	505
10	28c	(8aS)-8a-(2-fluoro-5-(thiazole-2-carboxamido)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	493
	28d	(8aS)-8a-(2-fluoro-5-(picolinamido)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	487
15	28e	(8aS)-8a-(5-(5-cloropirimidin-2-carboxamido)-2-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 522, 524
	28f	(8aS)-8a-(2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-carboxamido)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	506
20	28g	(8aS)-8a-(3-(5-cloropicolinamido)-4-fluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 521, 523

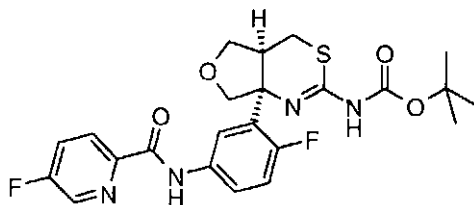
99

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
28h	(8aS)-8a-(3-(5-cloropicolinamido)fenil)- 4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo [d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 501, 503
5 28i	(7aS)-7a-(3-(isonicotinamido)fenil)- 4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta [d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	453
28j	(7aS)-7a-(3-(picolinamido)fenil)- 4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta [d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	453
28k	(7aS)-7a-(3-(pirazin-2-carboxamido)fenil)- 4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta [d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	454
10 28m	(7aS)-7a-(3-(pirimidin-2- carboxamido)fenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2- ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	454
28n	(7aS)-7a-(3-benzamidofenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2- ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	452
15 28p	(7aS)-7a-(3-(pirimidin-4- carboxamido)fenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2- ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	454
28q	(7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(5- fluoropicolinamido)fenil)-4a,5,7,7a- tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2- ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo racémico	491
20 28r	(7aSR)-7a-(5-(5-cloropicolinamido)-2- fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H- furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo racémico	507
28s	(7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin- 2-carboxamido)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro- 4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo racémico	492

Preparación 29

(4a*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropicolinamido)fenil)-
4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-ilcarbamato
de *terc*-Butilo

5



(4a*SR*,7a*SR*)-7a-(2-fluoro-5-(5-
10 fluoropicolinamido)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-
d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo racémico (0.226 g,
0.460 mmol) se purificó por HPLC quiral: 2.1 x 25 cm
Chiralcel OD-H, columna 5 micrones, 30% metanol/CO₂, velocidad
de flujo: 70 mL/min, UV: 230 nm. El segundo isómero eluyente
15 se aisló para proporcionar el compuesto del título
enantioméricamente enriquecido (0.092 g, 41%). ES/MS (*m/e*):
491 (*M*+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 23 se
prepararon esencialmente por el método de (4a*S*,7a*S*)-7a-(2-
20 fluoro-5-(5-fluoropicolinamido)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-
4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.

25

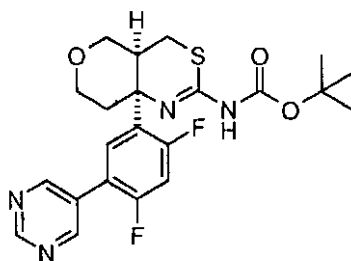
100

Tabla 23

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
29a	(4aS,7aS)-7a-(5-(5-cloropicolinamido)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	507
29b	(4aS,7aS)-7a-(2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-carboxamido)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -Butilo	492

Preparación 30

(8aS)-8a-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo



Una mezcla de 8a-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0.300 g, 0.647 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 mL), etanol (4 mL) y agua (5 mL), se purgó con nitrógeno y calentó a 97 °C. Se agregó ácido pirimidin-5-borónico (0.655 g, 5.18 mmol), carbonato de cesio (1.90g, 5.83 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.091g, 0.129 mmol) en una porción única y la reacción se calentó a 97°C

por 20 minutos. La reacción se enfrió, diluyó con agua, y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 5% hasta 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (0.258 g, 86 %). ES/MS (m/e): 463 (M + 1).

El siguiente compuesto en Tabla 24 se preparó esencialmente como se describe en la preparación de (8aS)-8a-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropirano[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo.

Tabla 24

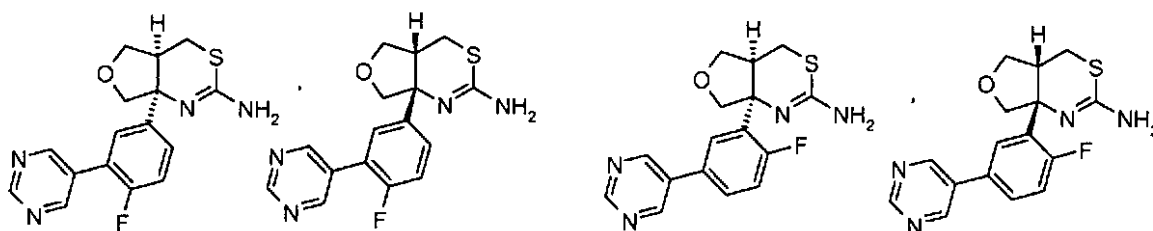
Prep. No.	Nombre químico	ES/MS (m/e)
30a	(4aSR,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo racémico; (4aSR,7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-Butilo racémico ²⁹	453 (M+23)

²⁹ Se recuperaron los compuestos como una mezcla.

101

Preparación 31

(4aSR,7aSR)-7a-(4-Fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica y
 (4aSR,7aSR)-7a-(2-Fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica



10

Una solución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (19.2 mL) se agregó a una mezcla de (4aSR,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo racémico y
 (4aSR,7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo racémico (1.80 g, 0.962 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla se diluyó con HCl acuoso 1N y se extrajo con diclorometano. Se agregó hidróxido de sodio acuoso 5N a la capa acuosa para hacerla básica y se extrajo dos veces con 10% de alcohol isopropílico en diclorometano. El solvente se removi6 bajo presión reducida para dar un residuo que se purific6 sobre gel de sílice usando cromatografía radial eluyendo con 3% hasta 10% de amoníaco 2M en metanol:diclorometano. El material se purific6

nuevamente usando cromatografía radial eluyendo con 10% de isopropilamina:30% de acetato de etilo:60% hexano para dar el compuesto del títulos como una mezcla racémica de dos componentes (0.231 g, 73%). ES/MS m/e: 331 (M+1).

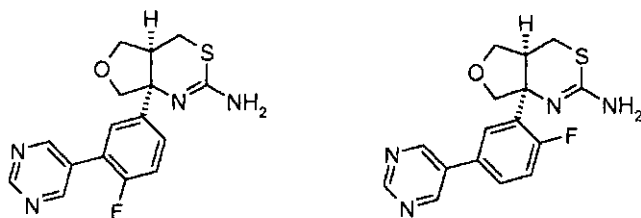
5

Preparación 32

(4aS,7aS)-7a-(4-Fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina y

(4aS,7aS)-7a-(2-Fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina

10



15

La mezcla de (4aSR,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica y (4aSR,7aSR)-7a-(2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica (0.231 g, 0.697 mmol) se separó usando una columna Chiralpak AD-H 3 x 25 cm eluyendo con 3/2 de EtOH:acetonitrilo con 0.2% de dimetiletilamina a una velocidad de flujo de 30 mL/min., 225 nM para dar (4aS,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina ($T_R = 3.12$) (0.032 g, 14%):

20

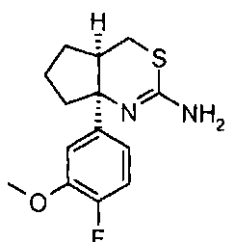
25

ES/MS m/e: 331 (M+1) y (4aS,7aS)-7a-(2-fluoro-5-(pirimidin-

5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-
amina ($T_R = 4.479$) (0.058 g, 25%). ES/MS m/e: 331 (M+1).

Preparación 33

5 (7aS)-7a-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-4,4a,5,6,7,7a-
hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina



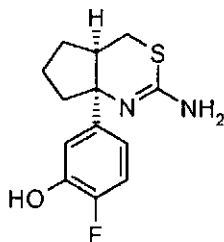
10

A una solución de 7a-(4-fluoro-3-metoxifenil)-
4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato
de terc-butilo (1.04 g, 2.73 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL), se
agregó TFA (5 mL) y la reacción se agitó a temperatura
15 ambiente por 16 hr. El solvente se removió bajo presión
reducida para dar un residuo que se diluyó con agua y NaOH
5N. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con EtOAc. La capa
orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se removió bajo
presión reducida. El producto crudo se purificó con una
20 columna de 10 g SCX usando 4:1 CH_2Cl_2 :MeOH y después 2:1
 CH_2Cl_2 :7N NH_3 en MeOH para eluir el producto y proporcionar el
compuesto del título (0.756 g, 99%). ES/MS m/e: 281 (M+1).

Preparación 34

5-((7aS)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-

hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-2-fluorofenol

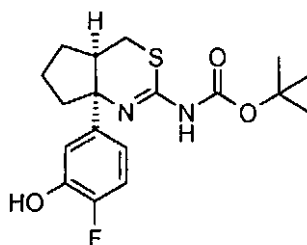


5 A una solución a -78°C de (7aS)-7a-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-
 10 2-amina (0.717 g, 2.56 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), se agregó tribromuro de boro 11.20 g, 7.67 mmol). La reacción se calentó a 0°C y se agitó por 2 hr. La reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7. Lo acuoso se extrajo tres veces con EtOAc (se agregó algo de MeOH para ayudar a disolver algo
 15 de sólidos durante la extracción). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se removió bajo presión reducida. El producto crudo se purificó con una columna de 10 g SCX usando 4:1 CH_2Cl_2 :MeOH y después 2:1 CH_2Cl_2 :7N NH_3 en MeOH para eluir el producto y proporcionar el compuesto del título
 20 (0.56 g, 82%). ES/MS m/e: 267 (M + 1).

Preparación 35

(7aS)-7a-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de *terc*-Butilo

5



A una mezcla de 5-((4aR,7aS)-2-amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-2-fluorofenol (0.524 g, 1.97 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL), se agregó una solución de di-*terc*-butildicarbonato (0.451 g, 2.07 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla se diluyó
 10 agua y extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 5% hasta 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título
 15 (0.436 g, 61%). ES/MS m/e: 367 (M+1).

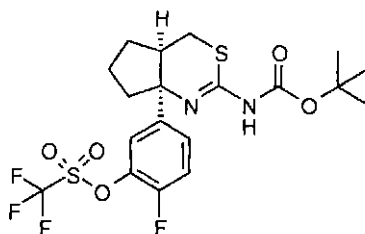
20

25

Preparación 36

Trifluorometansulfonato de 5-((7aS)-2-(terc-
 Butoxicarbonilamino)-4,4a,5,6,7,7a-
 hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-2-fluorofenilo

5

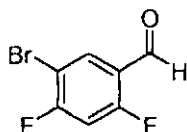


A una mezcla a 0°C de (4aR,7aS)-7a-(4-fluoro-3-
 10 hidroxifenil)-4,4a,5,6,7,7a-
 hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-
 butilo (0.428 g, 1.17 mmol) y piridina (0.148 g, 1.87 mmol)
 en diclorometano (25 mL), se agregó anhídrido
 trifluorometansulfónico (0.395 g, 1.40 mmol). La reacción se
 15 agitó a 0°C por 45 min. La reacción se diluyó con agua y HCl
 1N (4 mL) y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica
 se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se removió bajo presión
 reducida para dar el compuesto del título (0.633 g, 100%).
 ES/MS m/e: 499 (M+1).

20

Preparación 37

5-Bromo-2,4-difluorobenzaldehído



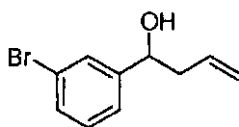
25

Una solución 1.6 M de butil litio en hexano (114

mL, 182 mmol), se agregó a una solución a -78 °C de 1,5-dibromo-2,4-difluorobenceno (41.3 g, 152 mmol) en éter dietílico (290 mL). Se agregó dimetilformamida (14.4 g, 198 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C por 15 minutos. La
5 reacción se apagó con HCl 1N (300 mL), se diluyó con agua, y extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se removió bajo presión reducida para dar material crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice con un gradiente lineal de 0%
10 hasta 50% CH₂Cl₂ en hexanos durante 30 minutos para dar el compuesto del título (20.51 g, 61%). GC-MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 220, 222.

