Industr°
SUPERI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-046020- -00000-0000
Fecha: 2013-03-07 15:55:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 621

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTO HETEROCICLICO Y SU USO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-046020- -00000-0000
Fecha: 2013-03-07 15:55:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 621

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/JP2011/068497	Fecha	2011/08/09
Publicación Internacional No.	WO 2012/020848 A1	Fecha	2012/02/16

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y SU USO

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61K 031/542, A61P 025/000, C07D 513/004

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	Osaka	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA	Japón		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KORI	Masakuni	Japonés
2. IMAEDA	Toshihiro	Japonés
3. NAKAMURA	Shinji	Japonés
4. TOYOFUKU	Masashi	Japonés
5. HONDA	Eiji	Japonés

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Osaka	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 532-0024,
2. Japón		Kanagawa	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012,
3. Japón		Kanagawa	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012,
4. Japón		Kanagawa	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012,
5. Japón		Kanagawa	c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012,

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555

DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
JAPON	JP	2010-179577	2010/08/10

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 **AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	**COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO**	**No.** 13-0022272 **No.** 13-0022376	**Fecha:** 2013/03/06 **Fecha:** 2013/03/06

16	**FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL** *Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*	
Nombre del Firmante **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**		Firma Luz Clemencia de Paez TP #23555 CSJ
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555

166 JGG\SDC\ID-AF237216\WPC14656

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 572
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 23
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 1
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poder de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

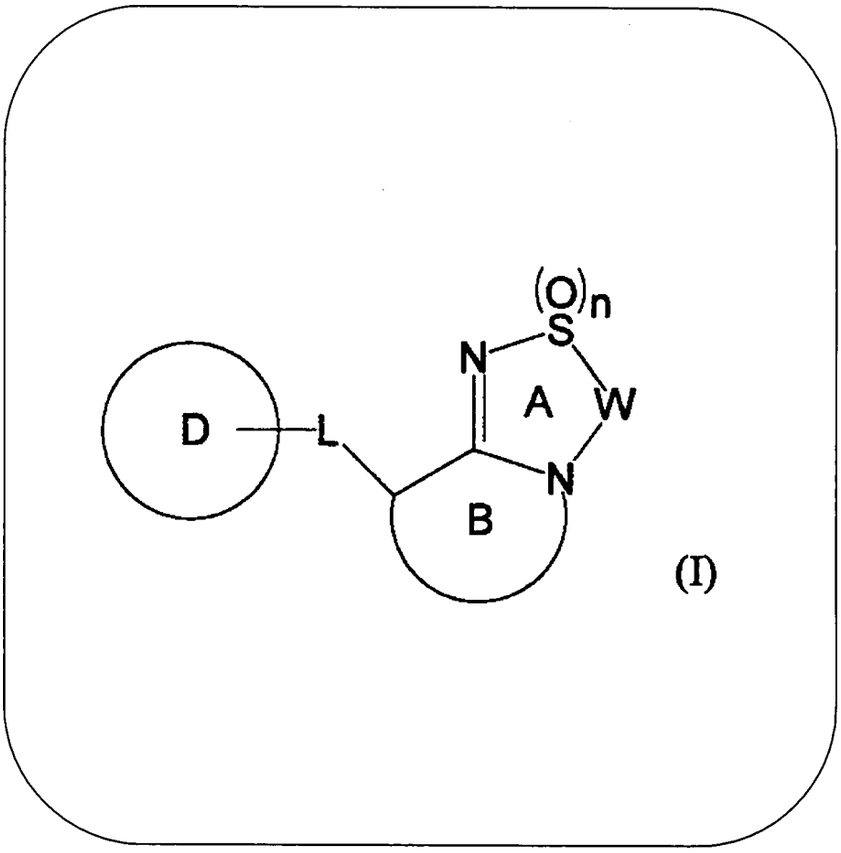
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.

☒ Hoja de información complementaria.

☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $500.000.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicional a 10 por $390.000.

FIGURA CARACTERISTICA



(I)

CAVELIER ABOGADOS

COLO-14656-0841-100-4 6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO	

5	DATOS DEL SOLICITANTE		
PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD

6	(72) INVENTOR (ES)		
APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. ASANO	**Yasutomi**	**Japonés**	
7. UJIKAWA	**Osamu**	**Japonés**	
8. MOCHIZUKI	**Michiyo**	**Japonés**	

7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA	
6. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012,	**Kanagawa**		**Japón**	
7. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012,	**Kanagawa**		**Japón**	
8. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012,	**Kanagawa**		**Japón**	

9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 February 2012 (16.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/020848 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2011/068497

(22) International Filing Date:
9 August 2011 (09.08.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2010-179577 10 August 2010 (10.08.2010) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KORI, Masakuni** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP). **IMAEDA, Toshihiro** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP). **NAKAMURA, Shinji** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012 (JP). **TOYOFUKU, Masashi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012 (JP). **HONDA, Eiji** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012 (JP). **ASANO, Yasutomi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012 (JP). **UJIKAWA, Osamu** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5320024 (JP). **MOCHIZUKI, Michiyo** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraokahigashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012 (JP).

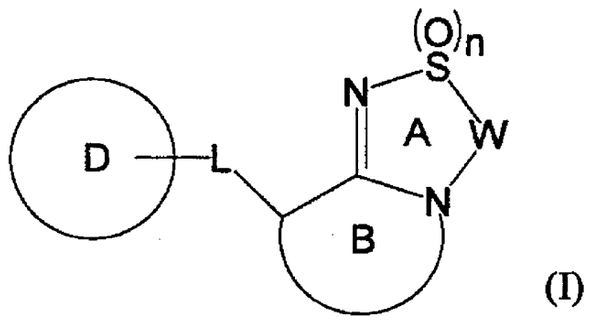
(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

(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, QA, 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: HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF



(I)

(57) Abstract: Provided is a compound represented by the formula (I): wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof, which has an AMPA (-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptor potentiating action. The compound of the present invention is useful as a prophylactic or therapeutic drug for depression, schizophrenia, Alzheimer's disease or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the like.

WO 2012/020848 A1

LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, 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))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

130641

DESCRIPCIÓN

COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y SU USO

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico, en particular, un compuesto heterocíclico que tiene una acción potenciadora del receptor de AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico).

Antecedentes de la invención

[0002]

El glutamato es el neurotransmisor de excitación más abundante en el sistema nervioso central de mamíferos. El glutamato desempeña un papel central en la cognición, el humor y la función motriz, y su neurotransmisión se vuelve inestable en enfermedades psiquiátricas y trastornos neurológicos. Los receptores de glutamato se dividen en canales iónicos regulados por ligandos y receptores acoplados a la proteína G y los canales iónicos regulados por ligandos también se dividen en receptores de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), receptores de ácido N-metil-D-aspártico (NMDA) y receptores de ácido kaínico (KA) (documento no patente 1).

El receptor de AMPA es un tipo de receptor para el glutamato neurotransmisor de excitación y se denominó por la activación selectiva del receptor por AMPA. Los receptores de AMPA se componente de 4 subunidades (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4). Cada

subunidad existe en variantes flip y flop alternativamente divididas. Los receptores de AMPA forman homo- o heterotetrámeros compuestos por estas subunidades in vivo. Se informó que la propiedad fisiológica del receptor de AMPA cambia según la composición de la subunidad (documentos no patentes 1, 2, 3)

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

[0003]

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

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

[Lista de documentos]

[Documento de patente]

[0004]

[Documento de patente 1] JP-A-H4-37742

[Documentos no patentes]

[0005]

[Documento no patente 1]
Pharmacological Reviews, Vol. 51, 7-61, 1999
[Documento no patente 2]
Neuropharmacology, Vol. 34, 123-139, 1995
[Documento no patente 3]
Ann. Rev. Neurosci., Vol. 25, 103-126, 2002
[Documento no patente 4]
CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, Vol. 7, 129-143, 2008
[Documento no patente 5]
Current Opinion in Drug Discovery and Development, Vol. 9, 571-579, 2006
[Documento no patente 6]
Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1993), (1), 27-9
[Síntesis de la invención]
Problemas por resolver con la invención
[0006]

Es objeto de la presente invención proporcionar un compuesto heterocíclico que tenga una acción potenciadora del receptor de AMPA (potenciador del receptor de AMPA; a veces, también mencionado como modulador positivo del receptor de AMPA, AMPAquina, modulador alostérico del receptor de AMPA, modulador alostérico positivo del receptor de AMPA o activador alostérico positivo del receptor de AMPA).

Medios para resolver los problemas
[0007]

Los presentes inventores hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I') o una de sus sales (compuesto (I') en la presente memoria descriptiva o a veces mencionado como el compuesto de

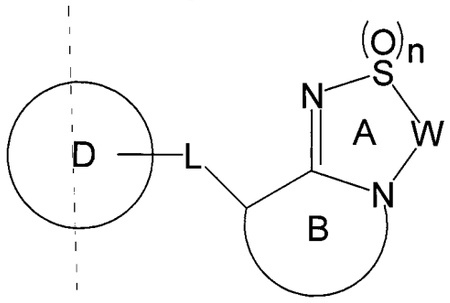
la presente invención) tiene una acción potenciadora del receptor de AMPA y realizaron ulteriores estudios y completaron la presente invención. En la presente memoria descriptiva, el compuesto (I') y uno de sus profármacos se mencionan a veces de manera colectiva como el compuesto de la presente invención.

Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) y una de sus sales, que están comprendidos en el alcance del compuesto (I'), son compuestos nuevos.

[0008]

Conforme a ello, la presente invención proporciona lo siguiente, y similares.

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



(I)

en donde

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

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

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

heterociclo aromático opcionalmente sustituido,

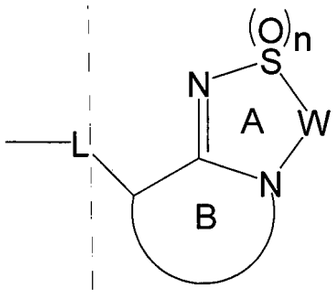
W es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido o alquenileno C_{2-3} opcionalmente sustituido,

L es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8, y

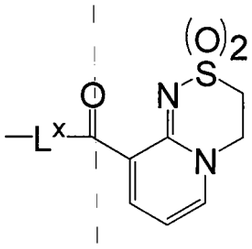
n es 0, 1 ó 2,

siempre que, cuando

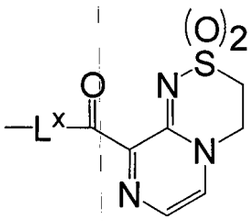
una fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



o



en donde L^x es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 7, uno o ambos anillos A y anillos B tengan sustituyentes,

excluyendo los siguientes compuestos;

2,2,2-tricloro-N-(7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-

pirrolo[2,1-c][1,2,4]tiadiazol-3-iliden)acetamida,

ácido {4-(acetilamino)-8-[(3-{2-[4-(acetilamino)-2,2-dióxido-7-(sulfonatometil)-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-il]etenil}-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-il)metiliden]-2,2-dióxido-8H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-7-il}metansulfónico,

3-ter-butil-5-[(7-ter-butil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-il)diazenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo,

2-[(4-{[(2-butoxi-4-octilfenil)sulfonil]amino}-3-etil-7-metil-2,2-dióxido-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-il)diazenil]benzoato de etilo,

2,2-dióxido de 7-metil-4,8-difenil-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazina,

o una de sus sales (de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I));

[2] el compuesto de [1], en donde el anillo A y el anillo B son cada uno un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido,

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

L es un enlace, -O-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C_{1-6})-, -S-, -SO-, -SO_2-, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6},

o una de sus sales;

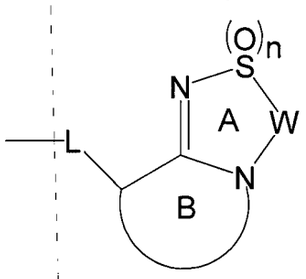
[3] el compuesto de [2], en donde W es opcionalmente sustituido

-CH_2-CH_2- y

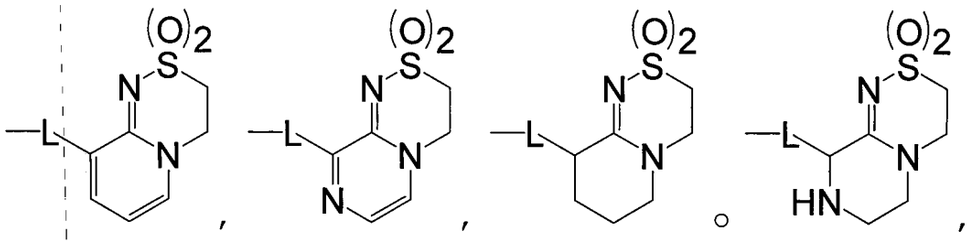
n es 2,

o una de sus sales;

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



es



, el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno;

hidroxi;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

alcoxi C_{1-6}; y

alquil C_{1-6}-carbonilo,

o una de sus sales;

[5] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [4], en donde L es un enlace o una de sus sales;

[6] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [5], en donde el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado no aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático

monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático condensado de 8-14 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático condensado de 6-14 miembros opcionalmente sustituido o una de sus sales;

[7] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [6], en donde el anillo D es

cicloalcano C_{3-7} opcionalmente sustituido,

areno C_{6-14} opcionalmente sustituido,

dihidronaftaleno opcionalmente sustituido,

tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido,

dihidroindeno opcionalmente sustituido,

tiofeno opcionalmente sustituido,

azetidina opcionalmente sustituida,

piperidina opcionalmente sustituida,

furano opcionalmente sustituido,

piridina opcionalmente sustituida,

pirazol opcionalmente sustituido,

1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido,

dihidrobenzodioxina opcionalmente sustituida,

dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido,

benzodioxol opcionalmente sustituido,

benzofurano opcionalmente sustituido,

indol opcionalmente sustituido,

quinolina opcionalmente sustituida,

bencimidazol opcionalmente sustituido,

benzotiazol opcionalmente sustituido,

indazol opcionalmente sustituido o

dibenzotiofeno opcionalmente sustituido,

o una de sus sales;

[8] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [7],

en donde el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14}, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) ciano;

(3) hidroxi;

(4) oxo;

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de [MT1] 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6} y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;

(7) alquil C_{1-6}-carbonilo;

(8) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6};

(9) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;

(10) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-6};

(11) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y cicloalquilo C_{3-7};

(12) pirrolidina;