Preparación 38

15 1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-ol



A una solución de 3-bromobenzaldehído (15.8 g, 85.6
20 mmol) en éter dietílico seco (200 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno con agitación, se agregó solución de bromuro de alilmagnesio en éter (85.6 mL, 85.6 mmol) por goteo. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 1 hr y se apagó por la adición de solución acuosa de HCl 1N. La
25 reacción se extrajo con diclorometano, lavó con salmuera,

secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% hasta 100% diclorometano en hexanos durante 50 minutos para dar el compuesto del título como una mezcla racémica (17.01 g, 88%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 227, 229 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 25 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de 1-(3-bromofenil)but-3-en-1-ol.

10

Tabla 25

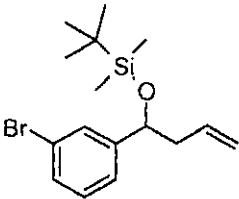
15

Prep	Nombre químico	MS (m/e)
38a	1-(3-Bromo-4-fluorofenil)but-3-en-1-ol	ES/MS (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 243/245 (M-1)
38b	1-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)but-3-en-1-ol	GC-MS (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 262/264 (M+)

20

Preparación 39

(1-(3-Bromofenil)but-3-eniloxi)(terc-butil)dimetilsilano



25

Una solución de 1-(3-bromofenil)but-3-en-1-ol (17.0

g, 74.9 mmol), 1*H*-imidazol (11.8 g, 172.2 mmol) y *terc*-butildimetilclorosilano (13.9 g, 89.8 mmol) en DMF (40 mL), se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y
 5 solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del
 10 título como mezcla racémica (23.9 g, 94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 26 se
 15 prepararon esencialmente como se describe en la preparación de (1-(3-bromofenil)but-3-eniloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano.

Tabla 26

20	Prep	Nombre químico	NMR
	39a	1-(3-Bromo-4-fluorofenil)but-3-en-1-ol	NMR ³⁰
	39b	(1-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)but-3-eniloxi)(<i>terc</i> -butil)dimetilsilano	NMR ³¹

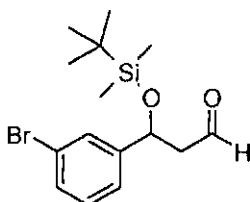
30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.46 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.03 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 5.76-5.67 (m, 1H),
 25 5.02-4.96 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H),

0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.13 (s, 3H).

^{31}H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.4, 9.6$ Hz, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 3H), 2.36 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.11 (s, 3H).

Preparación 40

3-(3-Bromofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propanal



10

Una solución de (1-(3-bromofenil)but-3-eniloxi)(terc-butildimetilsilano) (23.9 g, 70.1 mmol), diclorometano (120 mL), se enfrió a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se burbujeó nitrógeno a través de la solución hasta que llegó a ser azul. La mezcla se lavó a chorro con nitrógeno. Se agregó trietilamina (14.2 g, 140.2 mmol) a la solución. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y agitó por 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 0% hasta 8% de acetato de etilo en hexanos durante 25 minutos para dar el compuesto del título como una mezcla racémica (17.9 g, 74%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75-9.74 (m, 1H), 7.48 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25-

15

20

25

7.23 (m, 1H), 7.18 (t, 1H, J= 7.7 Hz), 5.15 (dd, 1H, J= 4.0, 7.9 Hz), 2.81 (ddd, 1H, J= 15.9, 8.0, 2.5 Hz), 2.63-2.57 (m, 1H), 0.84-0.83 (m, 9H), 0.02-0.02 (m, 3H), -0.14 (s, 3H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 27 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de 3-(3-bromofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propanal.

Tabla 27

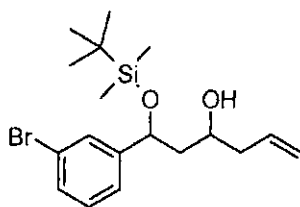
10	Prep	Nombre químico	NMR
	40a	3-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propanal	NMR ³²
	40b	3-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propanal	NMR ³³

32 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 2.1, 6.6 Hz), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.06 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 5.15 (dd, 1H, J = 4.3, 7.9 Hz), 2.81 (ddd, 1H, J = 16.1, 7.9, 2.4 Hz), 2.60 (ddd, 1H, J = 16.1, 4.3, 1.8 Hz), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

20 33 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (dd, J = 1.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 9.7 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J = 7.9, 3.9, 0.5 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 16.1, 7.9, 2.7 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 16.1, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.11 (s, 3H).

Preparación 41

1-(3-Bromofenil)-1-(terc-butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-ol



5
 A una solución a 0°C de 3-(3-bromofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)propanal (17.9 g, 52.1 mmol) en éter dietílico seco (150 mL), se agregó solución de bromuro de alilmagnesio 1M en éter (52.1 mL, 52.1 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano y se apagó por adición de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como una mezcla diastereomérica racémica (18.8 g, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 5.00 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 0.89 (d, 9H, J= 6.6 Hz), 0.06-0.04 (m, 3H), -0.17 (d, J= 40.4 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 28 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación

107

de 1-(3-bromofenil)-1-(terc-butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-ol.

Tabla 28

Prep	Nombre químico	NMR
41a	1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-1-(terc-butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-ol	NMR ³⁴
41b	1-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-1-(terc-butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-ol	NMR ³⁵

10

15

20

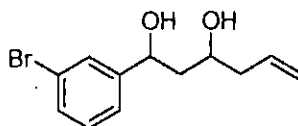
25

34 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dt, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.05-2.22-2.15 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 0.88-0.87 (m, 9H), 0.05-0.04 (m, 3H), -0.17 (d, J = 34.4 Hz, 3H).

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.60 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.28-5.24 (m, 0.5H), 5.13-5.09 (m, 0.5H), 5.09-5.05 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 2.96 (d, J = 1.9 Hz, 0.5H), 2.59 (d, J = 3.2 Hz, 0.5H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 0.88 (s, 4.5H), 0.87 (s, 4.5H), 0.06 (s, 1.5H), 0.06 (s, 1.5H), -0.11 (s, 1.5H), -0.19 (s, 1.5H).

Preparación 42

1-(3-Bromofenil)hex-5-en-1,3-diol



5

A una solución de 1-(3-bromofenil)-1-(terc-butildimetilsililoxi)hex-5-en-3-ol (18.8 g, 44.0 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se agregó solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (66.0 mL, 66.0 mmol). La mezcla

10 resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El

15 producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 20% hasta 40% de acetato de etilo en hexanos durante 26 minutos para dar el compuesto del título como mezcla diastereomérica racémica (11.8 g, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 2H), 5.03-4.89 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H).

20

Los siguientes compuestos en la Tabla 29 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación

25 de 1-(3-bromofenil)hex-5-en-1,3-diol.

108

Tabla 29

Prep	Nombre químico	NMR
42a	1-(3-Bromo-4-fluorofenil)hex-5-en-1,3-diol	NMR ³⁶
42b	1-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)hex-5-en-1,3-diol	NMR ³⁷

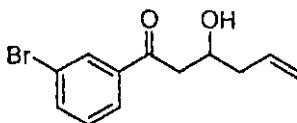
5 36 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dt, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H),
 7.26-7.22 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H),
 5.16-5.11 (m, 2H), 5.05-4.89 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H),
 2.32-2.27 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H).

37 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 1H), 6.84-6.78
 10 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 5.27-5.15 (m, 3H), 4.07-4.02
 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 0.5H), 3.62 (d, J = 5.4 Hz,
 0.5H), 2.46 (dd, J = 1.2, 2.9 Hz, 0.5H), 2.33-2.31 (m,
 2.5H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.69 (dt,
 J = 14.5, 10.2 Hz, 1H).

15

Preparación 43

1-(3-Bromofenil)-3-hidroxihex-5-en-1-ona



20

Una mezcla de 1-(3-bromofenil)hex-5-en-1,3-diol
 (2.60 g, 9.59 mmol) y óxido de manganeso(IV) (9.81 g, 95.9
 mmol) en diclorometano (80 mL), se calentó y agitó por 4 h
 bajo reflujo. La mezcla de reacción se filtró a través de una
 25 almohadilla de tierra diatomácea y el residuo se lavó dos

veces con diclorometano. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.12 g, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.69-7.52 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 30 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de 1-(3-bromofenil)-3-hidroxihex-5-en-1-ona.

10

Tabla 30

Prep	Nombre químico	NMR
43a	1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxihex-5-en-1-ona	NMR ³⁸
43b	1-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-3-hidroxihex-5-en-1-ona	NMR ³⁹

15

³⁸ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, $J = 2.2, 6.6$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 8.6, 4.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 2H), 4.31-4.30 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H).

20

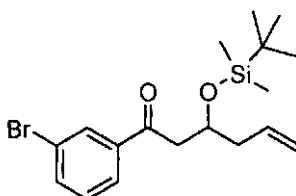
³⁹ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 10.4$ Hz, 1H), 5.88-5.79 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H).

25

109

Preparación 44

1-(3-Bromofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)hex-5-en-1-ona



5

Una mezcla de 1-(3-bromofenil)-3-hidroxihex-5-en-1-ona (9.08 g, 33.7 mmol), 1*H*-imidazol (5.34 g, 77.6 mmol) y terc-butildimetilclorosilano (6.29 g, 40.5 mmol) en DMF (40 mL), se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente

10 lineal de 0% hasta 5% de acetato de etilo en hexanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título como una mezcla racémica (11.3 g, 88%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 383, 385 (*M*+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 31 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación

20 de 1-(3-bromofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)hex-5-en-1-ona.

Tabla 31

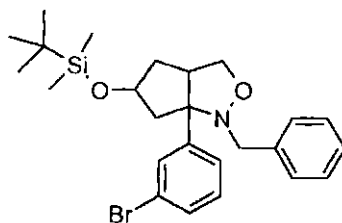
Prep	Nombre químico	NMR
44a	1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)hex-5-en-1-ona	NMR ⁴⁰
44b	1-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-3-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)hex-5-en-1-ona	NMR ⁴¹

40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, J = 2.1, 6.6 Hz, 1H),
 7.89 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.1 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H),
 5.90-5.82 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 7.7,
 10 15.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 4.6, 15.3 Hz, 1H), 2.38-2.33
 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 9H), 0.04-0.01 (m, 6H).

41 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.01 (m, 1H), 6.92 (ddd, J
 = 10.3, 8.0, 0.3 Hz, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 5.06 (d, J
 = 1.2 Hz, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H),
 15 3.12-2.99 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.03
 (s, 3H), -0.07 (s, 3H).

Preparación 45

20 1-Bencil-6a-(3-bromofenil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol



25 A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(*terc*-

110

butildimetilsililoxi)hex-5-en-1-ona (6.84 g, 17.8 mmol) y *N*-bencilhidroxilamina (2.86 g, 23.2 mmol) en THF (60 mL), se agregó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8.14 g, 35.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un tubo sellado. Después de 2 h, la temperatura se incrementó a 80°C y se continuó la agitación por 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron agua y acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente por 15 minutos. Los sólidos se dejaron sedimentar y las capas acuosas y orgánicas se decantaron a través de una almohadilla de tierra diatomácea. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de 0% hasta 20% de acetato de etilo en hexanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título como una mezcla diastereomérica (7.42 g, 85%). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 488, 490 ($M+1$).

Los siguientes compuestos en la Tabla 32 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de 1-bencil-6a-(3-bromofenil)-5-(terc-butildimetilsililoxi)hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]isoxazol.

Tabla 32

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
5 45a	6a-(3-Bromofenil)-5-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol ⁴²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 548/550
10 45b	6a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol ⁴²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 566, 568
10 45c	(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-5-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol racémico ⁴²	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 584, 586
15 45d	6a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-1-(4-metoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol ⁴³	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 536, 538

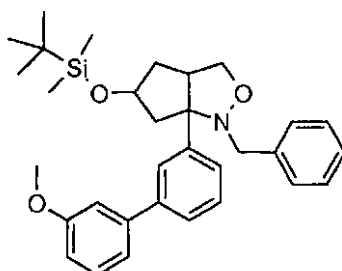
42 N-(2,4-dimetoxibencil)hidroxilamina utilizada en lugar de N-bencilhidroxilamina.

43 N-(4-metoxibencil)hidroxilamina utilizada en lugar de N-bencilhidroxilamina

11

Preparación 46

1-Bencil-5-(terc-butildimetilsililoxi)-6a-(3'-metoxibifenil-
3-il)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol

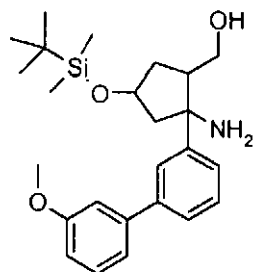


A una solución agitada de 1-bencil-6a-(3-bromofenil)-5-(terc-butildimetilsililoxi)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol (7.42 g, 15.2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL), se agregó solución acuosa de carbonato de sodio 2M (22.8 mL, 45.6 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (2.77 g, 18.2 mmol) y cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (0.759 g, 0.911 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C por 7 horas. La reacción se enfrió, diluyó con acetato de etilo, y filtró. Lo filtrado resultante se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente 10% hasta 20% de acetato de etilo en hexanos durante 20 minutos para dar el compuesto del título (7.59 g, 92%). ES/MS m/e: 516 (M+1).

Preparación 47

(2-Amino-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)ciclopentil)metanol

5



Una mezcla de 1-bencil-5-(terc-butildimetilsililoxi)-6a-(3'-metoxibifenil-3-il)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol (2.04 g, 3.76 mmol) y paladio en carbono (0.400 g) en ácido acético (10 mL), se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) por 19 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y la torta de filtro se lavó con metanol tres veces y lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, el pH se ajustó a pH 12 por adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título. ES/MS m/e: 428 (M+1).

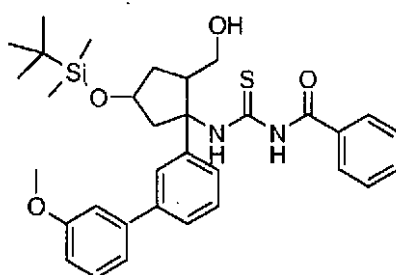
25

112

Preparación 48

N-(4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)-1-(3'-metoxibifenil-3-il)ciclopentilcarbamoiloil)benzamida

5



Una solución de (2-amino-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3'-metoxibifenil-3-il)ciclopentil)metanol (9.44 g, 22.1 mmol) e isotiocianato de benzoilo (3.49 g, 21.0 mmol) en THF (88 mL), se agitó por 1.5 horas a temperatura ambiente y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 0% hasta 5% metanol en diclorometano durante 27 minutos para dar el compuesto del título (9.61 g, 70%). ES/MS m/e: 589 (M-1).

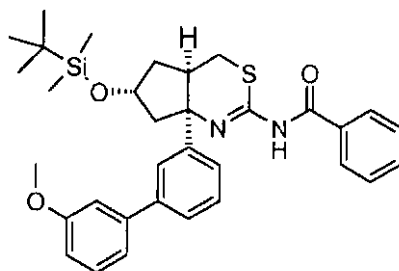
20

25

Preparación 49

N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica

5



Una solución de *N*-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)-1-(3'-metoxibifenil-3-il)ciclopentilcarbamoil)benzamida (6.37 g, 8.41 mmol) y trifenilfosfina (4.41 g, 16.8 mmol) en THF (30 mL), se agregó a una solución separada de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (3.87 g, 16.8 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 30 minutos y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 10% hasta 40% de acetato de etilo en hexanos durante 26 minutos para dar una mezcla diastereomérica cruda (7.39 g, 100%). La mezcla se purificó nuevamente sobre cromatografía en gel de sílice para separar los diastereómeros, eluyendo con 15% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título como una mezcla racémica (1.47 g, 24%). ES/MS *m/e*: 573 (*M*+1).

El siguiente compuesto en Tabla 33 se preparó esencialmente como se describe en la preparación de *N*-

((4aRS,6RS,7aSR)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica.

5 Tabla 33

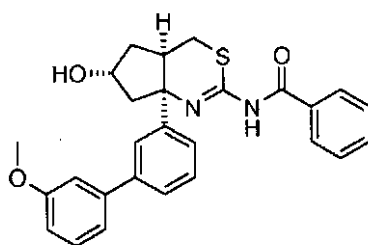
Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
49a	N-(6-(<i>terc</i> -Butildimetilsililoxi)-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	573

10

Preparación 50

N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-Hidroxi-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica

15



A una solución de N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica (1.47 g, 2.31 mmol) en acetonitrilo (6 mL), se agregó 20-25% de ácido fluorosilícico acuoso (2.82 g, 4.62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo

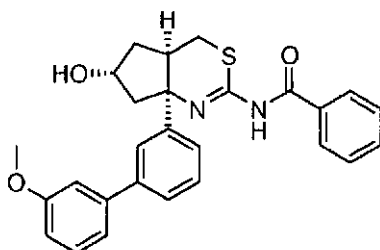
y apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 10% hasta 60% de acetato de etilo en hexanos durante 40 minutos para dar el compuesto del título como una mezcla racémica (0.709 g, 64%). ES/MS m/e: 459 (M+1).

10

Preparación 51

N-((4aR,6R,7aS)-6-Hidroxi-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida

15

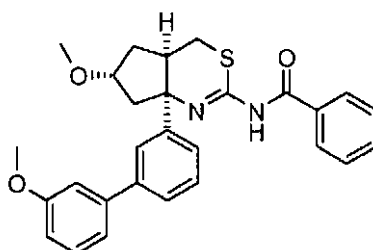


N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-hidroxi-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica (0.689 g, 1.50 mmol) se purificó por HPLC quiral: 2.1 x 25 cm Chiralpak AD-H, 5 micrones, 35% IPA/CO₂, velocidad de flujo: 70 mL/min, UV: 225 nm. El primer isómero eluyente se aisló para proporcionar el compuesto del título enantioméricamente enriquecido (0.242 g, 35%). ES/MS m/e: 459 (M+1).

Preparación 52

N-((4a*R*,6*R*,7a*S*)-6-Metoxi-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-
4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-
il)benzamida

5

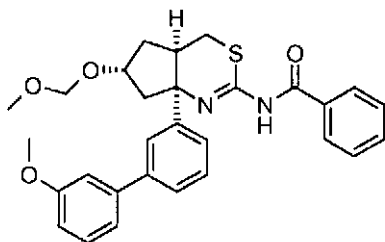


A una mezcla a 0°C de *N*-((4a*R*,6*R*,7a*S*)-6-hidroxi-7a-
10 (3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-
hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida (0.086g,
0.169 mmol) y 48% de ácido fluorobórico acuoso (0.031 g,
0.169 mmol) en diclorometano (0.6 mL), se agregó
trimetilsilildiazometano 2M en hexano (0.101 mL, 0.202 mmol).
15 La mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos y se vertió en
solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla
se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa
orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se
secó sobre sulfato de sodio. El solvente se removió bajo
20 presión reducida y el producto crudo se purificó por
cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente
lineal de 10% hasta 60% de acetato de etilo en hexanos
durante 20 minutos para dar el compuesto del título (0.038 g,
48%). ES/MS *m/e*: 473 (*M*+1).

Preparación 53

N-((4a*R*,6*R*,7a*S*)-7a-(3'-Metoxibifenil-3-il)-6-(metoximetoxi)-
4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida

5

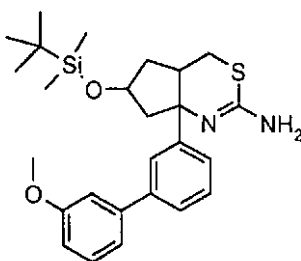


A una solución agitada a 0°C de *N*-((4a*R*,6*R*,7a*S*)-6-
10 hidroxí-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-
hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida (0.087 g,
0.190 mmol) en diclorometano anhidro (0.6 mL) se agregó
clorometoximetano (0.031 g, 0.379 mmol), seguido por
diisopropiletilamina (0.049 g, 0.379 mmol). La mezcla
15 resultante se agitó a 0°C por 1 hora, y después se calentó a
temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con
diclorometano, se apagó por la adición de solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo tres veces con
diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
20 agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de
sodio, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El
producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice
eluyendo con un gradiente lineal de 0% hasta 60% de acetato
de etilo en hexanos durante 26 minutos para dar el compuesto
25 del título (0.089, 93%). ES/MS *m/e*: 503 (*M*+1).

Preparación 54

6-(terc-Butildimetilsililoxi)-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-
4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

5



Una mezcla de N-(6-(terc-butildimetilsililoxi)-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida (0.200 g, 0.349 mmol) e hidrazina (0.559 g, 1.75 mmol) en etanol (4 mL) se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se eluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se
removió bajo presión reducida para dar el compuesto del
título (0.164 g, 100%). ES/MS m/e: 469 (M+1).

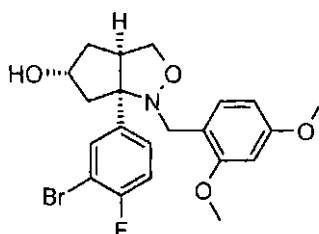
20

25

Preparación 55

(3aRS, 5RS, 6aSR) -6a- (3-Bromo-4-fluorofenil) -1- (2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol
racémico

5



A una solución de 6a-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-
10 (terc-butildimetilsililoxi)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-
1H-ciclopenta[c]isoxazol (3.00 g, 4.77 mmol) en THF (10 mL)
se agregó solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 N en THF
(7.15 mL, 7.15 mmol). Después de agitación a temperatura
ambiente por 2 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo
15 presión reducida para proporcionar un residuo que se diluyó
con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa
orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y lo
filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un
residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice
20 eluyendo con un gradiente lineal de 0% hasta 10% metanol en
diclorometano durante 20 minutos para dar el compuesto del
título como una mezcla diastereomérica (2.26 g, 100%). Esta
mezcla se purificó nuevamente sobre cromatografía en gel de
sílice para separar los diastereómeros eluyendo con un
25 gradiente lineal de 0% hasta 15% de acetato de etilo en

116

hexanos durante 15 minutos para dar el compuesto del título como una mezcla racémica (0.852 g, 37%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 452, 454 (M+1).

Se prepararon Los siguientes compuestos en la Tabla 34 esencialmente como se describe en la preparación de (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol racémico.

10 Tabla 34

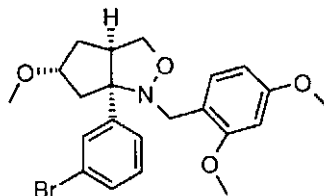
	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
	55a	6a-(3-Bromofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol ⁴⁴	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 434/436
15	55b	(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol Racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 434/436
	55c	(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol Racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 470/472
20	55d	(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol Racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 422/424

44 Aislado como una mezcla racémica de los diastereómeros.

Preparación 56

(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-metoxihexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol racémico

5



Se agregó hidruro de sodio (0.076 g, 1.89 mmol) a una solución a 0°C de (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol racémico (0.684 g, 1.57 mmol) en DMF (7 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente por 10 minutos y después se enfrió a 0°C. Se agregó yoduro de metilo (0.246 g, 1.73 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se agregó hidruro de sodio (0.032 g, 0.790 mmol) y yoduro de metilo adicional (0.112 g, 0.790 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción se apagó con agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice con 10% de acetato de etilo en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (0.443 g, 63 %). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 448, 450 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 35 esencialmente por el método de (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-

117

bromofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-metoxihexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol racémico.

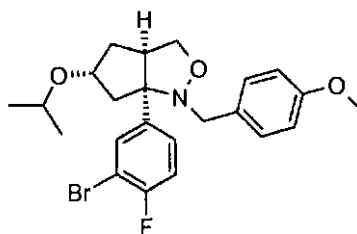
Tabla 35

5	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
	56a	6a-(3-Bromofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-metoxihexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol ⁴⁵	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 448/ 450
10	56b	(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-metoxihexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 466/468

45 Aislado como una mezcla de diastereómeros.

Preparación 57

(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-isopropoxi-1-(4-metoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol Racémico



20 A una mezcla de (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol racémico (1.72 g, 4.07 mmol) en diclorometano (2.5 mL) se agregó trifluorometansulfonato de plata (2.62 g, 10.2 mmol) y tamices 4A secos en polvo (1.50 g). Se agregó una solución de 2-yodopropano (1.73 g, 10.2

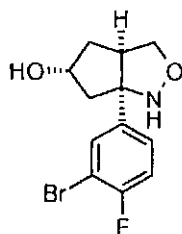
mmol) en diclorometano (0.5mL) a la mezcla durante 15 minutos. La mezcla espesa se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de tierra diatomácea. El solvente se removió
 5 bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con un gradiente lineal de 0% hasta 10% de acetato de etilo en diclorometano durante 15 minutos para dar el compuesto del título (0.466 g, 25%).
 ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 464, 466 (M+1).