(13) dihidrobenzofurano;

(14) morfolina;
(15) oxetano sustituido con un átomo de halógeno;
(16) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};
(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;
(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;
(19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;
(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;
(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(23) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
(24) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
(25) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6};
(26) tetrahidrofuranoiloxi;
(27) tetrahidropiraniloxi; y
(28) dihidrobenzofuraniloxi,
o una de sus sales;
[9] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [8], en donde el anillo D es benceno opcionalmente

sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de
(1) un átomo de halógeno;
(2) ciano;
(3) hidroxi;
(4) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6} y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;
(5) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;
(6) alquil C_{1-6}-carbonilo;
(7) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6};
(8) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;
(9) fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};
(10) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y cicloalquilo C_{3-7};
(11) pirrolidina;
(12) dihidrobenzofurano;
(13) morfolina;
(14) oxetano sustituido con un átomo de halógeno;
(15) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};
(16) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;
(17) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;
(18) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;
(19) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con

sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

(20) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;

(21) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};

(22) feniloxi opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(23) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(24) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6};

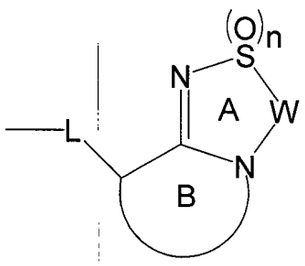
(25) tetrahidrofuranoiloxi;

(26) tetrahidropiraniloxi; y

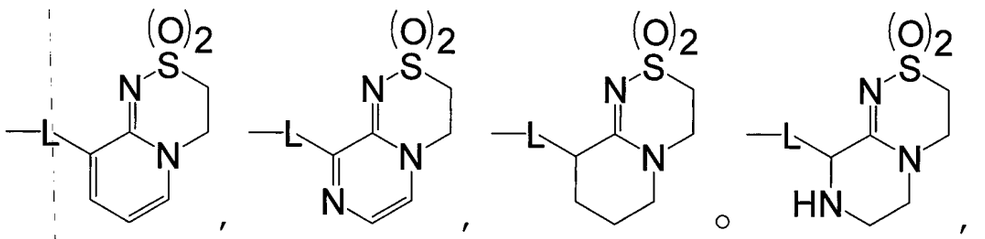
(27) dihidrobenzofuraniloxi,

o una de sus sales;

[10] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [4] y [6]-[7], en donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno;

hidroxi;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

alcoxi C_{1-6}; y

alquil C_{1-6}-carbonilo,

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14}, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) ciano;

(3) hidroxi;

(4) oxo;

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;

(7) carbonilo sustituido;

(8) alquenilo C_{2-6} sustituido;

(9) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido;

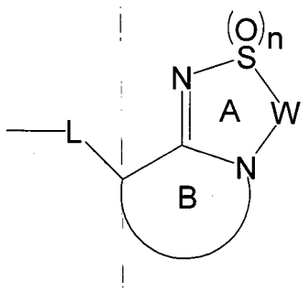
(10) aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido;

(11) pirazol opcionalmente sustituido

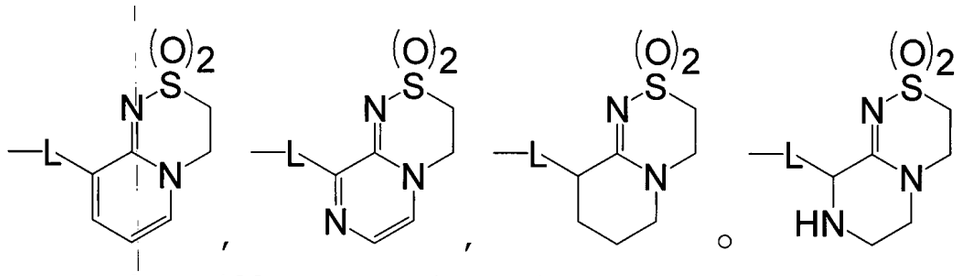
(12) pirrolidina;
(13) dihidrobenzofurano;
(14) morfolina;
(15) oxetano sustituido;
(16) sulfanilo sustituido;
(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido;
(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;
(19) dioxaborolano sustituido;
(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido;
(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi;
(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido;
(23) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido;
(24) aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido;
(25) piridiloxi opcionalmente sustituido;
(26) sililoxi sustituido;
(27) tetrahidrofuranoiloxi;
(28) tetrahidropiraniloxi; y
(29) dihidrobenzofuraniloxi y

L es un enlace, -O-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C_{1-6})-, -S-, -SO-, -SO_2-, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6},
o una de sus sales;

[11] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [4], [6] - [8] y [10], en donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 2) seleccionados de un átomo de halógeno;
hidroxi;
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
alcoxi C_{1-6}; y
alquil C_{1-6}-carbonilo,

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14}, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de
(1) un átomo de halógeno;
(2) ciano;
(3) hidroxi;
(4) oxo;
(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3) y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia 1 - 2) o fenilo (con preferencia 1 - 2);
(7) alquil C_{1-6}-carbonilo;
(8) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} (con preferencia 1 - 2);
(9) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo (con preferencia 1 - 2);
(10) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-6};
(11) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y cicloalquilo C_{3-7};
(12) pirrolidina;
(13) dihidrobenzofurano;
(14) morfolina;
(15) oxetano sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
(16) sulfanilo sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 6) o alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);
(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;
(19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;
(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3), tetrahidrofurano y

tetrahidropirano;

(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido (con preferencia 1 - 3) con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;

(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(23) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);

(24) piridiloxi opcionalmente sustituido (con preferencia 1 - 3) con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);

(25) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(26) tetrahidrofuranoiloxi;

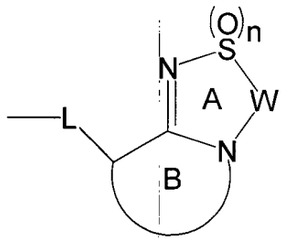
(27) tetrahidropiraniloxi; y

(28) dihidrobenzofuraniloxi,

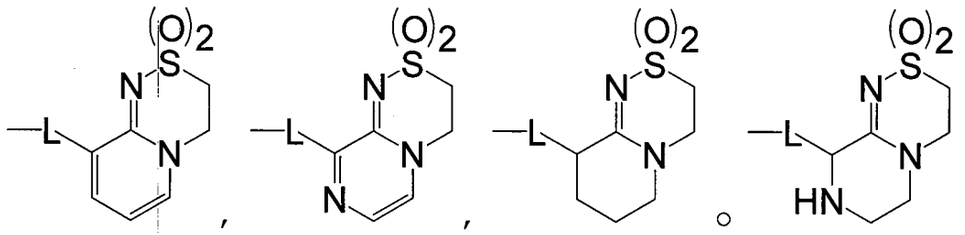
L es un enlace, -O-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C_{1-6})-, -S-, -SO-, -SO_2-, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6},

o una de sus sales;

[12] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [4], [6] - [8] y [10] - [11], en donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 2) seleccionados de un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6},

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, benceno, naftaleno, piridina o tiofeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) hidroxi;

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6};

(4) cicloalquilo C_{3-7};

(5) fenil-carbonilo;

(6) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo (con preferencia 1 - 2);

(7) fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) o alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(8) pirrolidina;

(9) dihidrobenzofurano;

(10) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);

(11) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

(12) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(13) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(14) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y alcoxi C_{1-6};

(15) piridiloxi sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) o alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3) sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);

(16) tetrahidrofuranoiloxi;

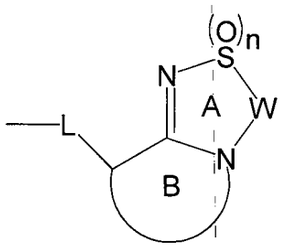
(17) tetrahidropiraniloxi; y

(18) dihidrobenzofuraniloxi, y

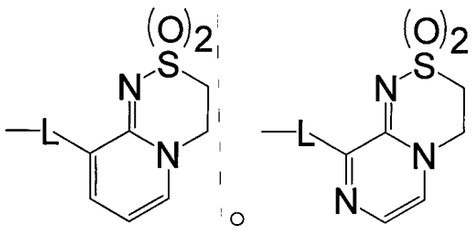
L es un enlace, -O-, $-O-CH_2-$, -CO-NH-, alquileno C_{1-6} o alquinileno C_{2-6},

o una de sus sales;

[13] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [2] - [12], en donde la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



,

el anillo B está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 2),

el anillo D es benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) hidroxi;

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(4) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia 1 - 2) o fenilo (con preferencia 1 - 2);

(5) fenil-carbonilo;

(6) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo (con preferencia 1 - 2);

(7) fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) o alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(8) pirrolidina;
(9) dihidrobenzofurano;
(10) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
(11) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
(12) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);
(13) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);
(14) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y alcoxi C_{1-6};
(15) piridiloxi sustituido (con preferencia 1 - 3) con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
(16) tetrahidrofuranoiloxi;
(17) tetrahidropiraniloxi; y
(18) dihidrobenzofuraniloxi, y

L es un enlace,

o una de sus sales;

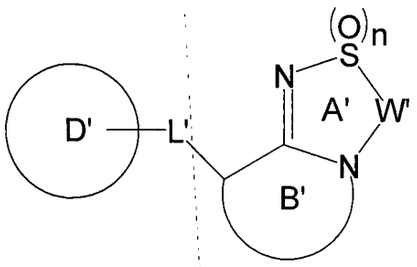
[14] 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales;

[15] 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales;

[16] 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales;

[17] 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales;

[18] un medicamento que contiene un compuesto representado por la fórmula (I'):



(I')

en donde

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

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

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

W' es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido o alquenilo C_{2-3} opcionalmente sustituido,

L' es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8, y

n es 0, 1 ó 2

o una de sus sales;

[19] el medicamento de [18], que es un potenciador del receptor de AMPA;

[20] el medicamento de [18], que es un agente preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención;

[21] un método para la prevención o el tratamiento de depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales de [18] a un mamífero;

[22] uso de un compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales de [18] para la producción de un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención;

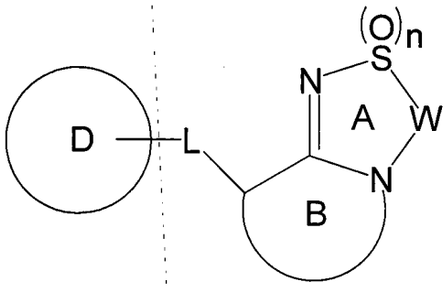
[23] uso de un compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales de [18] para la prevención o el tratamiento de depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención.

[0009]

La presente invención también proporciona las siguientes formas de realización, y similares.

[1A]

Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde

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

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

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

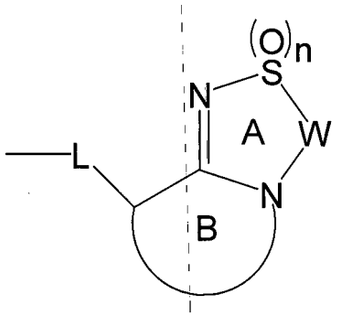
W es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido o alquenileno C_{2-3} opcionalmente sustituido,

L es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8, y

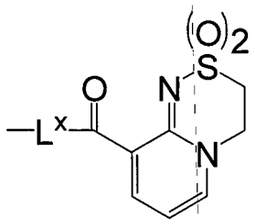
n es 0, 1 ó 2,

siempre que, cuando

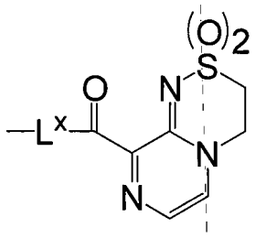
una fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



o



en donde L^x es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 7, uno o ambos anillos A y anillos B tengan sustituyentes,
excluyendo los siguientes compuestos;

2,2,2-tricloro-N-(7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]tiadiazol-3-iliden)acetamida, y

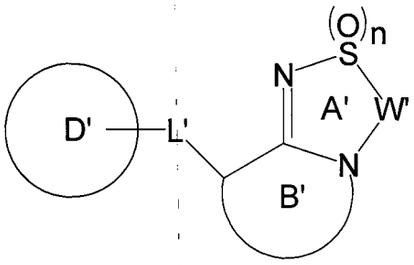
ácido {4-(acetilamino)-8-[(3-{2-[4-(acetilamino)-2,2-dióxido-7-(sulfonatometil)-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-il]etenil}-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-il)metiliden]-2,2-dióxido-8H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-7-il}metansulfónico,

o una de sus sales;

[2A] un profármaco del compuesto de [1A] o una de sus sales;

[3A] un medicamento que contiene el compuesto de [1A] o una de sus sales o uno de sus profármacos;

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



(I')

en donde

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

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

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

W' es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido o alquenileno C_{2-3} opcionalmente sustituido,

L' es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8, y

n es 0, 1 ó 2,

o una de sus sales o uno de sus profármacos;

[5A] el potenciador del receptor de AMPA de [4A], que es un fármaco preventivo o terapéutico para depresión,

esquizofrenia o trastorno de hiperactividad de déficit de atención;

[6A] un método para la prevención o el tratamiento de depresión, esquizofrenia o trastorno de hiperactividad de déficit de atención, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales de [4A] o uno de sus profármacos a un mamífero;

[7A] uso del compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales de [4A] o uno de sus profármacos para la producción de un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia o trastorno de hiperactividad de déficit de atención;

[8A] uso del compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales de [4A] o uno de sus profármacos para la prevención o el tratamiento de depresión, esquizofrenia o trastorno de hiperactividad de déficit de atención;

[9A] un medicamento que contiene el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] - [17] o una de sus sales;

[10A] el medicamento de [9A], que es un potenciador del receptor de AMPA;

[11A] el medicamento de [9A], que es un agente preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención;

[12A] un método de potenciación del receptor de AMPA, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] - [17] o una de sus sales a un mamífero;

[13A] un método para la prevención o el tratamiento de

depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] - [17] o una de sus sales a un mamífero;

[13B] un método para la prevención o el tratamiento de depresión, que comprende la administración de una cantidad efectiva de

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

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

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

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales, a un mamífero;

[13C] un método para la prevención o el tratamiento de esquizofrenia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de

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

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

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

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales, a un mamífero;

[13C'] un método para la prevención o el tratamiento de un síntoma positivo de esquizofrenia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de

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

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

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

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales, a un mamífero;

[13C"] un método para la prevención o el tratamiento de un síntoma negativo de esquizofrenia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de

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

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

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

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales, a un mamífero;

[13C"'] un método para la prevención o el tratamiento de alteración cognitiva en esquizofrenia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de

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

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

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

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

de sus sales, a un mamífero;

[13D] un método para la prevención o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de

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

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

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

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales, a un mamífero;

[13E] un método para la prevención o el tratamiento de trastorno de hiperactividad de déficit de atención, que comprende la administración de una cantidad efectiva de

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

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

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

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales, a un mamífero;

[14A] uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] - [17] o una de sus sales para la producción de un potenciador del receptor de AMPA;

[15A] uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] - [17] o una de sus sales para la producción de un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de

hiperactividad de déficit de atención;

[16A] el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] - [17] o una de sus sales para usar en la potenciación del receptor de AMPA;

[17A] uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] - [17] o una de sus sales para la prevención o el tratamiento de depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención.