10

Preparación 58

(3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-Bromo-4-fluorofenil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol racémico

15



Una mezcla de (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(2,4-dimetoxibencil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol-5-ol racémico (0.852 g, 1.79 mmol) y
 20 trietilsilano (0.624 g, 5.37 mmol) en TFA (4 mL) se calentó a 80°C por 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó en una columna SCX lavada
 25 secuencialmente con diclorometano, metanol y NH_3 7 N en MeOH

para dar el compuesto del título como mezcla racémica (0.57 g, 100%). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 302, 304 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 36 esencialmente como se describe en la preparación de
5 (3aRS, 5RS, 6aSR) -6a- (3-bromo-4-fluorofenil) hexahidro-1H-
ciclopenta[c]isoxazol-5-ol racémico.

Tabla 36

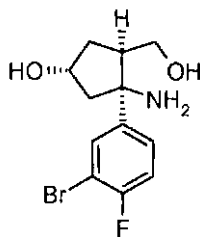
10	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
	58a	6a- (3-Bromofenil) hexahidro-1H- ciclopenta[c]isoxazol-5-ol ⁴⁶	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 284/286
	58b	(3aRS, 5RS, 6aSR) -6a- (5-Bromo-2,4- difluorofenil) hexahidro-1H- ciclopenta[c]isoxazol-5-ol Racémico	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 320/322
15	58c	(3aRS, 5RS, 6aSR) -6a- (3-Bromo-4- fluorofenil) hexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol- 5-ol Racémico	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 302/304
	58d	6a- (3-Bromofenil) -5-metoxihexahidro-1H- ciclopenta[c]isoxazol ⁴⁶	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 298/300
	58e	(3aRS, 5RS, 6aSR) -6a- (3-Bromofenil) -5- metoxihexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol Racémico	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 298/300
20	58f	(3aRS, 5RS, 6aSR) -6a- (3-Bromo-4-fluorofenil) -5- metoxihexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol Racémico	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 316/318
	58g	(3aRS, 5RS, 6aSR) -6a- (3-Bromo-4-fluorofenil) -5- isopropoxihexahidro-1H-ciclopenta[c]isoxazol Racémico	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 344/346

25 46 Aislado como una mezcla de diastereómeros.

Preparación 59

(1RS,3SR,4RS)-3-Amino-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclopentanol racémico

5



Una mezcla de (3aRS,5RS,6aSR)-6a-(3-bromo-4-fluorofenil)hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]isoxazol-5-ol racémico
 10 (0.57 g, 1.89 mmol) y zinc (0.617 g, 9.43 mmol) en ácido acético (12.6 mL) se calentó a 42°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó en una columna SCX
 15 lavada secuencialmente con diclorometano, metanol y NH₃ 7 N en MeOH para dar el compuesto del título como mezcla racémica (0.53 g, 92%). ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 304, 306 (*M*+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla
 37 esencialmente como se describe en la preparación de
 20 (1RS,3SR,4RS)-3-amino-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclopentanol racémico.

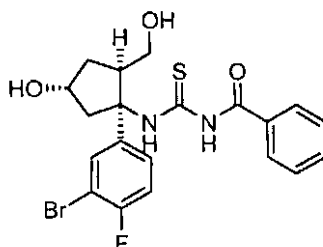
Tabla 37

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
59a	3-Amino-3-(3-bromofenil)-4-(hidroximetil)ciclopentanol ⁴⁷	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 286/288
59b	(1RS,3SR,4RS)-3-Amino-3-(5-bromo-2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclopentanol Racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 322/324
59c	(2-Amino-2-(3-bromofenil)-4-metoxiciclopentil)metanol ⁴⁷	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 300/302
59d	((1RS,2SR,4RS)-2-Amino-2-(3-bromofenil)-4-metoxiciclopentil)metanol Racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 300/302
59e	((1RS,2SR,4RS)-2-Amino-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-metoxiciclopentil)metanol Racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 318/320
59f	((1RS,2SR,4RS)-2-Amino-2-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-isopropoxiciclopentil)metanol Racémico	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 346/348

47 Aislado como una mezcla de diastereómeros.

Preparación 60

N-((1RS,2RS,4RS)-1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)ciclopentilcarbamotioil)benzamida racémica



A una solución de (1RS,3SR,4RS)-3-amino-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclopentanol racémico (0.48

g, 1.58 mmol) en THF (6.31 mL) se agregó isotiocianato de benzoilo (0.263 g, 1.58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. El solvente se removi6 bajo presión reducida y el producto crudo se purific6 por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente lineal de 0% hasta 10% metanol en diclorometano durante 20 minutos para dar el compuesto del título como mezcla racémica (0.602 g, 76%). ES/MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 467, 469 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 38 esencialmente como se describe en la preparación de N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)ciclopentilcarbamoil)benzamida racémica.

Tabla 38

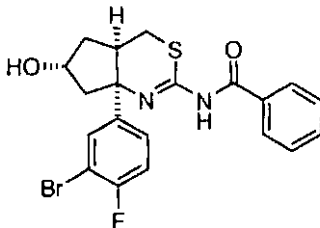
Prep. No.	Nombre químico	ES/MS (m/e)
60a	N-(1-(3-Bromofenil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)ciclopentilcarbamoil)benzamida ⁴⁸	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 449/451 (M+1)
60b	N-((1SR,2RS,4RS)-1-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)ciclopentilcarbamoil)benzamida Racémica	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 485/487 (M+1)
60c	N-(1-(3-Bromofenil)-2-(hidroximetil)-4-metoxiciclopentilcarbamoil)-benzamida ⁴⁸	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 463/465 (M+1)

Prep. No.	Nombre químico	ES/MS (m/e)
60d	N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-Bromofenil)-2-(hidroximetil)-4-metoxiciclopentilcarbamoil)-benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463, 465 (M+1)
60e	N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-4-metoxiciclopentilcarbamoil)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 479, 481 (M-1)
60f	N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2-(hidroximetil)-4-isopropoxiciclopentilcarbamoil)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 507, 509 (M-1)

48 Aislado como una mezcla de diastereómeros.

Preparación 61

15 N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica



Una solución de N-((1SR,2RS,4RS)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-

(hidroximetil)ciclopentilcarbamoil)benzamida racémica

25 (1.21 g, 2.02 mmol) y trifenilfosfina (0.690 mg, 2.63 mmol)

en THF anhidro (18 mL) se agregó a una solución separada de azodicarboxilato de di-terc-butilo (0.606 g, 2.63 mmol) en THF (36 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hr y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 0% hasta 40% de acetato de etilo en diclorometano durante 15 minutos para dar el compuesto del título como mezcla racémica (0.557 g, 61%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 449, 451 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 39 esencialmente como se describe en la preparación de N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-bromo-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémico.

Tabla 39

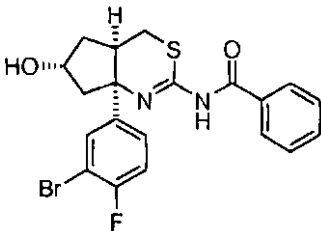
Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
61a	N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-Bromofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 431/433
61b	N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(5-Bromo-2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 467/ 469

(21

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
61c	N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-Bromofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
61d	N-((4aRS,6SR,7aSR)-7a-(3-Bromofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 445/447
61e	N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
61f	N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-6-isopropoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 491/493

Preparación 62

N-((4aR,6R,7aS)-7a-(3-Bromo-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida



Se purificó N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-bromo-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica

(0.492 g, 1.09 mmol) por HPLC quiral: Columna: Chiralcel OJ-H
3 x 25 cm; eluyente: 75:25 (metanol:acetonitrilo); flujo:
40 mL/min a UV 225 nm. El segundo isómero eluyente se aisló
para proporcionar el compuesto del título enantioméricamente
5 enriquecido (0.171 g, 35%). ES/MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 449, 451
(M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla
40 esencialmente como se describe en la preparación de N-
((4aR,6R,7aS) -7a- (3-bromo-4-fluorofenil) -6-hidroxi-
10 4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d] [1,3]tiazin-2-
il)benzamida

Tabla 40

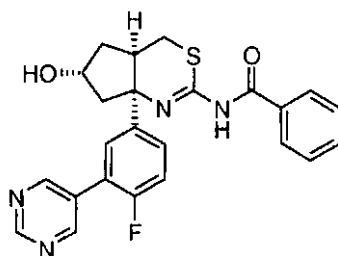
15	Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
	62a	N- ((6R,7aS) -7a- (3-Bromo-4-fluorofenil) -6-metoxi- 4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d] [1,3]tiazin- 2-il)benzamida	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 463/465
20	62b	N- ((4aR,6R,7aS) -7a- (3-Bromo-4-fluorofenil) -6- isopropoxi-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d] [1,3]tiazin-2-il)benzamida	(⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) 491/493

122

Preparación 63

N-((4a*R*,6*R*,7a*S*)-7a-(4-Fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida

5



Una solución de *N*-((4a*R*,6*R*,7a*S*)-7a-(3-bromo-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida (0.588 g, 1.31 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (8 mL), etanol (4 mL) y agua (4 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó a 97°C. Se agregó ácido pirimidin-5-borónico (0.810 g, 6.54 mmol), carbonato de cesio (2.56 g, 7.84 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.184g, 0.261 mmol) en una porción única y la reacción se calentó a 97°C por 30 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con un gradiente lineal de 0% hasta 40% de acetato de etilo en diclorometano durante 20 minutos para dar el compuesto del título (0.464 g, 79%). ES/MS *m/e*: 449 (*M*+1).

25

Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla

41 esencialmente como se describe en la preparación de N-((4aR,6R,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida.

5

Tabla 41

10

15

20

Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)
63a	N-((4aR,6R,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida ⁴⁹	466
63b	N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	448
63c	N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-hidroxi-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	431
63d	N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-6-hidroxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	467
63e	N-((4aRS,6RS,7aSR)-6-metoxi-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	445
63f	N-((4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	462

25

123

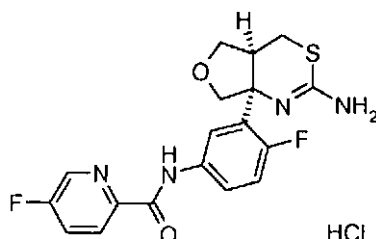
Prep	Nombre químico	ES/MS (m/e) (M+1)	
5	63g	<i>N</i> -((4aRS,6SR,7aSR)-6-metoxi-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	445
	63h	<i>N</i> -((6R,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	463
10	63i	<i>N</i> -((4aR,6R,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-isopropoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	491
	63j	<i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	417
15	63k	<i>N</i> -((4aS,7aS)-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	417
	63m	<i>N</i> -((4aSR,7aSR)-7a-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica	453
	63n	<i>N</i> -((4aS,7aS)-7a-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	453
20	63p	<i>N</i> -((4aS,7aS)-7a-(2,4-difluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4 <i>H</i> -furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida	470

49 se utilizó solución de carbonato de sodio 2N en lugar de carbonato de cesio.

Ejemplo 1

Clorhidrato de *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida

5



Una solución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano

10 (834.8 μ L; 3.3 mmol) se agregó a 7a-(5-(5-fluoropicolinamido)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo (91 mg; 167.0 μ mol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 días, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo
15 se disolvió en diclorometano y metanol mínimo. Se agregaron éter y hexano. El producto se precipitó como la sal la cual se separó del licor madre por centrifugación y se colocó bajo vacío para remover cualquier solvente presente para dar el compuesto del título (58 mg; 125 μ mol). LC-ES/MS *m/e* 391
20 (*M*+1); *T_R* = 1.675.

Ejemplo 1a

A una suspensión de *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida (17.3 g, 42.10 mmol) en una
25

mezcla de etanol (631.45 mL) y diclorometano (420.96 mL) se
 agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-
 dioxano (46.31 mL, 185.22 mmol). La mezcla se agitó a 22°C
 por 1 h, se concentró y el residuo se trituró con EtOH (200
 5 mL). El sólido se filtró y lavó con EtOH. El sólido se
 trituró con agua y la suspensión se concentró bajo presión
 reducida. El residuo se secó en un horno a vacío (18 h, 40°C)
 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (17.1
 g, 94%). ES/MS m/e: 391 (M+1).

10

Ejemplo 1b

N-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-
 d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida

A una suspensión de clorhidrato de *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-
 15 2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-
 il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida (20 g, 47 mmol) en
 agua (280 mL) a temperatura ambiente, se agregó una solución
 acuosa de hidróxido de sodio 2N (1.2 eq, 27 mL). La mezcla
 se agitó por 30 minutos. La suspensión se filtró y el sólido
 20 se lavó con agua (3 x 100mL). El sólido se secó bajo vacío a
 45°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco.
 Lo sólido resultante se purificó vía los siguientes dos
 métodos:

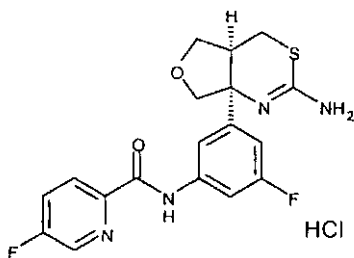
Método A: El sólido (16 g) se suspendió en 240 mL
 25 de agua y se agregó una solución acuosa de hidróxido de

sodio 2N (1.5eq, 31mL). La mezcla se colocó un baño de ultrasonido por 15 min a 22°C y se agitó a 22°C por 3 h. Lo sólido blanco se filtró, se lavó con agua (3 x 100 mL), y se secó en un horno a vacío a 45°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título (14 g). ES/MS m/e 391(M+1).

Método B: El sólido (3 g) se suspendió en metanol (40 mL) y calentado entre 62 hasta 64°C por 15 h con siembra con semillas de la base libre de N-(3-((4aS,7aS)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión se filtró. El sólido se lavó con metanol y se secó en un horno a vacío a 50°C por 4 h para proporcionar el compuesto del título (2.3 g). ES/MS m/e 391 (M+1).

Ejemplo 2

Diclorhidrato de N-(3-((4aS,7aS)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-5-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida

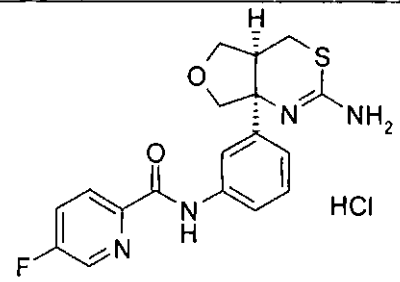
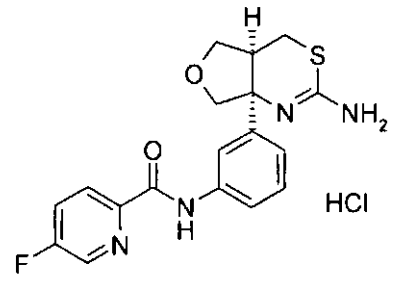


Se agregó piridina (0.44mL, 5.46 mmol) a una mezcla

de *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-benzamido-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-5-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida (0.27g, 0.546 mmol) y clorhidrato de o-metilhidroxilamina (0.456 g, 5.46 mmol) en etanol (15 mL). La
5 mezcla resultante se agitó a 50°C por 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y agitación se continuó por 3 días. La mezcla se diluyó con diclorometano y NaOH acuoso 0.1 M y se extrajo cinco veces con diclorometano. La fase orgánica combinada se diluyó con MeOH para hacer una solución
10 homogénea, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el solvente se removió bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó sobre gel de sílice con 5% metanol en diclorometano para dar el compuesto del título como la base libre (0.109 g, 51%). Se burbujeó cloruro de hidrógeno a
15 través de la solución de *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-5-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida (0.109 g, 0.279 mmol) en metanol por aproximadamente 5 min. La solución después se concentró bajo presión reducida y se secó en alto vacío para proporcionar el
20 compuesto del título (0.128 g, 51%). ES/MS *m/e*: 391 (*M*+1).

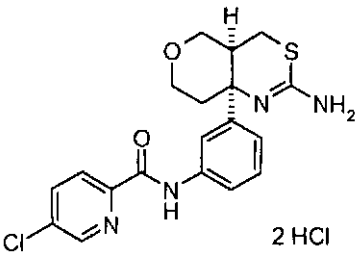
Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla
42 esencialmente como se describe en la preparación de diclorhidrato de *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-5-fluorofenil)-5-
25 fluoropicolinamida.

Tabla 42

Ej	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
5 3	Clorhidrato de N-(3-((4aS,7aS)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)fenil)-5-fluoropicolinamida		373
10 4	Clorhidrato de N-(3-((4aSR,7aSR)-2-Amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)fenil)-5-fluoropicolinamida racémica		373

Ejemplo 5

Diclorhidrato de N-(3-((8aS)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)fenil)-5-cloropicolinamida

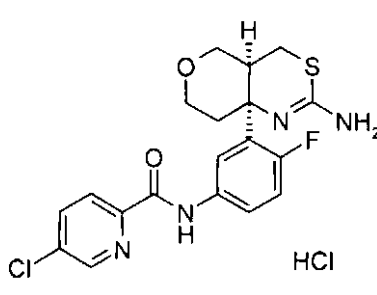


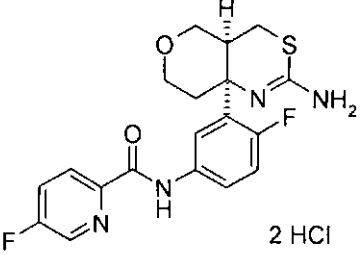
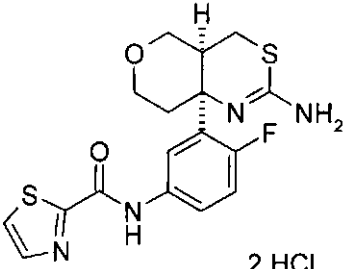
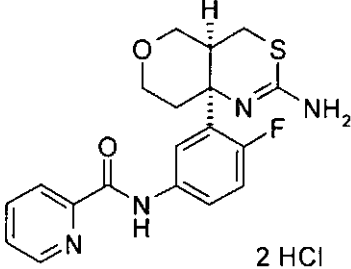
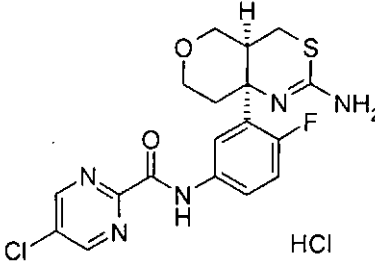
A una solución de (8aS)-8a-(3-(5-cloropicolinamido)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo (0.172 g, 0.342

mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) se agregó TFA (4 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna 10 g SCX usando 4:1 CH₂Cl₂:MeOH seguido por 2:1
 5 CH₂Cl₂:NH₃ 7 N en MeOH para proporcionar el compuesto del título como una base libre (0.127 g, 92%). La base libre (0.124 g, 0.308 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con HCl 1M en Et₂O (0.65 mL, 0.605 mmol) y el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título
 10 (0.127 g, 78%). ES/MS m/e (³⁵Cl/³⁷Cl) 403, 405 (M+1).

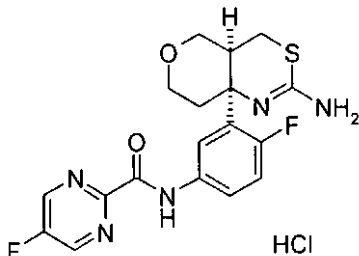
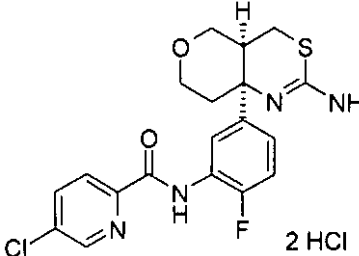
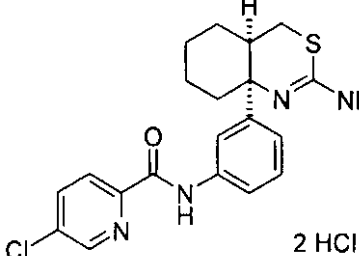
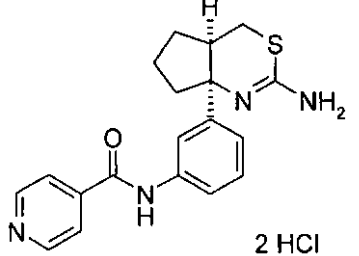
Se prepararon los siguientes compuestos en la Tabla 43 esencialmente como se describe en la preparación de diclorhidrato de N-(3-((8aS)-2-amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)fenil)-5-
 15 cloropicolinamida.

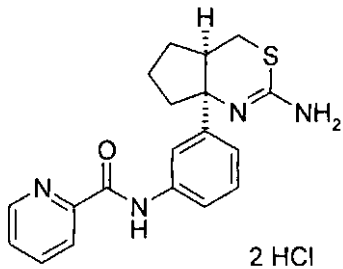
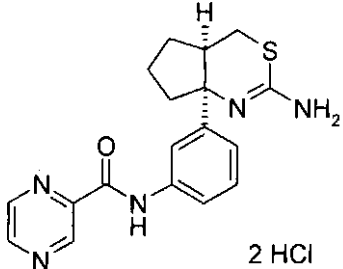
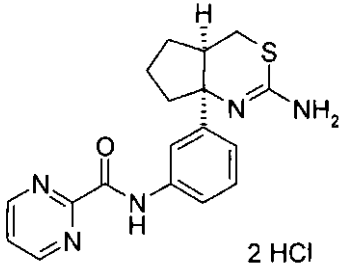
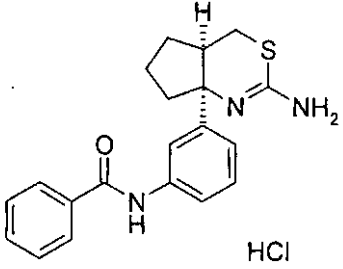
Tabla 43

Ej	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
20 6	clorhidrato de N-(3-((8aS)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil)-5-cloropicolinamida		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 421, 423

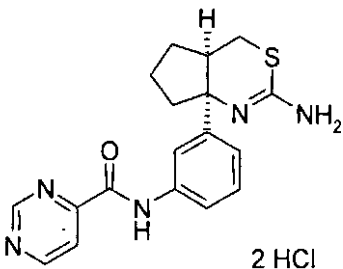
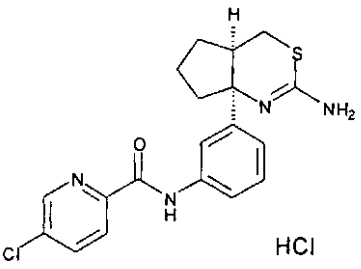
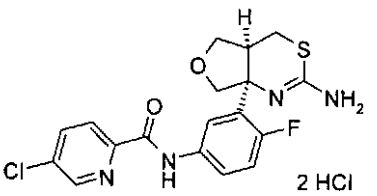
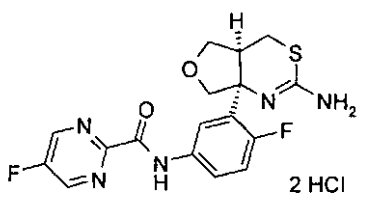
Ej	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
5 7	diclorhidrato de N-(3-((8aS)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropicolinamida		405
10 8	clorhidrato de N-(3-((8aS)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil)thiazole-2-carboxamida		393
15 9	diclorhidrato de N-(3-((8aS)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil)picolinamida		387
20 10	clorhidrato de N-(3-((8aS)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil)-5-cloropirimidin-2-carboxamida		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 422, 424

(27)