Efecto de la invención

[0010]

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un compuesto útil que tiene una acción potenciadora del receptor de AMPA y útil como un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención (ADHD), y similares.

[0011]

(Descripción detallada de la invención)

La presente invención se explica en detalle a continuación.

[0012]

En la presente memoria descriptiva, los átomos de hidrógeno en las fórmulas estructurales químicas se abrevian a veces de acuerdo con el uso convencional en el campo químico.

[0013]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que

se especifique otra cosa, "opcionalmente halogenado" y "halógeno" significa que opcionalmente tiene uno o varios (por ejemplo, 1 a 3) átomos de halógeno como sustituyentes.

[0014]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado no aromático" incluyen un anillo hidrocarbonado no aromático que tiene una cantidad de carbonos de 3 a 8 tales como cicloalcano C_{3-8}, cicloalqueno C_{5-8}, cicloalcadieno C_{5-8}, hidrocarburo cíclico en puente que tiene una cantidad de carbonos de 5 a 8, y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "cicloalcano C_{3-8}" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "cicloalqueno C_{5-8}" incluyen ciclopenteno, ciclohexeno, cicloheptено y cicloocteno.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "cicloalcadieno C_{5-8}" incluyen ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno y ciclooctadieno.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "hidrocarburo cíclico en puente que tiene una cantidad de carbonos de 5 a 8" incluyen biciclo[2,1,0]pentano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[3,2,1]octano, biciclo[2,2,1]hept-2-eno y triciclo[2,2,1,0]heptano.

[0015]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado aromático" incluyen un anillo hidrocarbonado aromático que tiene una cantidad de carbonos de 6 a 14. Sus ejemplos específicos incluyen un anillo benceno, un anillo naftaleno, un anillo antraceno y un anillo fenantreno.

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

[0016]

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

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

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

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "heterociclo no aromático monocíclico" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros tales como un anillo oxirano, un anillo azetidina, un anillo oxetano, un anillo tietano, un anillo pirrolidina, un anillo

dihidrofurano, un anillo tetrahidrofurano, un anillo tetrahidrotiofeno, un anillo imidazolidina, un anillo oxazolidina, un anillo isooxazolina, un anillo piperidina, un anillo dihidropirano, un anillo tetrahidropirano, un anillo tetrahidrotiopirano, un anillo morfolina, un anillo tiomorfolina, un anillo piperazina, un anillo dihidrooxazina, un anillo tetrahidrooxazina, un anillo dihidropirimidina, un anillo tetrahidropirimidina, un anillo azepan, un anillo oxepan, un anillo tiepan, un anillo oxazepan, un anillo tiazepan, un anillo azocano, un anillo oxocano, un anillo tiocano, un anillo oxazocano, un anillo tiazocano, y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "heterociclo no aromático condensado" incluyen un heterociclo no aromático monocíclico condensado con 1 ó 2 anillos seleccionados de un anillo hidrocarbonado no aromático que tiene una cantidad de carbonos de 3 a 8, un anillo benceno, un heterociclo no aromático monocíclico y un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros. Sus ejemplos específicos incluyen un bicíclico heterociclo no aromático condensado tales como dihidroindol, dihidroisoindol, dihidrobenzofurano, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzodioxepina, tetrahidrobenzofurano, cromeno, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidrobenzoazepina, y similares.

[0017]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "heterociclo

aromático" incluyen monocíclico heterociclo aromático y heterociclo aromático condensado.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "monocíclico heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros tales como un anillo furano, un anillo tiofeno, un anillo pirrol, un anillo oxazol, un anillo isoxazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo 1,2,3-oxadiazol, un anillo 1,2,4-oxadiazol, un anillo 1,3,4-oxadiazol, un anillo furazano, un anillo 1,2,3-tiadiazol, un anillo 1,2,4-tiadiazol, un anillo 1,3,4-tiadiazol, un anillo 1,2,3-triazol, un anillo 1,2,4-triazol, un anillo tetrazol, un anillo piridina, un anillo piridazina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo triazina, y similares.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "heterociclo aromático condensado" incluyen un heterociclo aromático monocíclico condenado con 1 ó 2 anillos seleccionados de un anillo benceno y un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros. Sus ejemplos específicos incluyen un heterociclo aromático condensado bicíclico tales como quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, indol, indolizina, indazol, pirrolopirazina (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazina, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazina, pirrolo[1,2-a]pirazina), pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina), imidazopiridina (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 2H-imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,2-a]piridina,

imidazo[1,5-a]piridina), triazolopiridina (por ejemplo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina), imidazopirazina (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazina, imidazo[1,2-a]pirazina, imidazo[1,5-a]pirazina), triazolopirazina (por ejemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina), pirazolopiridina (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridina), pirazolotiofeno (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofeno), pirazolotriazina (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina), y similares.

[0018]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquilo" incluyen un (grupo) alquilo C_{1-6}.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquilo C_{1-6}" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, e "(grupo) alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" implica un (grupo) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y sus ejemplos específicos incluyen trifluorometilo.

[0019]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquenilo" incluyen un (grupo) alquenilo C_{2-6}.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquenilo C_{2-6}" incluyen vinilo, 1-propen-1-ilo, 2-

propen-1-ilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo y 5-hexen-1-ilo.

[0020]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquinilo" incluyen un grupo alquinilo C_{2-6}. Ejemplos del "(grupo) alquinilo C_{2-6}" incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo y 5-hexin-1-ilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-alquinilo C_{2-6}" incluyen ciclopropiletinilo.

[0021]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado cíclico no aromático" incluyen un (grupo) cicloalquilo C_{3-7}, un (grupo) cicloalquenilo C_{3-7} y un (grupo) cicloalcadienilo C_{4-10}, cada uno de los cuales puede estar condensado con uno o varios (con preferencia 1 ó 2) anillos hidrocarbonados.

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

[0022]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquilo C_{3-7}" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0023]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquenilo C_{3-7}" incluyen ciclopropenilo,

ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

[0024]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalcadienilo C_{4-10}" incluyen ciclobutadienilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, ciclooctadienilo, ciclononadienilo y ciclodecadienilo.

[0025]

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

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado cíclico aromático" incluyen (grupo) arilo C_{6-14}, y similares. Sus ejemplos específicos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo y 2-antrilo.

[0026]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aralquilo C_{7-16}" incluyen bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 2-bifenililmetilo, 3-bifenililmetilo y 4-bifenililmetilo.

[0027]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-alquenilo C_{2-6}" incluyen estirilo.

[0028]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquileno C_{1-7}" (es decir, grupo alcan C_{1-6}-diílo) incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, 2-butenileno, 2-metiltetrametileno, pentametileno y hexametileno.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquileno C_{2-7}" incluyen un (grupo) alquileno que tiene una cantidad de carbonos de 2 a 7 del "(grupo) alquileno C_{1-7}" antes mencionado. Los ejemplos del "(grupo) alquileno C_{1-3}" incluyen un (grupo) alquileno que tiene una cantidad de carbonos de 1 a 3 del "(grupo alquileno C_{1-7} antes mencionado".

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquenileno C_{2-6}" incluyen $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH=C(C_2H_5)-$.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquenileno C_{2-3}" incluyen un (grupo) alquenileno que tiene una cantidad de carbonos de 2 a 3 del "(grupo) alquenileno C_{2-6} antes mencionado".

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "alquinileno C_{2-6} (grupo)" incluyen $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_3)-$ y $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$.

[0029]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, el "grupo heterocíclico" (y

el resto heterociclo en los sustituyentes) es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo heterocíclico aromático (es decir, grupo heteroarilo).

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, el "grupo heterocíclico" puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico.

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

[0030]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, el "grupo heterocíclico no aromático" puede estar saturado o insaturado.

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

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, que puede estar condensado con un anillo de 5 ó 6 miembros.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo

de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno" incluyen tetrahidrofurilo, oxazolidinilo, imidazolinilo (por ejemplo, 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo), aziridinilo (por ejemplo, 1-aziridinilo, 2-aziridinilo), azetidinilo (por ejemplo, 1-azetidinilo, 2-azetidinilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo), azepanilo (por ejemplo, 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), azocanilo (por ejemplo, 1-azocanilo, 2-azocanilo, 3-azocanilo, 4-azocanilo), piperazinilo (por ejemplo, 1,4-piperazin-1-ilo, 1,4-piperazin-2-ilo), diazepinilo (por ejemplo, 1,4-diazepin-1-ilo, 1,4-diazepin-2-ilo, 1,4-diazepin-5-ilo, 1,4-diazepin-6-ilo), diazocanilo (por ejemplo, 1,4-diazocan-1-ilo, 1,4-diazocan-2-ilo, 1,4-diazocan-5-ilo, 1,4-diazocan-6-ilo, 1,5-diazocan-1-ilo, 1,5-diazocan-2-ilo, 1,5-diazocan-3-ilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahidropiran-4-ilo), morfolinilo (por ejemplo, 4-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, 4-tiomorfolinilo), 2-oxazolidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dihidroquinolilo y 2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-1-ilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "anillo de 5 ó 6 miembros" incluyen un anillo hidrocarbonado que tiene una cantidad de carbonos de 5 ó 6 (por ejemplo, ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, benceno) y un heterociclo de 5 ó 6 miembros.

En la presente memoria descriptiva, a menos que

se especifique otra cosa, los ejemplos del "heterociclo de 5 ó 6 miembros" incluyen el "heterociclo" antes mencionado que es un anillo de 5 ó 6 miembros.

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

[0031]

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

[0032]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros" incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, tales como pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxazolilo (por ejemplo,

2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), tetrazolilo, piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo) y pirazinilo, y similares.

[0033]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "grupo heterocíclico condensado aromático de 5 a 10 miembros" incluyen un grupo heterocíclico condensado aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno tales como isoindolilo (por ejemplo, 1-isoindolilo, 2-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 6-isoindolilo, 7-isoindolilo), indolilo (por ejemplo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), benzo[b]furanilo (por ejemplo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), benzo[c]furanilo (por ejemplo, 1-benzo[c]furanilo, 4-benzo[c]furanilo, 5-benzo[c]furanilo), benzo[b]tienilo, (por ejemplo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo,

5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo, 7-benzo[b]tienilo), benzo[c]tienilo (por ejemplo, 1-benzo[c]tienilo, 4-benzo[c]tienilo, 5-benzo[c]tienilo), indazolilo (por ejemplo, 1-indazolilo, 2-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo), 1,2-benzoisoxazolilo (por ejemplo, 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, 1,2-benzoisoxazol-4-ilo, 1,2-benzoisoxazol-5-ilo, 1,2-benzoisoxazol-6-ilo, 1,2-benzoisoxazol-7-ilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo, 7-benzoxazolilo), 1,2-benzoisotiazolilo (por ejemplo, 1,2-benzoisotiazol-3-ilo, 1,2-benzoisotiazol-4-ilo, 1,2-benzoisotiazol-5-ilo, 1,2-benzoisotiazol-6-ilo, 1,2-benzoisotiazol-7-ilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo), cinolinilo (por ejemplo, 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo, 8-cinolinilo), ttalazinilo (por ejemplo, 1-ttalazinilo, 4-ttalazinilo, 5-ttalazinilo, 6-ttalazinilo, 7-ttalazinilo, 8-ttalazinilo), quinazolinilo (por ejemplo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo), quinoxalinilo (por ejemplo, 2-quinoxalinilo, 3-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 7-quinoxalinilo, 8-quinoxalinilo), pirazolo[1,5-

a]piridilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-7-ilo), imidazo[1,2-a]piridilo (por ejemplo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-8-ilo), y similares.

[0034]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alcoxi" incluyen (grupo) alcoxi C_{1-6}.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C_{1-6}" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

[0035]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-oxi" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

[0036]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-oxi" incluyen feniloxi, 1-naftiloxi y 2-naftiloxi.

[0037]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aralquil C_{7-16}-oxi" incluyen benciloxi y fenetiloxi.

[0038]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil-carboniloxi" incluyen un (grupo) alquil C_{1-6}-carboniloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil C_{1-6}-carboniloxi" incluyen acetoxi y propioniloxi.

[0039]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alcoxi-carboniloxi" incluyen un (grupo) alcoxi C_{1-6}-carboniloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C_{1-6}-carboniloxi" incluyen metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi y butoxicarboniloxi.

[0040]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono-alquil-carbamoiloxi" incluyen un (grupo) mono-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi" incluyen metilcarbamoiloxi y etilcarbamoiloxi.

[0041]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) di-alquil-carbamoiloxi" incluyen un (grupo) di-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) di-alquil C_{1-6}-carbamoiloxi" incluyen dimetilcarbamoiloxi y dietilcarbamoiloxi.

[0042]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-carboniloxi" incluyen benzoiloxi y naftilcarboniloxi.

[0043]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono- o di-aril C_{6-14}-carbamoiloxi" incluyen fenilcarbamoiloxi y naftilcarbamoiloxi.

[0044]

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

[0045]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del resto de heterociclo aromático del "(grupo) heterociclil-oxi aromático" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico aromático" como un ejemplo del "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente como el "(grupo) heterociclil-oxi aromático" se pueden

mencionar, por ejemplo, un heterociclil-oxi aromático de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

[0046]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "grupo alquil C_{1-6}-sulfoniloxi" incluyen metilsulfoniloxi y etilsulfoniloxi.

[0047]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "grupo halógeno alquil C_{1-6}-sulfoniloxi" incluyen halogenmetilsulfoniloxi y halogenetilsulfoniloxi.