Ej	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
5 11	clorhidrato de N-(3-((8aS)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-carboxamida		406
10 12	diclorhidrato de N-(5-((8aS)-2-Amino-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-8a-il)-2-fluorofenil)-5-cloropicolinamida		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 421, 423
15 13	diclorhidrato de N-(3-((8aS)-2-Amino-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-8a-il)fenil)-5-cloropicolinamida		(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 401, 403
20 14	diclorhidrato de N-(3-((4aR,7aS)-2-Amino-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)fenil)isonicotinamida ⁵⁰		353

Ej	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
5 15	diclorhidrato de N-(3- ((4aR,7aS)-2-Amino- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a- il)fenil)picolinamida ⁵⁰	 2 HCl	353
10 16	diclorhidrato de N-(3- ((7aS)-2-Amino- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d] [1,3]tiazin-7a- il)fenil)pirazin-2- carboxamida ⁵⁰	 2 HCl	354
15 17	diclorhidrato de N-(3- ((7aS)-2-Amino- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d] [1,3]tiazin-7a- il)fenil)pirimidin-2- carboxamida ⁵⁰	 2 HCl	354
20 18	clorhidrato de N-(3- ((7aS)-2-Amino- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d] [1,3]tiazin-7a- il)fenil)benzamida ⁵⁰	 HCl	352

128

Ej	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
5 19	diclorhidrato de N-(3- ((7aS)-2-Amino- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a- il)fenil)pirimidin-4- carboxamida ⁵⁰	 2 HCl	354
10 20	clorhidrato de N-(3- ((4aR,7aS)-2-Amino- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)fenil)-5- cloropicolinamida; ⁵¹	 HCl	387
15 21	diclorhidrato de N-(3- ((4aS,7aS)-2-Amino- 4a,5,7,7a-tetrahydro-4H- furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a- il)-4-fluorofenil)-5- cloropicolinamida ⁵⁰	 2 HCl	407
20 22	diclorhidrato de N-(3- ((4aS,7aS)-2-Amino- 4a,5,7,7a-tetrahydro-4H- furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a- il)-4-fluorofenil)-5- fluoropirimidin-2- carboxamida ⁵⁰	 2 HCl	392

Se utilizó HCl 4 N en 1,4-dioxano para desprotección en lugar de TFA, para proporcionar la sal de HCl directamente.

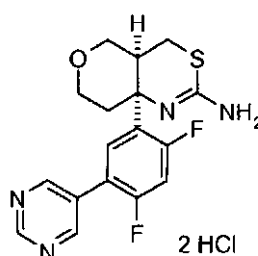
25 Se utilizó gas de HCl en diclorometano/éter dietílico

para desprotección en lugar de TFA, para proporcionar la sal de HCl directamente.

Ejemplo 23

5 Diclorhidrato de (8aS)-8a-(2,4-Difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-2-
amina

10



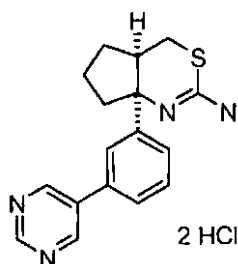
A una solución de 8a-(2,4-difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,7,8,8a-hexahidropiran[4,3-d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo (0.258 g, 0.558 mmol) en CH₂Cl₂ (8
15 mL) se agregó TFA (4 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se diluyó con agua y NaOH 1N para ajustar el pH a 12. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y
20 el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 1% hasta 10% de NH₃/MeOH 7N en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título como la base libre (0.165 g, 68%). La base libre (0.162 g, 0.448 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con de
25 HCl 1M en Et₂O (0.94 mL, 0.940 mmol) y el solvente se removió

bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.208 g, 86%). ES/MS m/e: 363 (M+1).

Ejemplo 24

5 Diclorhidrato de (4aR,7aS)-7a-(3-(Pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

10



Una mezcla de (4aR,7aS)-7a-(3-bromofenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-ilcarbamato de terc-butilo (0.860 g, 2.09 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0.423 g, 3.34 mmol), cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (0.171 g, 0.209 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 mL), se calentó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó carbonato de sodio acuoso 2 M (3.14 mL, 6.27 mmol) a la mezcla de reacción por jeringa.

20 La mezcla resultante se agitó a 110°C por 20 minutos. La reacción se enfrió y extrajo tres veces con diclorometano y los extractos combinados también se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice,

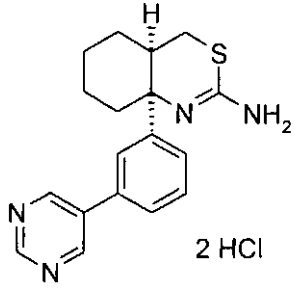
25 eluyendo con un gradiente lineal de metanol en diclorometano

0 a 20% durante 30 minutos para dar el compuesto del título como una base libre (0.482 g, 74%). ES/MS m/e: 311 (M+1).

A la solución de (4aR,7aS)-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina (0.482 g, 1.55 mmol) en metanol (2 mL), se agregó HCl 4N en 1,4-dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.595 g, 100%). ES/MS m/e: 311 (M+1).

El siguiente compuesto en la Tabla 44 se preparó esencialmente como se describe en la preparación de diclorhidrato de (4aR,7aS)-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina.

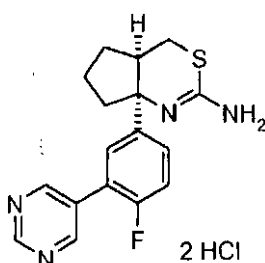
Tabla 44

Ej	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
25	Diclorhidrato de (8aS)-8a-(3-(Pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-amina	 2 HCl	325

130

Ejemplo 26

Diclorhidrato de (7aS)-7a-(4-Fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-
4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina

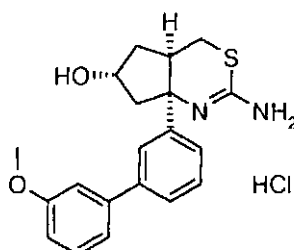


A una mezcla de trifluorometansulfonato de 5-
((4aR,7aS)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,4a,5,6,7,7a-
10 hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-7a-il)-2-fluorofenilo
(0.630 g, 1.26 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0.189 g,
1.53 mmol), triciclohexilfosfina (0.035 g, 0.125 mmol) y
tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.057 g, 0.0622 mmol)
en 1,4-dioxano (6 mL), se agregó fosfato de potasio acuoso
15 1.27 M, tribásico, *N*-hidrato (1.76 mL, 2.24 mmol). La mezcla
se calentó a 73 °C y agitó durante la noche. La reacción se
enfrió y diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se secó
sobre Na₂SO₄ y evaporó a sequedad y el producto crudo se
purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un
20 gradiente lineal de 1% hasta 10% de NH₃/MeOH 7N en CH₂Cl₂ para
proporcionar el compuesto del título como la base libre
(0.191 g, 46%). La base libre (0.191 g, 0.582 mmol) se
disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con HCl 1M en Et₂O (1.16 mL,
1.16 mmol) y el solvente se removió bajo presión reducida
25 para proporcionar el compuesto del título (0.24 g, 47.5%).

ES/MS m/e: 329 (M+1).

Ejemplo 27

Clorhidrato de (4aR,6R,7aS)-2-Amino-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-
5 il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-6-ol



10

Una mezcla de N-((4aR,6R,7aS)-6-hidroxi-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-

hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-il)benzamida (0.061g,

0.133 mmol), clorhidrato de o-metilhidroxilamina (0.111 g,

15 1.3 mmol) y piridina (0.105 g, 1.30 mmol) en etanol (5 mL),

se calentó a 50°C por 15 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por

cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0.5% hasta 10% NH₃ (solución 7N en metanol) en diclorometano durante 30 minutos

20 para proporcionar el compuesto del título como una base libre

(0.041 g, 87%). ES/MS m/e:355 (M+1). Una solución 1N de HCl

en Et₂O (0.139 mL, 0.139 mmol) se agregó a una solución de (4aR,6R,7aS)-2-amino-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-

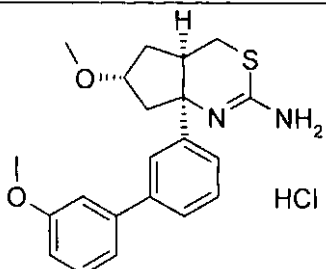
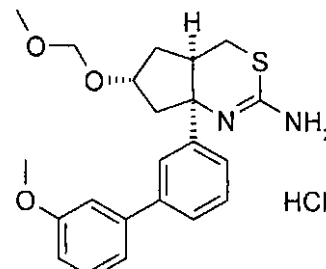
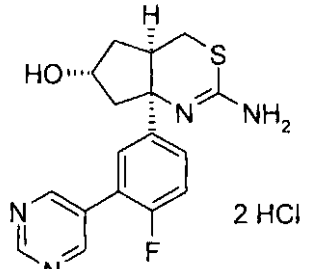
4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-6-ol (0.041g,

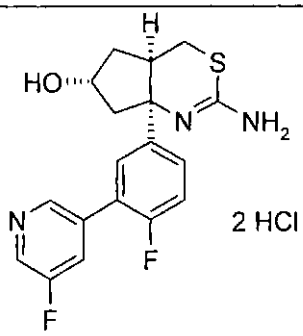
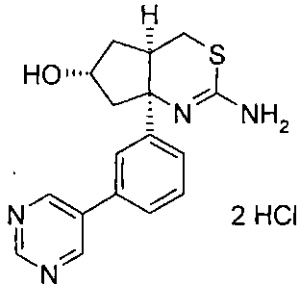
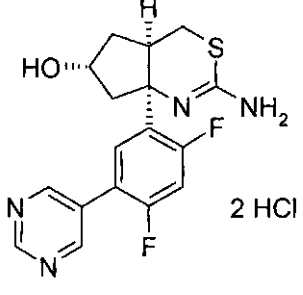
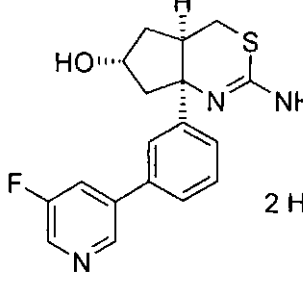
25 0.116 mmol) en diclorometano mínimo y metanol. El solvente se

removió bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.045 g, 86%). ES/MS m/e: 355 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 45 se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de clorhidrato de (4aR,6R,7aS)-2-amino-7a-(3'-metoxibifenil-3-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-6-ol.

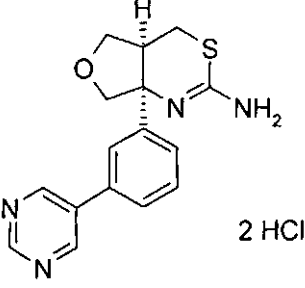
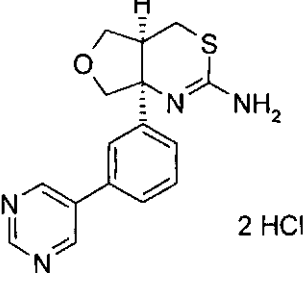
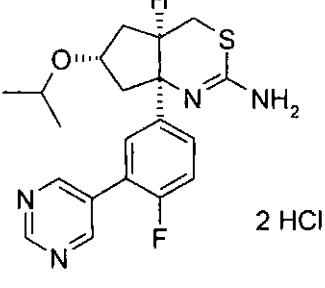
Tabla 45

Ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
28	Clorhidrato de (4aR,6R,7aS)-6-Metoxi-7a- (3'-metoxibifenil-3-il)- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3] tiazin-2-amina		369
29	Clorhidrato de (4aR,6R,7aS)-7a-(3'- Metoxibifenil-3-il)-6- (metoximetoxi)- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3] tiazin-2-amina		399
30	Diclorhidrato de (4aR,6R,7aS)-2-Amino-7a-(4- fluoro-3-(pirimidin-5- il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3] tiazin-6-ol		345

Ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
5 31	diclorhidrato de 4aR,6R,7aS)-2-Amino-7a-(4- fluoro-3-(5-fluoropiridin- 3-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3] tiazin-6-ol		362
10 32	Diclorhidrato de (4aRS,6RS,7aSR)-2-Amino-7a- (3-(pirimidin-5-il)fenil)- 4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3] tiazin-6-ol racémico		327
15 33	Diclorhidrato de (4aRS,6RS,7aSR)-2-Amino-7a- (2,4-difluoro-5-(pirimidin- 5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3] tiazin-6-ol racémico		363
20 34	Diclorhidrato de (4aRS,6RS,7aSR)-2-Amino-7a- (3-(5-fluoropiridin-3- il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a- hexahidrociclopenta[d][1,3] tiazin-6-ol racémico		344