[0048]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfanilo" incluyen un (grupo) alquil C_{1-6}-sulfanilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil C_{1-6}-sulfanilo" incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo y ter-butilsulfanilo.

[0049]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-sulfanilo" incluyen ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo, ciclopentilsulfanilo y ciclohexilsulfanilo.

[0050]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-sulfanilo" incluyen fenilsulfanilo, 1-naftilsulfanilo y 2-naftilsulfanilo.

[0051]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aralquil C_{7-16}-sulfanilo" incluyen bencilsulfanilo y tenetilsulfanilo.

[0052]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterociclil-sulfanilo" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente como el "(grupo) heterociclil-sulfanilo" se pueden mencionar, por ejemplo, un (grupo) heterociclil-sulfanilo de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

[0053]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil-carbonilo" incluyen alquil C_{1-6}-carbonilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil C_{1-6}-carbonilo" incluyen acetilo, propionilo y pivaloilo.

[0054]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-carbonilo" incluyen

ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.

[0055]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-carbonilo" incluyen benzoílo, 1-naftoílo y 2-naftoílo.

[0056]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aralquil C_{7-16}-carbonilo" incluyen fenilacetilo y 3-fenilpropionilo.

[0057]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterociclil-carbonilo" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente, se pueden mencionar un (grupo) heterociclil-carbonilo de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno y más específicamente, se pueden mencionar, por ejemplo, picolinoílo, nicotinoílo, isonicotinoílo, 2-fenoílo, 3-fenoílo, 2-furoílo, 3-furoílo, 1-morfolinilcarbonilo, 4-tiomorfolinilcarbonilo, aziridin-1-ilcarbonilo, aziridin-2-ilcarbonilo, azetidin-1-ilcarbonilo, azetidin-2-ilcarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, pirrolidin-2-ilcarbonilo, pirrolidin-3-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, piperidin-2-ilcarbonilo, piperidin-3-ilcarbonilo, azepan-1-ilcarbonilo, azepan-2-ilcarbonilo, azepan-3-ilcarbonilo, azepan-4-ilcarbonilo, azocan-1-ilcarbonilo,

azocan-2-ilcarbonilo, azocan-3-ilcarbonilo, azocan-4-ilcarbonilo, 1,4-piperazin-1-ilcarbonilo, 1,4-piperazin-2-ilcarbonilo, 1,4-diazepan-1-ilcarbonilo, 1,4-diazepan-2-ilcarbonilo, 1,4-diazepan-5-ilcarbonilo, 1,4-diazepan-6-ilcarbonilo, 1,4-diazocan-1-ilcarbonilo, 1,4-diazocan-2-ilcarbonilo, 1,4-diazocan-5-ilcarbonilo, 1,4-diazocan-6-ilcarbonilo, 1,5-diazocan-1-ilcarbonilo, 1,5-diazocan-2-ilcarbonilo y 1,5-diazocan-3-ilcarbonilo.

[0058]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) carboxi opcionalmente esterificado" incluyen carboxi, alcoxi-carbonilo opcionalmente sustituido, aril C_{6-14} oxi-carbonilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-16}-oxi-carbonilo opcionalmente sustituido, sililoxi-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, TMS-O-CO-, TES-O-CO-, TBS-O-CO-, TIPS-O-CO-, TBDPS-O-CO-), y similares.

[0059]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alcoxi-carbonilo" incluyen un "(grupo) alcoxi C_{1-6}-carbonilo".

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C_{1-6}-carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo.

[0060]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-oxi-carbonilo" incluyen fenoxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que

se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo" incluyen benciloxicarbonilo y fenetiloxicarbonilo.

[0061]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilo" incluyen un (grupo) alquil C_{1-6}-sulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil C_{1-6}-sulfonilo" incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

[0062]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-sulfonilo" incluyen ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo y ciclohexilsulfonilo.

[0063]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-sulfonilo" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

[0064]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterociclil-sulfonilo" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente como el "(grupo) heterociclil-sulfonilo" se pueden mencionar, por ejemplo, un (grupo) heterociclil-sulfonilo de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados

de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

[0065]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfinilo" incluyen un (grupo) alquil C_{1-6}-sulfinilo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil C_{1-6}-sulfinilo" incluyen metilsulfinilo y etilsulfinilo.

[0066]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-sulfinilo" incluyen ciclopropilsulfinilo, ciclobutilsulfinilo, ciclopentilsulfinilo y ciclohexilsulfinilo.

[0067]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-sulfinilo" incluyen fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo y 2-naftilsulfinilo.

[0068]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del resto de heterociclo del "(grupo) heterociclil-sulfinilo" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado. Específicamente como el "(grupo) heterociclil-sulfinilo" se pueden mencionar, por ejemplo, un (grupo) heterociclil-sulfinilo de 3 a 14 miembros que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo

de oxígeno.

[0069]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil-carbamoílo" incluyen (grupo) mono- o dialquil C_{1-6}-carbamoílo.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono- o dialquil C_{1-6}-carbamoílo" incluyen metilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, etilcarbamoílo y propilcarbamoílo.

[0070]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono- o di-alquilamino" incluyen un (grupo) mono- o dialquil C_{1-6}-amino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono- o dialquil C_{1-6}-amino" incluyen metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino.

[0071]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil-carbonilamino" incluyen (grupo) alquil C_{1-6}-carbonilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil C_{1-6}-carbonilamino" incluyen acetilamino, propionilamino y pivaloilamino.

[0072]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo)

heterociclo" del "(grupo) heterociclil-amino" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado y los ejemplos del "(grupo) heterociclil-amino" incluyen 2-piridil-amino.

[0073]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "heterociclil-carbonilo" del "(grupo) heterociclil-carbonilamino" incluyen aquellos similares al "heterociclil-carbonilo" antes mencionado y los ejemplos del "(grupo) heterociclil-carbonilamino" incluyen piridil-carbonilamino.

[0074]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) heterociclo" del "(grupo) heterociclil-oxicarbonilamino" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado y los ejemplos del "(grupo) heterociclil-oxicarbonilamino" incluyen 2-piridil-oxicarbonilamino.

[0075]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) heterociclo" del "(grupo) heterociclil-sulfonilamino" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado y los ejemplos del "(grupo) heterociclil-sulfonilamino" incluyen 2-piridil-sulfonilamino.

[0076]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alcoxi-carbonilamino" incluyen un (grupo) alcoxi C_{1-6}-

carbonilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alcoxi C_{1-6}-carbonilamino" incluyen metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino y butoxicarbonilamino.

[0077]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquilsulfonilamino" incluyen un (grupo) alquil C_{1-6}-sulfonilamino.

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) alquil C_{1-6}-sulfonilamino" incluyen metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.

[0078]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono- o dicicloalquil C_{3-7}-amino" incluyen ciclopropilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino.

[0079]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-carbonilamino" incluyen ciclopropilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino y ciclohexilcarbonilamino.

[0080]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-oxi-carbonilamino" incluyen ciclopropoxicarbonilamino, ciclopentiloxicarbonilamino y ciclohexiloxicarbonilamino.

[0081]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) cicloalquil C_{3-7}-sulfonilamino" incluyen ciclopropilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino y ciclohexilsulfonilamino.

[0082]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono- o di-aril C_{6-14}-amino" incluyen fenilamino y difenilamino.

[0083]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino" incluyen bencilamino.

[0084]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-carbonilamino" incluyen benzoilamino y naftoilamino.

[0085]

En la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los ejemplos del "(grupo) aril C_{6-14}-sulfonilamino" incluyen fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino y 1-naftilsulfonilamino.

[0086]

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

[Grupo sustituyente A]

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

[0087]

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo nitro,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo carboxi opcionalmente esterificado,

(5) un grupo alquilo opcionalmente sustituido,

(6) un grupo alquenilo opcionalmente sustituido,

(7) un grupo alquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo cicloalquil C_{3-7}-alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido),

(8) un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido,

(9) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido,

(10) un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido,

(11) un grupo aril C_{6-14}-alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido,

(12) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

[0088]

(13) un grupo hidroxi,

(14) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido,

(15) un grupo cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido,

(16) un grupo aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido,

(17) un grupo aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido,

(18) un grupo alquil-carboniloxi opcionalmente sustituido,

(19) un grupo alcoxi-carboniloxi opcionalmente sustituido,

(20) un grupo mono-alquil-carbamoiloxi opcionalmente sustituido,

(21) un grupo di-alquil-carbamoiloxi opcionalmente sustituido,

(22) un grupo aril C_{6-14}-carboniloxi opcionalmente sustituido,

(23) un grupo mono- o di-aril C_{6-14}-carbamoiloxi opcionalmente sustituido,

(24) un grupo heterociclil-oxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, grupo heterociclil-oxi aromático opcionalmente sustituido),

(25) un grupo alquil C_{1-6}-sulfoniloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, grupo halogenalquil C_{1-6}-sulfoniloxi opcionalmente sustituido),

[0089]

(26) un grupo sulfanilo (mercapto),

(27) un grupo alquilsulfanilo opcionalmente sustituido,

(28) un grupo cicloalquil C_{3-7}-sulfanilo opcionalmente sustituido,

(29) un grupo aril C_{6-14}-sulfanilo opcionalmente sustituido,

(30) un grupo aralquil C_{7-16}-sulfanilo opcionalmente sustituido,

(31) un grupo heterociclil-sulfanilo opcionalmente sustituido,

[0090]

(32) un grupo formilo,

(33) un grupo alquil-carbonilo opcionalmente sustituido,

(34) un grupo cicloalquil C_{3-7}-carbonilo opcionalmente sustituido,

(35) un grupo aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido,

(36) un grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo opcionalmente sustituido,

(37) un grupo heterociclil-carbonilo opcionalmente sustituido,

[0091]

(38) un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido,

(39) un grupo cicloalquil C_{3-7}-sulfonilo opcionalmente sustituido,

(40) un grupo aril C_{6-14}-sulfonilo opcionalmente sustituido,

(41) un grupo heterociclil-sulfonilo opcionalmente sustituido,

(42) un grupo alquilsulfinilo opcionalmente sustituido,

(43) un grupo cicloalquil C_{3-7}-sulfinilo opcionalmente sustituido,

(44) un grupo aril C_{6-14}-sulfinilo opcionalmente sustituido,

(45) un grupo heterociclil-sulfinilo opcionalmente sustituido,

(46) un grupo sulfo,

[0092]

(47) un grupo sulfamoílo,

(48) un grupo sulfinamoílo,

(49) un grupo sulfenamoílo,

(50) un grupo tiocarbamoílo,

(51) un grupo carbamoílo opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alquil-carbamoílo opcionalmente sustituido, y similares],

[0093]

(52) un grupo amino opcionalmente sustituido

[por ejemplo,

un amino,

un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido,

un grupo mono- o dicicloalquil C_{3-7}-amino opcionalmente sustituido,

un grupo mono- o diaril C_{6-14}-amino opcionalmente sustituido,
un grupo mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino opcionalmente sustituido,
un grupo heterociclil-amino opcionalmente sustituido,
un grupo aril C_{6-14}-carbonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo formilamino,
un grupo alquil-carbonilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo, grupo mono-(alquil C_{1-6}-carbonil)-amino),
un grupo cicloalquil C_{3-7}-carbonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo heterociclil-carbonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo alcoxi-carbonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo cicloalquil C_{3-7}-oxi-carbonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo heterociclil-oxicarbonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo carbamoilamino opcionalmente sustituido,
un grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo cicloalquil C_{3-7}-sulfonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo heterociclil-sulfonilamino opcionalmente sustituido,
un grupo aril C_{6-14}-sulfonilamino opcionalmente sustituido]

[0094]

En el grupo sustituyente A, los ejemplos de cada sustituyente de
"grupo alcoxi-carbonilo opcionalmente sustituido",
"grupo alquilo opcionalmente sustituido",

"grupo alquenilo opcionalmente sustituido",
"grupo alquinilo opcionalmente sustituido",
"grupo alcoxi opcionalmente sustituido",
"grupo alquil-carboniloxi opcionalmente sustituido",
"grupo alcoxi-carboniloxi opcionalmente sustituido",
"grupo mono-alquil-carbamoiloxi opcionalmente sustituido",
"grupo di-alquil-carbamoiloxi opcionalmente sustituido",
"grupo alquilsulfanilo opcionalmente sustituido",
"grupo alquil-carbonilo opcionalmente sustituido",
"grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido",
"grupo alquilsulfinilo opcionalmente sustituido",
"grupo alquil-carbamoílo opcionalmente sustituido",
"grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido",
"grupo alquil-carbonilamino opcionalmente sustituido",
"grupo mono-(alquil C_{1-6}-carbonil)-amino opcionalmente sustituido",
"grupo alcoxi-carbonilamino opcionalmente sustituido" y
"grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido"
incluyen sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B. La cantidad de los sustituyentes es de 1 a la cantidad máxima sustituible, con mayor preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.
[0095]

En el grupo sustituyente A, los ejemplos de cada sustituyente de
"grupo aril C_{6-14}-oxi-carbonilo opcionalmente sustituido",
"grupo aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalquil C_{3-7}-alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido",

"grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido",
"grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido",
"grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido",
"grupo aril C_{6-14}-alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido",
"grupo heterocíclico opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido",
"grupo aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido",
"grupo aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido",
"grupo aril C_{6-14}-carboniloxi opcionalmente sustituido",
"grupo mono- o di-aril C_{6-14}-carbamoiloxi opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-oxi opcionalmente sustituido",
"grupo opcionalmente sustituido heterociclil-oxi aromático opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalquil C_{3-7}-sulfanilo opcionalmente sustituido",
"grupo aril C_{6-14}-sulfanilo opcionalmente sustituido",
"grupo aralquil C_{7-16}-sulfanilo opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-sulfanilo opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalquil C_{3-7}-carbonilo opcionalmente sustituido",
"grupo aril C_{6-14}-carbonilo opcionalmente sustituido",
"grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-carbonilo opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalquil C_{3-7}-sulfonilo opcionalmente sustituido",
"grupo aril C_{6-14}-sulfonilo opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-sulfonilo opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalquil C_{3-7}-sulfinilo opcionalmente

sustituido",
"grupo aril C_{6-14}-sulfinilo opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-sulfinilo opcionalmente sustituido",
"grupo carbamoílo opcionalmente sustituido",
"grupo amino opcionalmente sustituido",
"grupo mono- o di-cicloalquil C_{3-8}-amino opcionalmente sustituido",
"grupo mono- o diaril C_{6-14}-amino opcionalmente sustituido",
"grupo mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-amino opcionalmente sustituido",
"grupo aril C_{6-14}-carbonilamino opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalquil C_{3-8}-carbonilamino opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-carbonilamino opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalcoxi C_{3-8}-carbonilamino opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-oxicarbonilamino opcionalmente sustituido",
"grupo carbamoilamino opcionalmente sustituido",
"grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido",
"grupo cicloalquil C_{3-8}-sulfonilamino opcionalmente sustituido",
"grupo heterociclil-sulfonilamino opcionalmente sustituido" y
"grupo aril C_{6-14}-sulfonilamino opcionalmente sustituido" incluyen sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B y el siguiente grupo sustituyente B'. La cantidad de los sustituyentes es de

1 a la cantidad máxima sustituible, con mayor preferencia, de 1 a 3, con mayor preferencia, de 1.

[0096]

[Grupo sustituyente B]

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

[0097]

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo hidroxi,

(c) un grupo nitro,

(d) un grupo ciano,

[0098]

(e) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, ciano, amino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, y similares],

[0099]

(f) un grupo aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 a 5)

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, ciano, amino, opcionalmente halogenado alquilo C_{1-6}, mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, y similares],

[0100]

(g) un grupo aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, ciano, amino, opcionalmente halogenado alquilo C_{1-6}, mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, y similares],

[0101]

(h) un grupo mono- o di-heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un

átomo de azufre y un átomo de oxígeno [por ejemplo, un grupo mono- o di-heterocíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, furilo, piridilo, tienilo, pirrolidino, 1-piperidinilo, 4-piperidilo, piperazinilo, 1-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo, azonan-1-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-ilo), que está opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, ciano, amino, opcionalmente halogenado alquilo C_{1-6}, mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, y similares],

[0102]

(i) un grupo amino opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-14}, aralquilo C_{7-16}, un grupo heterocíclico y heterociclil-alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido (los ejemplos del sustituyente del "alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-14}, aralquilo C_{7-16}, un grupo heterocíclico y heterociclil-alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido" incluyen un átomo de halógeno,

hidroxi, ciano, amino, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (que no es sustituyente de alquilo y alquenilo), mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-oxi-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, cicloalquil C_{3-7}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-sulfinilo, cicloalquil C_{3-7}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, cicloalquil C_{3-7}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, y similares. La cantidad de los sustituyentes es de uno o varios (por ejemplo, 1 a 5). Los ejemplos del "heterociclil-" del "grupo heterocíclico" y "heterociclil-alquilo" incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico" antes mencionado.)],

[0103]

(j) un cicloalquilo C_{3-7},

[0104]

(k) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, amino, mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-

sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, trimetilsililo (TMS), y similares],

[0105]

(l) un grupo formilo,

(m) un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, acetilo, etc.),

(n) un grupo cicloalquil C_{3-7}-carbonilo,

(o) un grupo aril C_{6-14}-carbonilo,

(p) un grupo aralquil C_{7-16}-carbonilo,

(q) un grupo alcoxi C_{1-6}-carbonilo,

(r) un grupo aril C_{6-14}-oxi-carbonilo,

(s) un grupo aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo,

[0106]

(t) un grupo alquil C_{1-6}-sulfanilo,

(u) un grupo alquil C_{1-6}-sulfinilo,

(v) un grupo alquil C_{1-6}-sulfonilo,

[0107]

(w) un grupo carbamoílo,

(x) un grupo tiocarbamoílo,

(i) un grupo mono-alquil C_{1-6}-carbamoílo (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, y similares),

(z) un grupo di-alquil C_{1-6}-carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo, y similares),

(aa) un grupo mono- o di-aril C_{6-14}-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo, 1-naftilcarbamoílo, 2-naftilcarbamoílo, y similares) y

(bb) un mono- o di-heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno-

grupo carbamoílo (por ejemplo, 2-piridilcarbamoílo, 3-piridilcarbamoílo, 4-piridilcarbamoílo, 2-tienilcarbamoílo, 3-tienilcarbamoílo, y similares).

[0108]

[Grupo sustituyente B']

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

[0109]

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, ciano, amino, mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, y similares],

[0110]

(b) un grupo alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, ciano, amino, mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-

carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, y similares] y

[0111]

(c) un grupo alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido [por ejemplo, un grupo alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 a 5) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, hidroxi, ciano, amino, mono- o di-alquil C_{1-6}-amino, mono- o di-aril C_{6-14}-amino, mono- o di-aralquil C_{7-16}-amino, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-6}, formilo, alquil C_{1-6}-carbonilo, cicloalquil C_{3-7}-carbonilo, aril C_{6-14}-carbonilo, aralquil C_{7-16}-carbonilo, alcoxi C_{1-6}-carbonilo, aril C_{6-14}-oxi-carbonilo, aralquil C_{7-16}-oxi-carbonilo, alquil C_{1-6}-sulfanilo, alquil C_{1-6}-sulfinilo, alquil C_{1-6}-sulfonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, mono- o di-alquil C_{1-6}-carbamoílo y mono- o diaril C_{6-14}-carbamoílo, y similares].

[0112]

[Grupo sustituyente C]

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

(1) un grupo oxo,

(2) un grupo imino,

(3) un grupo imino opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14}

opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido y un grupo heterociclil-oxi opcionalmente sustituido,

(4) un grupo metilideno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

(5) un grupo cicloalquilideno C_{3-7} y

(6) un grupo alquileno C_{2-7} opcionalmente sustituido con uno o varios (por ejemplo, 1 - 3) sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (cuando el grupo alquileno C_{2-7} es un grupo divalente en un átomo de carbono, en otras palabras, cuando el grupo alquileno C_{2-7} sustituye dos átomos de hidrógeno en el átomo de carbono antes mencionado, el grupo alquileno C_{2-7} forma cicloalcano C_{3-8} junto con el átomo de carbono antes mencionado).

[0113]

Los ejemplos del "grupo alquilo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente

sustituido", "grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", "grupo alcoxi opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido", "grupo aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido", "grupo aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido" y "grupo heterociclil-oxi opcionalmente sustituido" como el sustituyente del sustituyentes que constituye el grupo sustituyente C incluyen aquellos similares al sustituyentes descrito como los sustituyentes que constituye el grupo sustituyente A.

[0114]

Además, los ejemplos del sustituyente del "grupo cicloalquilideno C_{3-7} opcionalmente sustituido" incluyen sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente B antes mencionado y el grupo sustituyente B' antes mencionado. La cantidad de los sustituyentes es de 1 a la cantidad máxima sustituible, con mayor preferencia, de 1 - 3, con mayor preferencia, de 1.

[0115]

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

[0116]

El anillo A es un heterociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

El anillo A es con preferencia un grupo heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido. El anillo A es, por ejemplo, un grupo heterociclo de 5 - 7

miembros opcionalmente sustituido (con preferencia, de 6 miembros) que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre opcionalmente mono- o dioxidado.

[0117]

W es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido o alquenileno C_{2-3} opcionalmente sustituido.

W es con preferencia, por ejemplo, etileno opcionalmente sustituido ($-CH_2-CH_2-$), con mayor preferencia, etileno ($-CH_2-CH_2-$).

[0118]

Como el "heterociclo de 5 - 7 miembros" del "grupo heterociclo de 5 - 7 miembros opcionalmente sustituido" para el anillo A se pueden mencionar específicamente, por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol, 5,6-dihidro-4H-1,2,4-tiadiazina, 4H-1,2,4-tiadiazina, 4,5,6,7-tetrahidro-1,2,4-tiadiazepina, 4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazepina y 4,7-dihidro-1,2,4-tiadiazepina y sus S-mono o dióxidos.

[0119]

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

Cuando están presentes dos sustituyentes en un átomo simple, los dos sustituyentes se pueden tomar juntos para formar un sustituyente divalente. Como el sustituyente divalente, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente C

antes citado.

[0120]

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

[0121]

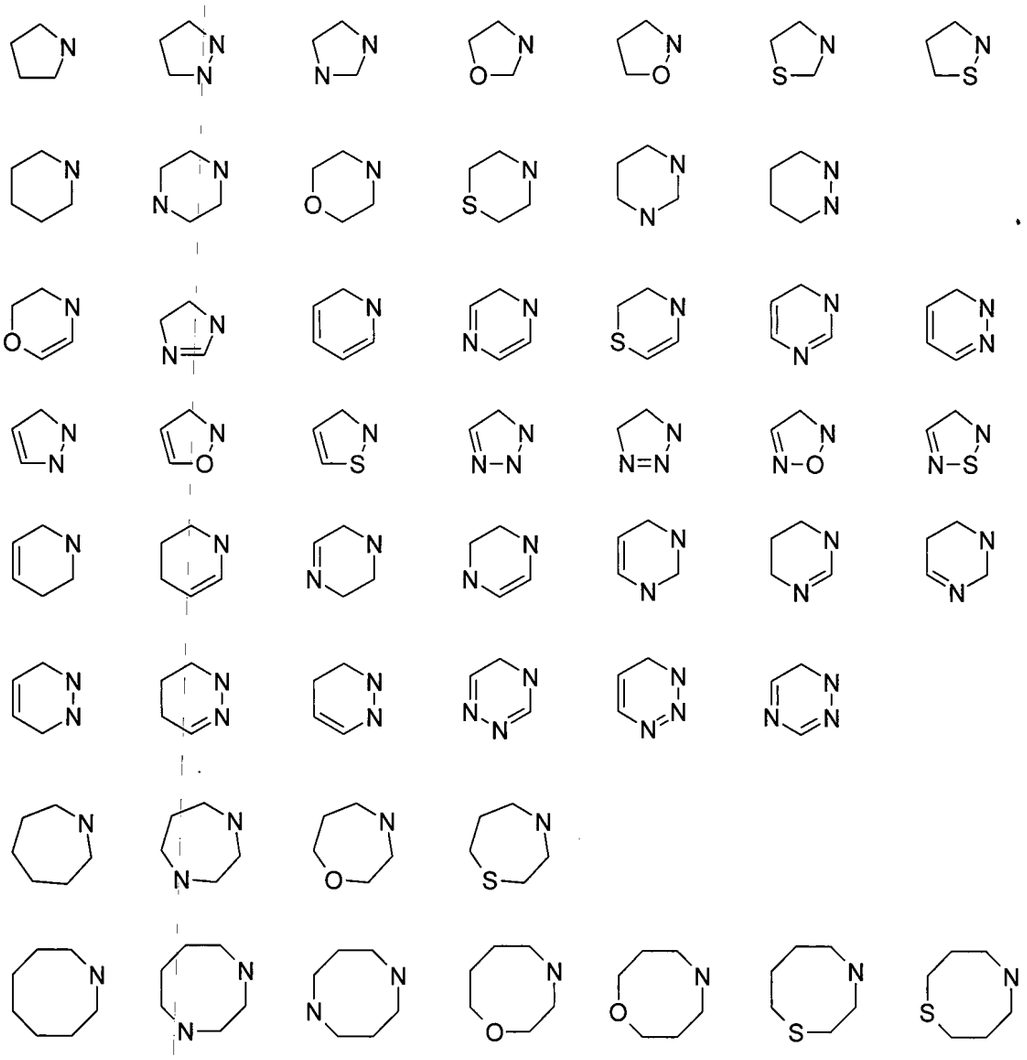
El anillo B es un heterociclo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

[0122]

Como el "heterociclo de 5 - 8 miembros que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" del "grupo heterociclo opcionalmente sustituido de 5 - 8 miembros que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" para el anillo B, se puede mencionar un heterociclo no aromático. El heterociclo no aromático puede ser saturado o insaturado.

Los ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen anillo pirrolidina, anillo pirazolidina, anillo imidazolidina, anillo 1,3-oxazolidina, anillo isoxazolidina, anillo 1,3-tiazolidina, anillo isotiazolidina, anillo piperidina, anillo piperazina, anillo morfolina, anillo tiomorfolina, anillo

hexahidropirimidina, anillo hexahidropiridazina, anillo 3,4-dihidro-2H-1,4-oxazina, anillo 4,5-dihidro-1H-imidazol, anillo 1,2-dihidropiridina, anillo 1,2-dihidropirazina, anillo 3,4-dihidro-2H-1,4-tiazina, anillo 1,6-dihidropirimidina, anillo 1,6-dihidropiridazina, anillo 2,3-dihidro-1H-pirazol, anillo 2,3-dihidroisoxazol, anillo 2,3-dihidroisotiazol, anillo 2,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol, anillo 4,5-dihidro-1H-1,2,3-triazol, anillo 2,3-dihidro-1,2,5-oxadiazol, anillo 2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol, anillo 1,2,3,6-tetrahidropiridina, anillo 1,2,3,4-tetrahidropiridina, anillo 1,2,3,6-tetrahidropirazina, anillo 1,2,3,4-tetrahidropirazina, anillo 1,2,3,4-tetrahidropirimidina, anillo 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, anillo 1,2,5,6-tetrahidropirimidina, anillo 1,2,3,6-tetrahidropiridazina, anillo 1,4,5,6-tetrahidropiridazina, anillo 1,2,3,4-tetrahidropiridazina, anillo 4,5-dihidro-1,2,4-triazina, anillo 1,6-dihidro-1,2,3-triazina, anillo 1,6-dihidro-1,2,4-triazina, anillo azepan, anillo 1,4-diazepan, anillo 1,4-oxazepan, anillo 1,4-tiazepana, anillo azocan, anillo 1,4-diazocan, anillo 1,5-diazocan, anillo 1,4-oxazocan, anillo 1,5-oxazocan, anillo 1,4-tiazocan y anillo 1,5-tiazocan, y similares. Las estructuras del "heterociclo no aromático" antes mencionado se muestran a continuación.



[0123]

Como el sustituyente del "grupo opcionalmente sustituido 5 - 8 miembros heterociclo que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" para el anillo B, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes citado. La cantidad de los sustituyentes es con preferencia de 0

(es decir, no sustituido) o de 1 a 5.

Cuando están presentes dos sustituyentes en un átomo simple, los dos sustituyentes se pueden tomar juntos para formar un sustituyente divalente. Como el sustituyente divalente, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente C antes citado.