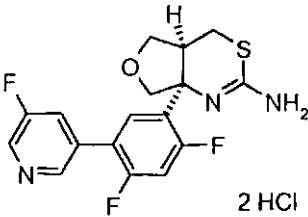
132

Ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
35	(4aRS,6RS,7aSR)-6-Metoxi-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina racémica		341
36	(4aRS,6SR,7aSR)-6-Metoxi-7a-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina racémica		341
37	(4aRS,6RS,7aSR)-7a-(3-(5-Fluoropiridin-3-il)fenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina racémica		358
38	Diclorhidrato de (4aRS,6RS,7aSR)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-metoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina		359

Ej.	Nombre químico	Estructura	ES/MS (m/e) (M+1)
39	Diclorhidrato de (4aSR,7aSR)-7a-(3-(Pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica	 2 HCl	313
40	Diclorhidrato de (4aS,7aS)-7a-(3-(Pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina	 2 HCl	313
41	Diclorhidrato de (4aR,6R,7aS)-7a-(4-Fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-6-isopropoxi-4,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d][1,3]tiazin-2-amina	 2 HCl	387

Ejemplo 42

Diclorhidrato de (4aS,7aS)-7a-(2,4-Difluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



Se agregó ácido clorhídrico acuoso 5N (8.70 mL) a

N-((4a*S*,7a*S*)-7a-(2,4-difluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*] [1,3]tiazin-2-il)benzamida (0.252 g, 0.435 mmol) en metanol (4 mL), y la mezcla se calentó a 90°C. Después de 18 horas, se removió el calor y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a básico con hidróxido de sodio acuoso 5N. La mezcla se extrajo tres veces con 10% de alcohol isopropílico en diclorometano. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía radial eluyendo con 3% de amoníaco 2M en metanol:diclorometano para dar el compuesto del título como la base libre. La base libre se disolvió en diclorometano mínimo y se agregó en exceso cloruro de hidrógeno 1M en éter. Se agregó hexano (1 mL) y el solvente se removió bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.129 g, 67%). ES/MS m/e: 366 (M+1).

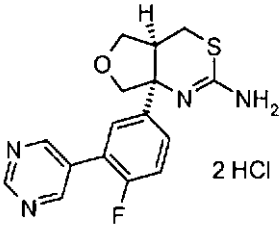
Los siguientes compuestos en la Tabla 46 se prepararon esencialmente por el método de diclorhidrato de (4a*S*,7a*S*)-7a-(2,4-difluoro-5-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*] [1,3]tiazin-2-amina.

Tabla 46

Ej.	Nombre químico	Estructura	MS (m/e) (M+1)
5 43	Diclorhidrato de (4aSR,7aSR)-7a-(2,4-Difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica		349
10 44	Diclorhidrato de (4aS,7aS)-7a-(2,4-Difluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		349

Ejemplo 45

Diclorhidrato de (4aS,7aS)-7a-(4-Fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



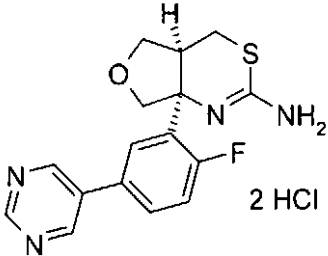
Una solución de cloruro de hidrógeno 1M en éter dietílico se agregó en exceso a (4aS,7aS)-7a-(4-fluoro-3-

(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (22 mg, 66.59 μ mol) en diclorometano mínimo. El solvente se removi6 bajo presi6n reducida para dar el compuesto del t6tulo (27mg, 100%). LC-ES/MS m/e: 331 (M+1).

Los siguientes compuestos en la Tabla 47 se prepararon esencialmente por el m6todo de diclorhidrato de (4aS,7aS)-7a-(4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina.

10

Tabla 47

Ej.	Nombre qu6mico	Estructura	MS (m/e) (M+1)
15 46	diclorhidrato de (4aS,7aS)-7a-(2-Fluoro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		331

20 Procedimientos de Ensayo In Vitro:

Para los ensayos celulares y enzim6ticos in vitro, los compuestos de prueba se prepararon en DMSO para elaborar una soluci6n base de 10 mM. La soluci6n base se diluy6 en serie en DMSO para obtener una curva de diluci6n de diez puntos con concentraciones de compuesto finales que var6an

25

desde 10 mM a 1 pM en una placa de fondo redondo de 96 cavidades antes de conducir los ensayos de célula completa y enzimáticos *in vitro*.

5 Ensayos de inhibición de proteasa *in vitro*:

Ensayo de FRET de BACE1

Las diluciones seriales de los compuestos de prueba se prepararon como se describió anteriormente. Los compuestos son adicionalmente diluidos 20X en amortiguador KH_2PO_4 . Diez
10 μl de cada dilución se agregaron a cada cavidad en la hilera A hasta H de una placa negra de bajo enlace de proteína correspondiente que contiene la mezcla de reacción (25 μl de KH_2PO_4 50 mM, pH 4.6, TRITON® X-100 1 mM, 1 mg/ml de Albúmina de Suero Bovino, y 15 μM de sustrato FRET) (Véase Yang, et
15 al., *J. Neurochemistry*, 91(6) 1249-59 (2004)). El contenido se mezcló bien en un sacudidor de placas por 10 minutos. Quince μl de BACE1 humana doscientos pM (1-460):Fc (Véase Vasser, et al., *Science*, 286, 735-741 (1999)) en el amortiguador KH_2PO_4 se agregaron a la placa que contiene
20 sustrato y compuestos de prueba para iniciar la reacción. La RFU de la mezcla en el tiempo 0 se registró a longitud de onda de excitación de 355 nm y longitud de onda de emisión de 460 nm, después de mezclado breve en un sacudidor de placas. La placa de reacción se cubrió con chapa de aluminio y se
25 mantuvo en un horno humidificado oscuro a temperatura

ambiente por 16 a 24 h. La RFU al final de la incubación se registró con el mismo ajuste de excitación y emisión. La diferencia de la RFU en el tiempo 0 y al final de la incubación es representativa de la actividad de BACE1 bajo el tratamiento con compuesto. Las diferencias de RFU son graficadas contra concentración de inhibidor y una curva se ajustó con una ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los valores EC_{50} e IC_{50} . (Véase Sinha, et al., *Nature*, 402, 537-540 (2000)).

Los compuestos ejemplificados en la presente se probaron esencialmente como se describió anteriormente y exhibieron un valor IC_{50} para BACE1 de menos de 1 μ M. Los siguientes compuestos ejemplificados se probaron esencialmente como se describió anteriormente y exhibieron la siguiente actividad para BACE1:

Tabla 48

EJEMPLO	IC_{50} de BACE1 (nM)
1	20.3
8	179
32	346
25	731

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 48 inhiben la actividad de enzima BACE1 recombinante

purificada *in vitro*.

Expresión de BACE1 humana

BACE1 Humana (número de acceso: AF190725) se clonó
 5 de ADNc de cerebro total por PCR a temperatura ambiente. Las
 secuencias de nucleótido correspondientes a las secuencias de
 aminoácido #1 a 460 se insertaron en el polipéptido de
 IgG₁(Fc) humano que codifica el ADNc (Vassar et al. 1999).
 Esta proteína de fusión de BACE1(1-460) y Fc humana, nombrada
 10 huBACE1:Fc, se construyó en el vector pJB02. La BACE1(1-
 460):Fc humana (huBACE1:Fc) se expresó temporalmente en
 células HEK293. 250 µg de ADNc de cada constructo se
 mezclaron con Fugene 6 y se agregaron a 1 litro de células
 HEK293. Cuatro días después de la transfección, los medios
 15 acondicionados se recolectaron para purificación.

Purificación de huBACE1:Fc

La huBACE1:Fc se purificó por cromatografía de
 Proteína A. La enzima se almacenó a -80°C en alícuotas
 20 pequeñas.

Ensayos de célula completa para medir la Inhibición de Actividad de Beta-Secretasa

Ensayo de Célula Completa HEK293Swe

25 El ensayo de célula completa rutinario para la

medición de la inhibición de actividad de beta-secretasa utiliza la línea celular de riñón embriónico humano HEK293p (No. de Acceso ATCC CRL-1573) que expresa establemente un ADNc APP751 humano que contiene la mutación doble que se
5 presenta naturalmente Lys651Met652 a Asn651Leu652, comúnmente llamada la mutación Sueca (señalada HEK293/APP751sw) y que muestra sobreproducir Abeta (Citron, et al., *Nature*, 360, 672-674 (1992)). Los ensayos de reducción de A β *in vitro* se han descrito en la literatura (Véase Dovey, et al., *Journal*
10 *of Neurochemistry*, 76, 173-181 (2001); Seubert, et al., *Nature*, 361, 260 (1993); y Johnson-Wood, et al., *Proc. Natl. Acad. Scie. USA*, 94, 1550-1555 (1997)).

Se incubaron las células (HEK293/APP751sw a 3.5×10^4 células/cavidad, que contienen 200 μ l de medios de cultivo,
15 DMEM que contiene 10% FBS) a 37°C por 4 a 24 h en la presencia/ausencia de inhibidores (diluidos en DMSO) a la concentración deseada. Al final de la incubación, los medios acondicionados se analizaron para evidencia de actividad de beta-secretasa, por ejemplo, por análisis de péptidos Abeta.
20 Los péptidos Abeta totales (Abeta 1-x) se midieron por un ELISA de intercalación, usando monoclonal 266 como un anticuerpo de captura y 3D6 biotinilado como anticuerpo reportero. Alternativamente, los péptidos Abeta 1-40 y Abeta 1-42 se midieron por un ELISA de intercalación, usando 2G3
25 monoclonal como un anticuerpo de captura para Abeta 1-40, y

21F12 monoclonal como un anticuerpo de captura para Abeta 1-42. Tanto los ELISAs de Abeta 1-40 como Abeta 1-42 usaron 3D6 biotinilado como el anticuerpo reportero. La concentración de Abeta liberado en los medios acondicionados después del tratamiento con compuesto corresponde a la actividad de BACE1 bajo tales condiciones. La curva de inhibición de 10 puntos se graficó y ajustó con la ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los valores EC_{50} e IC_{50} para el efecto de disminución Abeta. Los siguientes compuestos ejemplificados se probaron esencialmente como se describió anteriormente y exhibieron la siguiente actividad para el efecto de disminución Abeta:

Tabla 49

EJEMPLO	ELISA de HEK 293 Swe A-beta (1-40) IC_{50} (nM)	ELISA de HEK 293 Swe A-beta (1-42) IC_{50} (nM)
1	18.5	19.7
8	78.0	89.6
32	670	173
25	1360	1150

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 49 inhiben BACE2 humana endógena nativa en células *in vitro*.

137

Ensayo Neuronal Primario PDAPP

Un ensayo de célula completa confirmatorio también se corrió en cultivos neuronales primarios generados de ratones embriónicos transgénicos PDAPP. Las neuronas corticales primarias se prepararon de embriones PDAPP de 16 Días Embriónicos y se cultivaron en placas de 96 cavidades (15×10^4 células/cavidad en DMEM/F12 (1:1) más 10% FBS). Después de 4-6 días *in vitro*, los medios de cultivo se reemplazaron con DMEM/F12 libre de suero (1:1) que contiene suplemento B27 y las neuronas se incubaron a 37°C por 24 h en la presencia/ausencia de inhibidores (diluidos en DMSO) a la concentración deseada. Al final de la incubación, los medios acondicionados se analizaron para evidencia de actividad de beta-secretasa, por ejemplo, por análisis de péptidos Abeta. Los péptidos Abeta totales (Abeta 1-x) se midieron por un ELISA de intercalación, usando 266 monoclonal como un anticuerpo de captura y 3D6 biotinilado como anticuerpo reportero. Alternativamente, los péptidos Abeta 1-40 y Abeta 1-2 se midieron por un ELISA de intercalación, usando 2G3 monoclonal como un anticuerpo de captura para Abeta 1-40, y 21F12 monoclonal como un anticuerpo de captura para Abeta 1-42. Tanto los ELISA Abeta 1-40 como Abeta 1-42 usaron 3D6 biotinilado como el anticuerpo reportero. La concentración de Abeta liberado en los medios acondicionados después del tratamiento con compuesto corresponde a la actividad de BACE1

bajo tales condiciones. La curva de inhibición de 10 puntos se graficó y ajustó con la ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los valores EC₅₀ e IC₅₀ para el efecto de disminución de Abeta. Los siguientes compuestos
5 ejemplificados se probaron esencialmente como se describió anteriormente y exhibieron la siguiente actividad para el efecto de disminución de Abeta:

Tabla 50

10

EJEMPLO	ELISA de Abeta (1-40) de Neurona PDAPP IC ₅₀ (nM)	ELISA de A-beta (1-42) de Neurona PDAPP IC ₅₀ (nM)
1	10.7	9.23
8	32.8	41.3
32	436	352
25	734	659

15

20

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 28 inhiben BACE1 murina endógena nativa en células *in vitro*.

Inhibición In vivo de Beta-Secretasa

25

Varios modelos animales, incluyendo ratón, cobayo, perro, y mono, se pueden usar para seleccionar la inhibición de actividad de beta-secretasa *in vivo* después del

tratamiento con compuesto. Los animales usados en esta invención pueden ser animales de tipo silvestre, transgénicos, o de genes bloqueados. Por ejemplo, el modelo de ratón PDAPP, preparado como se describe en Games et al.,
5 *Nature* 373, 523-527 (1995), y otros animales no transgénicos o de genes bloqueados son útiles para analizar la inhibición in vivo de producción de Abeta y sAPPbeta en la presencia de compuestos inhibidores. Generalmente, ratones PDAPP de 2 a 12 meses de edad, ratones con genes bloqueados o animales no
10 transgénicos son administrados con compuesto formulado en vehículos, tal como aceite de maíz, ciclodextrano, amortiguadores de fosfato, PHARMASOLVE®, u otros vehículos adecuados. Una a veinticuatro horas después de la administración del compuesto, los animales son sacrificados,
15 y los cerebros así como el fluido cerebroespinal y plasma se removieron para análisis de Abetas, C99 y fragmentos sAPP. (Véase Dovey, et al., *Journal of Neurochemistry*, 96, 173-181 (2001); y Johnson-Wood, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 1550-1555 (1997)).

20 Para estudios de eficacia estándar, los animales son dosificados con varias concentraciones de compuesto y se compararon con un grupo de control tratado con vehículo dosificado al mismo tiempo. Para algunos estudios de transcurso de tiempo, el tejido cerebral, plasma o fluido
25 cerebroespinal se obtuvo de animales seleccionados,

comenzando en el tiempo 0 para establecer una línea de base. El compuesto se administró a otros grupos y se sacrificaron varias veces después de la dosificación. El tejido cerebral, plasma o fluido cerebroespinal se obtuvo de animales seleccionados y se analizaron para la presencia de productos de escisión APP, incluyendo péptidos Abeta, sAPPbeta y otros fragmentos APP, por ejemplo, por ensayos ELISA de intercalación específicos. Al final del período de prueba, los animales se sacrificaron y los tejidos cerebrales, plasma o fluido cerebroespinal se analizaron para la presencia de péptidos Abeta, C99 y sAPPbeta. Los tejidos cerebrales de animales transgénicos APP también se analizaron para la cantidad de placas beta-amiloide después del tratamiento con compuesto.

Los animales (PDAPP u otros ratones transgénicos o no transgénicos APP) administrados con un compuesto inhibidor pueden demostrar la reducción de Abeta o sAPPbeta en tejidos cerebrales, plasma o fluidos cerebroespinales y disminución de placas beta-amiloide en tejido cerebral, cuando se comparan con controles tratados con vehículo o controles de Tiempo Cero. Por ejemplo, 3 horas después de la administración de 10 mg/kg de dosis sub-cutánea del compuesto del ejemplo 1 a ratones PDAPP hembras jóvenes, los niveles de péptido Abeta 1-x, C99 y sAPPb se redujeron aproximadamente 64%, 60% y 44% en la corteza cerebral, respectivamente,

comparados con ratones tratados con vehículo. De manera similar, 3 horas después de la administración de una dosis sub-cutánea de 10 mg/kg del compuesto del ejemplo 1 a ratones PDAPP hembra jóvenes, los niveles de péptido Abeta 1-x, C99 y sAPPb se redujeron aproximadamente 54%, 34% y 42%, respectivamente, comparados con ratones tratados con vehículo. Consistente con los cambios en Abeta, C99 y sAPPs de cerebro, 3 horas después de la administración oral de una dosis de 10 mg/kg del compuesto del ejemplo 1, los niveles de Abeta 1-x en CFS y plasma se redujeron aproximadamente 62% y 62%, respectivamente. Consistente con un mecanismo de inhibición *in vivo* de BACE, los niveles de sAPPbeta de CFS se redujeron 22%, mientras los niveles sAPPalfa de CFS están sin cambio 3 horas después de la administración oral de una dosis de 10 mg/kg del compuesto del ejemplo 1.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de rutas. Muy preferiblemente, tales compuestos son para administración oral. Tales composiciones farmacéuticas y procesos para preparar las mismas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

Los compuestos de Fórmula I son generalmente efectivos sobre un amplio intervalo de dosificación. Por

ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caen dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antedicho pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos aún dosis mayores pueden ser empleadas sin causar algún efecto secundario dañino, y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no se propone para limitar el alcance de la invención en alguna forma. Se entenderá que la cantidad del compuesto actualmente administrado será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a ser tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto o compuestos actuales administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente.

20

25

140

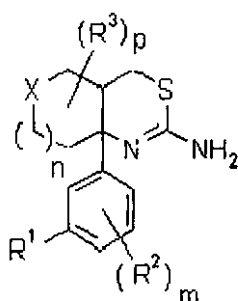
REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1. Un compuesto de la fórmula I:

10



I

caracterizado porque:

X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;

15

n es 0 o 1;

m es 0, 1, o 2;

p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es $-\text{O}-$;

R^1 es $-\text{NHCOR}_4$, pirimidinilo, piridinilo
opcionalmente sustituido con halo o fenilo

20

opcionalmente monosustituido con $-\text{alcoxi C}_1\text{-C}_3$;

R^2 es halo;

R^3 es $-\text{alcoxi C}_1\text{-C}_3$, hidroxilo, o $-\text{O-CH}_2\text{-O-CH}_3$; y

R^4 es fenilo, piridinilo opcionalmente sustituido
con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con

25

halo, pirazinilo o tiazolilo;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$; n es 0 o 1; m es 0 o 1; p es 0 o 1; p debe ser 0 cuando X es $-\text{O}-$;
5 R^1 es $-\text{NHCOR}_4$ o pirimidinilo; R^2 es fluoro; R^3 es $-\text{alcoxi C}_1\text{-C}_3$ o hidroxilo; R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, o pirimidinilo opcionalmente sustituido con halo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
10 las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque X es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$; n es 0 o 1; m es 0 o 1; p es 0; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$; R^2 es fluoro; R^4 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
15 las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque X es $-\text{O}-$; n es 0; m es 1; p es 0; R^1 es $-\text{NHCOR}_4$; R^2 es halo; R^4 es piridinilo sustituido con halo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 4, caracterizado porque R^2 es fluoro, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

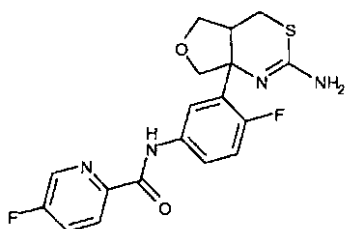
6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto posee una configuración cis en los centros quirales en la
25 unión del anillo aminotiazina fusionado, o una sal del mismo

121

farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto *N*-(3-((4a,7a)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-yl)-4-fluorofenilo)-5-fluoropicolinamida:

5

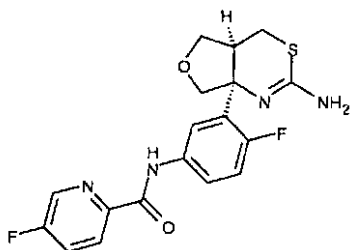


o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto es *N*-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenilo)-5-fluoropicolinamida:

15



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Una formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque comprende uno o más

agentes terapéuticos.

11. Un método, caracterizado porque es para tratar la enfermedad de Alzheimer administrando una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, para uso en terapia.

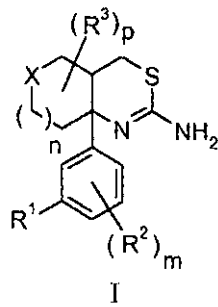
13. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

14. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores de
BACE de Fórmula I:

5



10

métodos para su uso, intermediarios y métodos para
su preparación.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

X 18076
Date of mailing

09 MAY 2011

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2010/041034

International filing date (day/month/year)
06.07.2010

Priority date (day/month/year)
09.07.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D279/08 C07D498/04 C07D513/02

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA.



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0
Fax +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bareyt, Sébastien

Telephone No +49 89 2399-5828



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/041034

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/041034

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

149

Reference is made to the following documents:

- D1 US 2009/209755 A1 (SUZUKI YUICHI [JP]) 20 August 2009 (P).
- D2 US 2010/093999 A1 (MOTOKI TAKAFUMI [JP]) 15 April 2010 (P).
- D3 WO 2008/133273 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 6 November 2008.

Re Item V

1 Medical Treatment

Claims 11 and 13 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

D3 discloses BACE inhibitors which differs from those presently claimed in that the fused XC_{4+n} ring is missing. Novelty is therefore acknowledged for the present subject-matter.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

Document D3, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses BACE inhibitors of formula (I) (claim 1) which differ from the compounds of formula I of the present application in that the fused XC_{4+n} ring is missing.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing alternative BACE inhibitors. In view of the biological data of the pages 85 to 91 of the present description, the problem is seen to be solved.

Nothing in D3 indicates or suggests that the addition of a fused XC_{4+n} ring would not alter the BACE inhibiting activity of the original compounds. An inventive step is therefore acknowledged for the present subject-matter.

Re Item VI

D1 and D2, published on 20.08.2009 and 15.04.2010 respectively, claim the priority dates of 18.01.2008 and 30.09.2008 respectively. If said priority dates were proven valid, their content as filed would become highly relevant for the question of novelty. If the priority date claimed for the present application was proven invalid, their content as filed would also become relevant for the question of inventive step.

Re Item VIII

The examples 27-38 and 41 shown on page 79 to 83 do not fall within the scope of the claims. Said compounds are substituted on the X atom (X is -CHR-) but this is excluded from the claims (X is -CH₂- or -O-). This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X18076	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/041034	International filing date (day/month/year) 06/07/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/07/2009
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2(h), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/041034A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D279/08 C07D498/04 C07D513/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, FSTA, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 2009/209755 A1 (SUZUKI YUICHI [JP] ET AL) 20 August 2009 (2009-08-20) claim 1; compounds 242, 245, 160, 241	1-14
X,P	US 2010/093999 A1 (MOTOKI TAKAFUMI [JP] ET AL) 15 April 2010 (2010-04-15) claim 1; compound all	1-14
A	WO 2008/133273 A1 (SHIONOGI & CO [JP]; KOBAYASHI NAOTAKE [JP]; UEDA KAZUO [JP]; ITOH NAOH) 6 November 2008 (2008-11-06) claim 1	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2010

Date of mailing of the international search report

09/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/041034

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009209755	A1	20-08-2009	AU 2009205072 A1	23-07-2009
			CA 2711655 A1	23-07-2009
			EP 2233474 A1	29-09-2010
			WO 2009091016 A1	23-07-2009
			JP 4520533 B2	04-08-2010
			PE 14382009 A1	26-09-2009
US 2010093999	A1	15-04-2010	WO 2010038686 A1	08-04-2010
WO 2008133273	A1	06-11-2008	EP 2151435 A1	10-02-2010
			US 2010160290 A1	24-06-2010

(14)



No. 11-181064- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

Fecha: 2011-12-29 16:50:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 147

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fué presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