[0124]

El anillo B es, con preferencia, por ejemplo, un heterociclo de 6 miembros que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo, con mayor preferencia, un heterociclo de 6 miembros que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} y un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo.

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

El sustituyente del "grupo heterociclo de 6

miembros opcionalmente sustituido" es, con preferencia, por ejemplo, un átomo de flúor, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo.

[0125]

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

[0126]

Como el "anillo hidrocarbonado no aromático" del "anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar aquellos citados con anterioridad.

Como el "heterociclo no aromático" del "heterociclo no aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar aquellos citados con anterioridad.

Como el "anillo hidrocarbonado aromático" del "anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar aquellos citados con anterioridad.

Como el "heterociclo aromático" del "heterociclo aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar aquellos citados con anterioridad.

[0127]

Como el sustituyente de cada uno de "anillo hidrocarbonado no aromático opcionalmente sustituido", "heterociclo no aromático opcionalmente sustituido", "anillo hidrocarbonado aromático opcionalmente

sustituido" y "heterociclo aromático opcionalmente sustituido" para el anillo D, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A antes citado. La cantidad de los sustituyentes es con preferencia de 0 (es decir, no sustituido) o de 1 a 5.

Cuando están presentes dos sustituyentes en un átomo simple, los dos sustituyentes se pueden tomar juntos para formar un sustituyente divalente. Como el sustituyente divalente, se pueden mencionar los sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente C antes citado.

[0128]

El anillo D es con preferencia un anillo hidrocarbonado aromático que tiene una cantidad de carbonos de 6 a 14, un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros o un heterociclo bicíclico condensado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0129]

Como cada uno del "anillo hidrocarbonado aromático que tiene una cantidad de carbonos de 6 a 14", "heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros" y "heterociclo bicíclico condensado", se pueden mencionar aquellos citados con anterioridad.

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

El anillo D es, en particular, con preferencia, por ejemplo, cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14} (por ejemplo, anillo benceno, anillo naftaleno), anillo dihidronaftaleno, anillo tetrahidronaftaleno, anillo dihidroindeno, anillo azetidina, anillo piperidina, anillo furano, anillo piridina, anillo pirazol, anillo 1,2,4-oxadiazol, anillo dihidrobenzodioxina, anillo dihidrobenzofurano, anillo benzodioxol, anillo benzofurano, anillo indol, anillo quinolina, anillo bencimidazol, anillo benzotiazol, anillo indazol, anillo dibenzotiofeno o anillo tiofeno), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

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

un átomo de halógeno,

un grupo ciano,

un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

un grupo cicloalquilo C_{3-7},

un grupo arilo C_{6-14},

un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

un grupo aril C_{6-14}-oxi,

un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo y

un grupo mono- o dialquil C_{1-6}-carbamoílo,

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

(1) un átomo de halógeno;

(2) ciano;

(3) hidroxi;

(4) oxo;

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6} y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;

(7) alquil C_{1-6}-carbonilo;

(8) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6};

(9) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;

(10) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-6};

(11) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y cicloalquilo C_{3-7};

(12) pirrolidina;

(13) dihidrobenzofurano;

(14) morfolina;

(15) oxetano sustituido con un átomo de halógeno;

(16) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;

(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;

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

(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y

tetrahidropirano;
(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;
(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(23) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
(24) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
(25) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6};
(26) tetrahidrofuranoiloxi;
(27) tetrahidropiraniloxi; y
(28) dihidrobenzofuraniloxi.
[0130]

L es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8.

La "cadena principal" del "espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8" para L significa una cadena lineal divalente que conecta el átomo constitutivo del anillo D y el átomo constitutivo del anillo B. La "cadena principal" consiste en 1 - 8 átomos seleccionados de un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, etc.) y puede ser saturado o insaturado. El átomo de nitrógeno que constituye la cadena principal está opcionalmente sustituido con un sustituyente (por ejemplo, grupo alquilo C_{1-6}). S puede estar oxidado.

[0131]

El "espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8" para L es, con preferencia, por ejemplo, $-Y^a-X^a-$, $-X^a-Y^a-$ o $-Y^a-X^a-Y^b-$ (X^a es un enlace, $-O-$, $-NR^a-$, $-S(O)n-$, $-CO-NR^a-$, $-NR^a-CO-$, $-SO_2-NR^a-$, $-NR^a-SO_2-$, $-NR^a-CO-NR^b-$, $-NR^a-COO-$ u $-OCO-NR^a-$;
n es 0, 1 ó 2;
Y^a e Y^b son iguales o diferentes y cada uno es un enlace, un grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido, un grupo alquenileno C_{2-6} o un grupo alquinileno C_{2-6};
R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

[0132]

L es con preferencia, por ejemplo, un enlace, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6}, en particular, con preferencia un enlace.

[0133]

n es 0, 1 ó 2.

n es, con preferencia, por ejemplo, 2.

[0134]

Los ejemplos preferidos del sustituyente, resto, anillo, y similares explicados en la presente memoria descriptiva se usan, con mayor preferencia, en combinación.

[0135]

Como compuesto (I'), se prefiere un compuesto en donde, por ejemplo, L es un enlace y el anillo D es un anillo benceno opcionalmente sustituido.

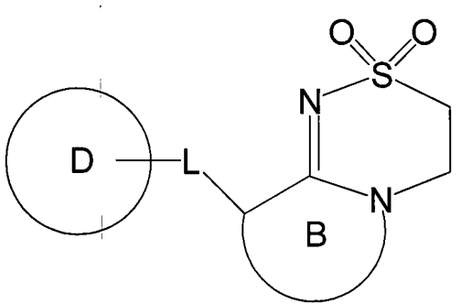
[0136]

Como compuesto (I'), se prefiere, por ejemplo, el

siguiente compuesto (I-A).

[Compuesto (I-A)]

Un compuesto representado por la fórmula (I-A)



(I-A)

en donde

el anillo B es un grupo heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

el anillo D es un anillo hidrocarbonado aromático que tiene una cantidad de carbonos de 6 a 14, un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros o un heterociclo bicíclico condensado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno,

un grupo ciano,

un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

un grupo cicloalquilo C_{3-7},

un grupo arilo C_{6-14},

un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

un grupo aril C_{6-14}-oxi,

un grupo alquil C_{1-6}-carbonilo y

un grupo mono- o dialquil C_{1-6}-carbamoílo,
L es un enlace, -O-, -CO-NH-, -NH-CO-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6}, y
n es 2,
o una de sus sales.

Como compuesto (I-A), se prefiere en particular un compuesto en donde el anillo B es un heterociclo de 6 miembros que tiene, como átomo constitutivo del anillo además de átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y que también tiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que está opcionalmente sustituido con grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o una de sus sales.

[0137]

En otra forma de realización de la presente invención de los compuestos (I), se prefiere un compuesto en donde

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

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

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

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-i)).

[0138]

De los compuestos (I-i) antes mencionados, se

prefiere más un compuesto en donde

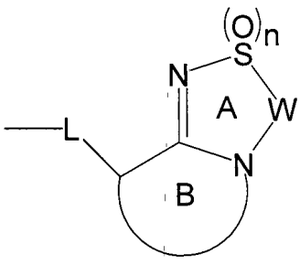
W es opcionalmente sustituido $-CH_2-CH_2-$, y

n es 2

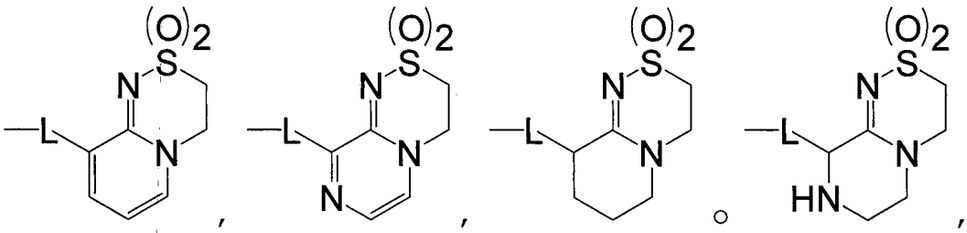
(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-ii)).

[0139]

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



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno;

hidroxi;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

alcoxi C_{1-6}; y

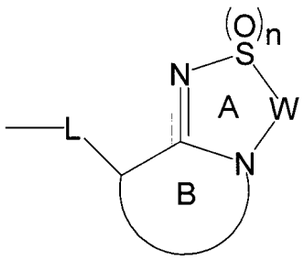
alquil C_{1-6}-carbonilo

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-iii)).

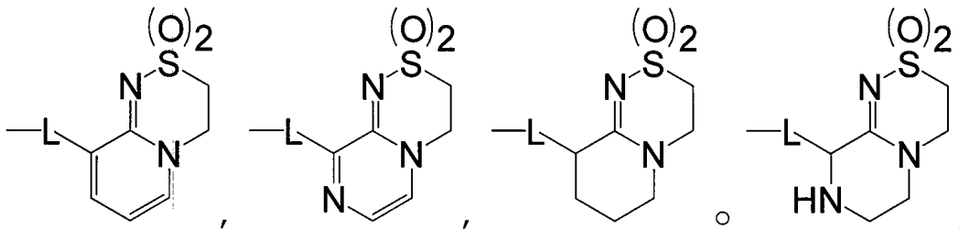
[0140]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-iii), se prefiere más un compuesto en donde

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



es



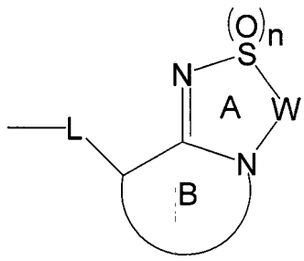
el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-iv)).

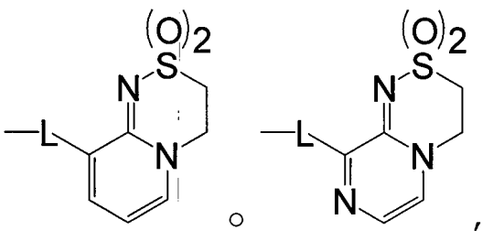
[0141]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-iv), se prefiere más un compuesto en donde

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



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-v)).

[0142]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-v), se prefiere más un compuesto en donde

L es un enlace, -O-, -O-CH_2-, alquileno C_{1-6} o alquinileno C_{2-6}

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-vi)).

[0143]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-vi), se prefiere más un compuesto en donde

L es un enlace

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-vii)).

[0144]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-vii), se prefiere más un compuesto en donde

el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado no aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido,

un heterociclo no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático condensado de 8-14 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático condensado de 6-14 miembros opcionalmente sustituido
(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-viii)).

[0145]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-viii), se prefiere más un compuesto en donde

el anillo D es

cicloalcano C_{3-7} opcionalmente sustituido,
areno C_{6-14} opcionalmente sustituido,
dihidronaftaleno opcionalmente sustituido,
tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido,
dihidroindeno opcionalmente sustituido,
tiofeno opcionalmente sustituido,
azetidina opcionalmente sustituida,
piperidina opcionalmente sustituida,
furano opcionalmente sustituido,
piridina opcionalmente sustituida,
pirazol opcionalmente sustituido,
1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido,
dihidrobenzodioxina opcionalmente sustituido,
dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido,
benzodioxol opcionalmente sustituido,
benzofurano opcionalmente sustituido,
indol opcionalmente sustituido,
quinolina opcionalmente sustituida,
bencimidazol opcionalmente sustituido,
benzotiazol opcionalmente sustituido,
indazol opcionalmente sustituido o

dibenzotiofeno opcionalmente sustituido
(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-ix)).

[0146]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-ix), se prefiere más un compuesto en donde

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14}, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) ciano;

(3) hidroxi;

(4) oxo;

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6} y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;

(7) alquil C_{1-6}-carbonilo;

(8) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6};

(9) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;

(10) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno,

alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-6};

(11) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y cicloalquilo C_{3-7};

(12) pirrolidina;

(13) dihidrobenzofurano;

(14) morfolina;

(15) oxetano sustituido con un átomo de halógeno;

(16) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;

(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;

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

(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;

(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};

(23) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(24) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(25) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6};
(26) tetrahidrofuranoiloxi;
(27) tetrahidropiraniloxi; y
(28) dihidrobenzofuraniloxi
(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-x)).

[0147]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-ix), se prefiere más un compuesto en donde

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, benceno, naftaleno, piridina o tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido
(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xi)).

[0148]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-xi), se prefiere más un compuesto en donde

el anillo D es benceno opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de
(1) un átomo de halógeno;
(2) ciano;
(3) hidroxi;
(4) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6} y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;
(5) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;
(6) alquil C_{1-6}-carbonilo;
(7) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6};

(8) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;

(9) fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(10) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y cicloalquilo C_{3-7};

(11) pirrolidina;

(12) dihidrobenzofurano;

(13) morfolina;

(14) oxetano sustituido con un átomo de halógeno;

(15) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(16) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;

(17) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;

(18) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;

(19) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

(20) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;

(21) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};

(22) feniloxi opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(23) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo

de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(24) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6};

(25) tetrahidrofuranoiloxi;

(26) tetrahidropiraniloxi; y

(27) dihidrobenzofuraniloxi

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xii)).

[0149]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-xii), se prefiere más un compuesto en donde

el anillo D es benceno opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) hidroxi;

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6};

(4) cicloalquilo C_{3-7};

(5) fenil-carbonilo;

(6) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;

(7) fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(8) pirrolidina;

(9) dihidrobenzofurano;

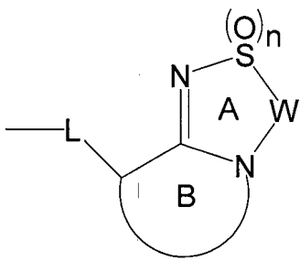
(10) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;

(11) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

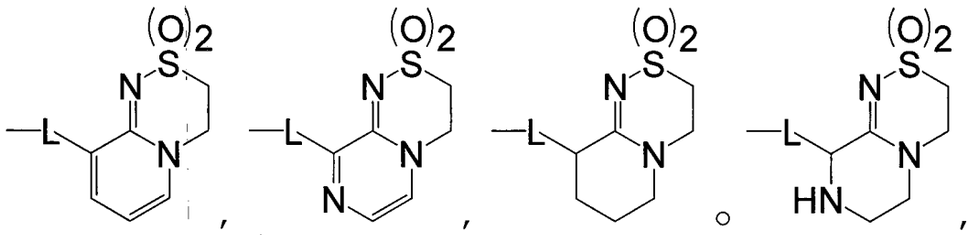
(12) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(13) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(14) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6};
(15) piridiloxi sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno;
(16) tetrahidrofuranoiloxi;
(17) tetrahidropiraniloxi; y
(18) dihidrobenzofuraniloxi
(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xiii)).
[0150]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-iii) y (I-viii) - (I-ix), se prefiere más un compuesto en donde

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



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno;

hidroxi;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

alcoxi C_{1-6}; y

alquil C_{1-6}-carbonilo,

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14}, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) ciano;

(3) hidroxi;

(4) oxo;

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;

(7) carbonilo sustituido;

(8) alquenilo C_{2-6} sustituido;

(9) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido;

(10) aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido;

(11) pirazol opcionalmente sustituido;
(12) pirrolidina;
(13) dihidrobenzofurano;
(14) morfolina;
(15) oxetano sustituido;
(16) sulfanilo sustituido;
(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido;
(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;
(19) dioxaborolano sustituido;
(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido;
(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi;
(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido;
(23) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido;
(24) aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido;
(25) piridiloxi opcionalmente sustituido;
(26) sililoxi sustituido;
(27) tetrahidrofuranoiloxi;
(28) tetrahidropiraniloxi; y
(29) dihidrobenzofuraniloxi,

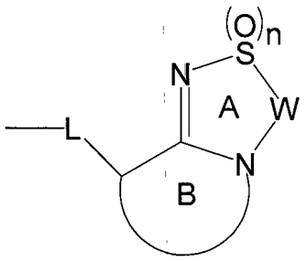
L es un enlace, -O-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C_{1-6})-, -S-, -SO-, -SO_2-, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6}

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xiv)).

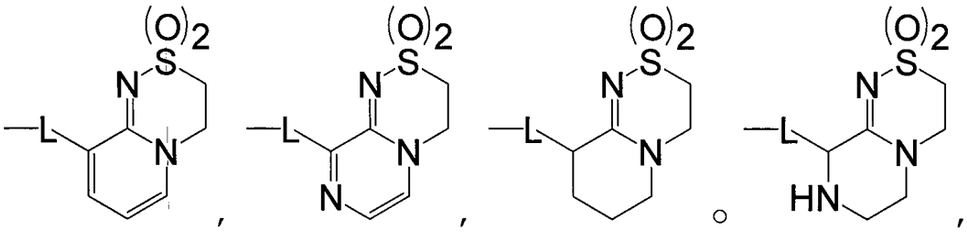
[0151]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-iii) y (I-viii) - (I-x), se prefiere más un compuesto en donde

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



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro);

hidroxi;

alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi); y

alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo),

el anillo D es cicloalcanos C_{3-7} (por ejemplo, ciclohexano), areno C_{6-14} (por ejemplo, benceno, naftaleno), dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro);
(2) ciano;
(3) hidroxi;
(4) oxo;
(5) alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metil) y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo);
(6) cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) o fenilo;
(7) alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo);
(8) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);
(9) alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, vinilo) sustituido con fenilo;
(10) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro), alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);
(11) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

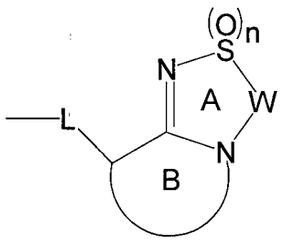
cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo);
(12) pirrolidina;
(13) dihidrobenzofurano;
(14) morfolina;
(15) oxetano sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
(16) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);
(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi (por ejemplo, metilsulfoniloxi) sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo);
(19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;
(20) alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, neopentoxi, 1-etilpropoxi) opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi) opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi (por ejemplo, 1,2-etilendioxi);
(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi (por ejemplo, ciclohexeniloxi) opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

(23) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, isopropoxi, butoxi) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
(24) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro) o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
(25) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo);
(26) tetrahidrofuranoiloxi;
(27) tetrahidropiraniloxi; y
(28) dihidrobenzofuraniloxi,

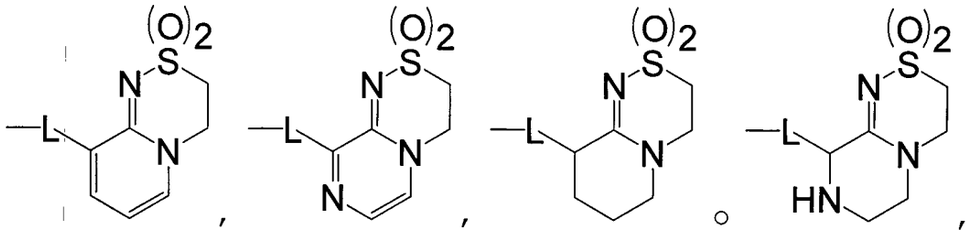
L es un enlace, -O-, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -CO-NH-, -NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-N(alquilo C_{1-6})-, $-N(C_{1-6}$ alquil)-CO-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-SO-$, $-CH_2-SO_2-$, alquileno C_{1-6} (por ejemplo, etileno), alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, etenileno) o alquinileno C_{2-6} (por ejemplo, etinileno)
(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xv)).
[0152]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-iv), (I-viii) - (I-xi) y (I-xiv) - (I-xv), se prefiere más un compuesto en donde

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



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 2) seleccionados de un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6},

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, benceno, naftaleno, piridina o tiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) hidroxi;

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6};

(4) cicloalquilo C_{3-7};

(5) fenil-carbonilo;

(6) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo (con preferencia 1 - 2);

(7) fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) o alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(8) pirrolidina;
(9) dihidrobenzofurano;
(10) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
(11) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
(12) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);
(13) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);
(14) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y alcoxi C_{1-6};
(15) piridiloxi sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) o alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3) sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
(16) tetrahidrofuranoiloxi;
(17) tetrahidropiraniloxi; y
(18) dihidrobenzofuraniloxi y

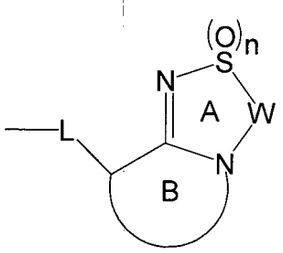
L es un enlace, -O-, $-O-CH_2-$, -CO-NH-, alquileno C_{1-6} o alquinileno C_{2-6}

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xvi)).

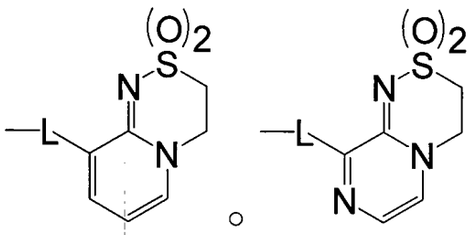
[0153]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-xvi), se prefiere más un compuesto en donde

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



es



,

el anillo B está opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-6},

el anillo D es benceno opcionalmente mono-sustituido con

(1) cicloalquil C_{3-7}-oxi o

(2) feniloxi opcionalmente mono-sustituido con alquilo C_{1-6}, y

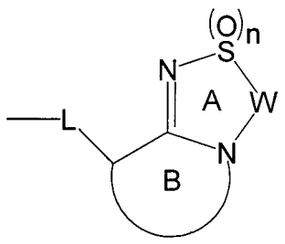
L es un enlace

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xvii)).

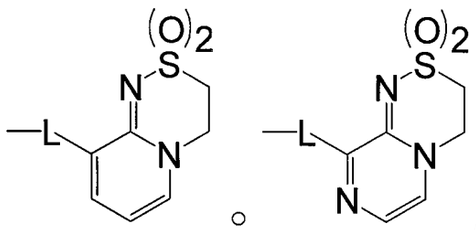
[0154]

De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-xvi), se prefiere más un compuesto en donde

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



es



,

el anillo B está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 2),

el anillo D es benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) hidroxi;

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(4) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo (con preferencia 1 - 2) o fenilo (con preferencia 1 - 2);

(5) fenil-carbonilo;

(6) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo (con preferencia 1 - 2);

(7) fenilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) o alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);

(8) pirrolidina;
(9) dihidrobenzofurano;
(10) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
(11) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes (con preferencia 1 - 3) seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
(12) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);
(13) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (con preferencia 1 - 3);
(14) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3) y alcoxi C_{1-6};
(15) piridiloxi sustituido (con preferencia 1 - 3) con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con átomos de halógeno (con preferencia 1 - 3);
(16) tetrahidrofuranoiloxi;
(17) tetrahidropiraniloxi; y
(18) dihidrobenzofuraniloxi y

L es un enlace

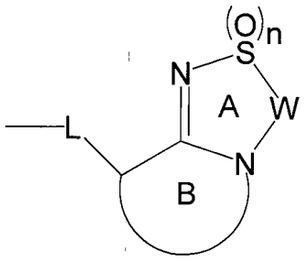
(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xviii)).

[0155]

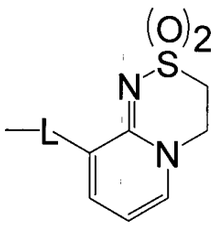
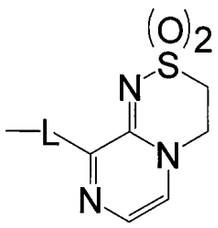
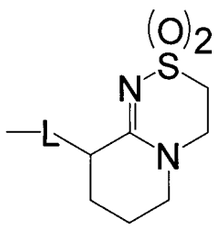
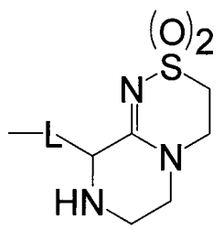
De modo alternativo, de los compuestos (I-i) - (I-iii), (I-viii) - (I-x) y (I-xiv) - (I-xv), se prefiere más un compuesto en donde

la fórmula estructural parcial representada por

la fórmula (I):



es


,

,

o

,

el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro);

alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor); y

alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

el anillo D es cicloalcano C_{3-7} (por ejemplo, ciclohexano), areno C_{6-14} (por ejemplo, benceno, naftaleno), tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, piridina, indol o benzotiazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro);

(2) hidroxi;

(3) oxo;

(4) alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo,

butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

(5) cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido con fenilo;

(6) alquil C_{1-6}-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo);

(7) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

(8) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro), alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metil) y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

(9) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo, ciclopropilo);

(10) pirrolidina;

(11) morfolina;

(12) oxetano sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

(13) sulfanilo sustituido con alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

(14) alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ter-butoxi, neopentoxi, 1-etilpropoxi) opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), fenilo sustituido con un átomo de

halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

(15) cicloalquil C_{3-7}-oxi (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi) opcionalmente sustituido con oxo;

(16) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi);

(17) piridiloxi sustituido con alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor); y

(18) dihidrobenzofuraniloxi,

L es un enlace, -O-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -CO-NH-, alquileno C_{1-6} (por ejemplo, etileno), alquenileno C_{2-6} (por ejemplo, etenileno) o alquinileno C_{2-6} (por ejemplo, etinileno)

(de ahora en adelante, a veces mencionado como compuesto (I-xix)).

[0156]

Más aún, en otra forma de realización de la presente invención, de compuestos (I), se prefiere un compuesto en donde

el anillo D es benceno opcionalmente mono-sustituido con

(1) cicloalquil C_{3-7}-oxi o

(2) feniloxi opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-6}

(de ahora en adelante, a veces mencionado como

compuesto (I-xix)).

[0157]

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos de ejemplo. De ellos, se prefieren

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

2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales;

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales; y

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales.

[0158]

Cuando el compuesto (I') es una sal, los ejemplos de tal sal incluyen sal de metal, sal de amonio, sal de con base orgánica, sal con ácido inorgánico, sal con ácido orgánico, sal con aminoácido básico o ácido, y similares. Los ejemplos preferidos de la sal de metal incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, y similares; sal de aluminio, y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y

similares. Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares. Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similares y los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares. De ellas, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional ácido, sus ejemplos incluyen sales inorgánicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.), y similares, sales de amonio, y similares. Cuando el compuesto tiene un grupo funcional básico, sus ejemplos incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares.

Cuando el compuesto (I') tiene isómeros tales como tautómero, isómero óptico, estereoisómero, isómero

posicional, isómero rotacional, y similares, cualquier isómero y mezcla de isómeros están comprendidos en el compuesto de la presente invención. Por otra parte, cuando el compuesto (I') tiene un isómero óptico, un isómero óptico separado de un racemato también está comprendido en el compuesto (I').

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

El compuesto (I') puede ser un cocristal o una sal cocristalina farmacéuticamente aceptable. Aquí, el cocristal o la sal cocristalina implican una sustancia cristalina que está constituida a partir de uno o varios tipos de sólidos específicos que tienen cada uno diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, y similares) a temperatura ambiente. El cocristal y la sal cocristalina se pueden producir de acuerdo con un método de cocristalización conocido per se.

El compuesto (I') puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, ambos de los cuales están comprendidos en el compuesto (I').

Un compuesto rotulado o sustituido con un isótopo (por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I, y similares), y otros también está comprendido en el compuesto (I'). El compuesto rotulado o sustituido con un isótopo se puede usar como un trazador (trazador de PET) para usar, por ejemplo, para la tomografía de emisión de positrones (PET) y es de utilidad en el campo de la diagnosis médica, y similares.

[0159]

[Método de producción]

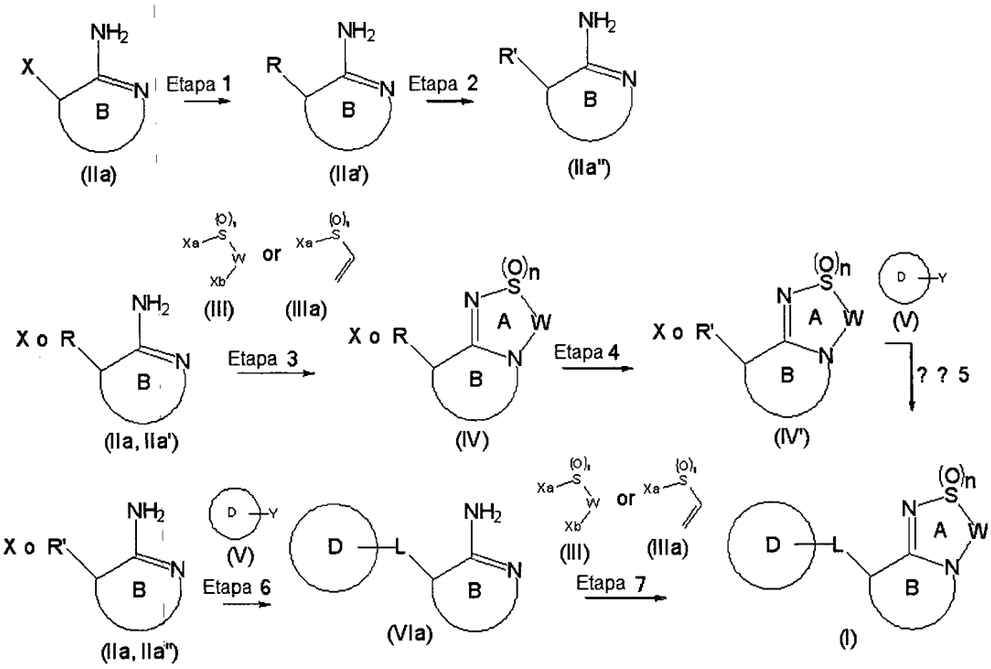
El método de producción de compuesto (I) de la presente invención se explica a continuación. El compuesto (I') que comprende el compuesto (I) también se puede producir de acuerdo con el método de producción del compuesto (I) explicado de ahora en más.

[0160]

El compuesto (I) de la presente invención se obtiene de acuerdo con, por ejemplo, el método mostrado en el siguiente esquema de reacción o un método análogo, y similares. Cada símbolo en los compuestos en los esquemas de reacción es tal como se definió con anterioridad. Cada compuesto mostrado en el esquema de reacción puede formar una sal. Los ejemplos de la sal incluyen sales similares a las sales del compuesto (I'). Además, una mezcla de reacción del compuesto obtenido en cada etapa se puede usar directamente o como un producto crudo para la siguiente reacción. El compuesto también se puede aislar de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional y se puede purificar con facilidad por medio de un método conocido per se, por ejemplo, medios de separación tales como extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía, y similares. De modo alternativo, como el compuesto en el esquema, también se puede usar directamente un producto asequible en comercios.

[0161]

A continuación, se muestran esquemáticamente los esquemas de reacción.



Esquema de reacción 1

[0162]

En las fórmulas, X, Xa, Xb son grupos de partida. Los ejemplos del "grupo de partida" incluyen átomos de halógeno; grupos sulfoniloxi tales como grupo p-toluensulfoniloxi, grupo metansulfoniloxi, grupo trifluorometansulfoniloxi, y similares, y otros. X es con preferencia un átomo de halógeno tales como cloro, bromo, yodo, y similares. Xa y Xb son cada uno con preferencia un átomo de halógeno tales como flúor, cloro, y similares. Xc es un átomo de halógeno tales como flúor, cloro, bromo, yodo, y similares. P es un grupo protector. Los ejemplos del "grupo protector" incluyen un grupo t-butildimetilsililo, un grupo t-butoxicarbamato, un grupo 1,8-diaminonaftilo, y similares. R es un grupo funcional tales como un grupo ciano, un grupo éster, un grupo carboxi, un grupo amido, un grupo aldehído, un grupo acilo, un grupo imino, un

grupo amino protegido, un grupo alcoxi, un grupo nitro, un grupo azido, un grupo isocianato, y similares. R' es un grupo funcional tales como un grupo éster, un grupo carboxi, un grupo amido, un grupo aldehído, un grupo amino, una amidina, una hidroxiamidina, un alquilimidato, un grupo hidroxi, un grupo hidroximetilo, y similares, que se obtiene por conversión de R. Y es un grupo funcional de metal orgánico tales como un ácido bórico, un borato, un ácido vinilbórico, un vinilborato, un ácido propenilbórico, un propenilborato, un haluro de magnesio, litio, y similares; un grupo funcional orgánico tales como un grupo carboxi, un grupo éster, un grupo amino, un grupo aldehído, un grupo amido, un grupo hidroxi, un grupo hidroximetilo, un grupo sulfanil(mercapto), un grupo sulfanilmetil(mercaptometilo), un grupo aminometilo, un grupo isocianato, un grupo carbamato, un grupo etinilo, un grupo hidrazido, y similares; un átomo de halógeno tales como flúor, cloro, bromo, yodo, y similares; átomo de hidrógeno, y similares, que es capaz de formar un ligador (L) haciéndolo reaccionar con X o R'. En particular, cuando el anillo D es un anillo saturado, Y puede ser un grupo carbonilo formado junto con el átomo de carbono constitutivo del anillo o un átomo de nitrógeno constitutivo del anillo en sí. R^1 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilcarbonilo o un grupo protector, R^2 es un grupo hidroxi, un grupo alquilo opcionalmente sustituido o deuterio y R^3 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido. El anillo Ba es un anillo insaturado comprendido en la definición del anillo B y el anillo Bb es un anillo saturado comprendido en la definición

del anillo B. Además, el anillo A, el anillo B, el anillo D, L y W son como se definen en las reivindicaciones.

[0163]

El método de producción del compuesto (I) se explica más abajo de acuerdo con los esquemas de reacción antes mencionados.

[0164]

[Etapa 1]

El compuesto (IIa') puede ser un producto asequible en comercios o también se puede producir de acuerdo con un método conocido o un método análogo. Por ejemplo, en la Etapa 1, el compuesto (IIa') se puede producir sometiendo el compuesto (IIa) a una reacción de acoplamiento o reacción de sustitución nucleofílica con un reactivo nucleofílico tales como un cianuro de metal, y similares o haciendo reaccionar el compuesto (IIa) con un metal orgánico, y similares y luego haciendo reaccionar el compuesto resultante con un reactivo electrolítico tales como dióxido de carbono, y similares.

[0165]

La reacción de acoplamiento con un reactivo nucleofílico tales como cianuro metálico, y similares se lleva a cabo, por ejemplo, usando una base y un reactivo de paladio o un reactivo de cobre. De ser necesario, se puede usar un ligando de fosfina.

[0166]

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares; hidrógeno-carbonato de metal alcalino tales como

hidrógeno-carbonato de sodio, y similares; carbonato de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares; sales de cesio tales como carbonato de cesio, y similares; fosfatos de metal alcalino tales como fosfato tripotásico, y similares; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares; aminas tales como trimetilamina, trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina, y similares; aminas cíclicas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno), y similares, y otros.

[0167]

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

[0168]

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

[0169]

Los ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-ter-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-

(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-ter-butilfosfina, triciclohexilfosfina, (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina), y similares.

[0170]

En esta reacción, por ejemplo, se pueden usar ciclohexil-1,2-diamina, N,N'-dimetilciclohexil-1,2-diamina o ácido picolínico, y similares de ser necesario.

[0171]

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

[0172]

Esta reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, y similares de ser necesario.

[0173]

En esta reacción, por 1 mol de compuesto de

partida, la cantidad del reactivo nucleofílico tales como un cianuro de metal, y similares es, en general, de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 10 moles, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, la cantidad de la base es, en general, de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 equivalentes, la cantidad del reactivo de paladio o reactivo de cobre es, en general, de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 0,5 equivalentes, la cantidad del ligando de fosfina es, en general, de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 0,5 equivalentes y la cantidad de la ciclohexil-1,2-diamina es, en general, de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 1 equivalentes. La temperatura de reacción es, en general, de 0 °C - 200 °C, con preferencia 50 °C - 150 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0174]

Se puede usar una base en la reacción de sustitución con un reactivo nucleofílico tales como cianuro metálico, y similares de ser necesario. Los ejemplos de la base usada para la reacción incluyen hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares; hidrógeno-carbonato de metal alcalino tales como hidrógeno-

carbonato de sodio, y similares; carbonato de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares; sales de cesio tales como carbonato de cesio, y similares; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares; amina tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, y similares; amina cíclica tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU, y similares, y otros.

[0175]

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

[0176]

Esta reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera tales como nitrógeno, argón, y similares, de ser necesario.

[0177]

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

[0178]

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

[0179]

Esta reacción se puede llevar a cabo en un solvente apropiado tales como un solvente aprotónico, y similares (por ejemplo, compuesto polar (por ejemplo, DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), HMPA (triamida hexametilfosfórica)), un compuesto de nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), un compuesto de éster (THF (tetrahidrofurano), dioxano, éter dietílico, éter dibutílico, dimetoxietano), un compuesto de cetona (acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), un

hidrocarburo aromático halogenado (por ejemplo, monoclorobenceno, diclorobenceno, y similares), un hidrocarburo alifático (hexano, heptano, octano) y uno de sus solventes mixtos, y similares).

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -78 a aproximadamente 60 °C, con preferencia de aproximadamente -20 a aproximadamente 20 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario. El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 10 min - aproximadamente 24 h, con preferencia de aproximadamente de 30 min - 12 h. De ser necesario, se puede emplear un tiempo de reacción no inferior o no superior al anterior.

[0180]

[Etapa 2]

El compuesto (IIa") puede ser un producto asequible en comercios o también se puede producir de acuerdo con un método conocido o un método análogo. Por ejemplo, en la etapa 2, compuesto (IIa") se puede producir convirtiendo el grupo funcional R del compuesto (IIa') en un grupo funcional R' usando hidrólisis, oxidación, reducción, adición nucleofílica, desprotección, y similares.

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

[0181]

(1) Hidrólisis de grupo ciano, grupo amido o grupo éster

Por ejemplo, un grupo amido o un grupo éster se puede convertir en un grupo carboxilo por hidrólisis.

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

[0182]

Para estas reacciones, se emplea, en general, el método de hidrólisis en condiciones básicas o ácidas.

[0183]

La hidrólisis en condiciones básicas se lleva a cabo, por ejemplo, por tratamiento con un álcali tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares. La hidrólisis se lleva a cabo con preferencia disolviendo el compuesto (IIa') en un alcohol tales como metanol, etanol, y similares; un solvente hidrosoluble tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; o uno de sus solventes mixtos y tratando la solución con una solución alcalina acuosa tales como una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa de hidróxido de litio, y similares.

[0184]

En esta reacción, la cantidad de la solución alcalina acuosa es, en general, de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 equivalentes, por 1 mol de compuesto de partida. La temperatura de reacción es, en general, de 0 °C - 100 °C, con preferencia 20 °C - 100 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0185]

La hidrólisis en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido tales

como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y similares. La hidrólisis se lleva a cabo con preferencia disolviendo el compuesto (IIa') en un alcohol tales como metanol, etanol, y similares; un solvente hidrosoluble tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; o uno de sus solventes mixtos y tratando la solución con una solución ácida acuosa tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y similares.

[0186]

En esta reacción, la cantidad de la solución ácida acuosa es, en general, de aproximadamente 1 - aproximadamente de 10 equivalentes, por 1 mol de compuesto de partida. La temperatura de reacción es, en general, de 0 °C - 100 °C, con preferencia 20 °C - 100 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0187]

(2) Reducción de grupo ciano, grupo éster o grupo amido

De modo alternativo, por ejemplo, un grupo ciano o un grupo éster se puede convertir en un grupo aldehído por reducción, un grupo éster se puede convertir en un grupo hidroximetilo por reducción y un grupo ciano o un grupo amido se puede convertir en un grupo aminometilo por reducción.

[0188]

Los ejemplos del agente de reducción incluyen hidruros de metal tales como borhidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisopropilaluminio, y similares; boranos tales como complejo de borano-tetrahidrofurano, y similares, y

otros. La cantidad del agente de reducción para usar es de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 10 moles, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto. Además, se puede añadir un catalizador ácido junto con el agente de reducción si se desea. Los ejemplos del catalizador ácido incluyen ácidos protónicos (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares), ácidos de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio, y similares), y otros.

[0189]

Esta reacción se puede llevar a cabo ventajosamente sin solvente o en un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está limitado, en particular, siempre que proceda la reacción y sus ejemplos incluyen agua; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, y similares; hidrocarburos tales como ciclohexano, hexano, benceno, tolueno, xileno, mesitileno, y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico, y similares; anilinas tales como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, y similares; uno de sus solventes mixtos, y similares.

[0190]

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente 0 a aproximadamente 120 °C, con preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 60 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no

superior a estas temperaturas de ser necesario. El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 10 min - aproximadamente 24 h, con preferencia de aproximadamente 30 min - 12 h. De ser necesario, se puede emplear un tiempo de reacción no inferior o no superior al anterior.

[0191]

(3) Reducción de grupo azido o grupo nitro

De modo alternativo, un grupo azido o un grupo nitro se puede convertir en un grupo amino por reducción. Esta reacción se puede llevar a cabo específicamente, por ejemplo, por reducción con un reactivo reductor de metales tales como borhidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, y similares como un agente de reducción o reducción catalítica con un metal de transición (paladio-carbón, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio, etc.). Los ejemplos del solvente orgánico usado para la reacción de reducción incluyen metanol, etanol, alcohol butílico terciario, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetona, acetato de etilo, ácido acético, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares.

[0192]

La temperatura de reacción para la reacción de reducción es, en general, de -20 a 80 °C, con preferencia de aproximadamente 0 a aproximadamente 40 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario. El tiempo de reacción para la reacción de reducción es, en general, de 5 min - 24 h, con preferencia de aproximadamente 30 min - 12 h. De ser necesario, se puede emplear un tiempo de reacción no inferior o no

superior al anterior.

[0193]

(4) Desprotección del grupo amino protegido

De modo alternativo, un grupo amino protegido se puede convertir en un grupo amino por desprotección.

Los ejemplos del desprotección del grupo protector tales como un grupo acetilo, un grupo benzoílo, y similares incluyen desprotección en condiciones ácidas, desprotección por hidrólisis básica, y similares.

La desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, sin solvente o en un solvente orgánico (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, fluorobenceno, trifluorobenceno, dioxano, acetato de etilo, anisol, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua o uno de sus solventes mixtos, en presencia de un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, etc.), un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de ellos (bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.), de 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario.

La desprotección por hidrólisis básica se lleva a cabo, por ejemplo, en un solvente orgánico (por ejemplo, un éter (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), un alcohol (metanol, etanol, etc.), un benceno (benceno, tolueno, etc.), una cetona (acetona, metiletilcetona, etc.), un nitrilo (acetonitrilo, etc.), una amida (dimetilformamida, etc.)), agua o una mezcla de dos o más tipos de ellos, en presencia de un ácido inorgánico (hidróxido de sodio,

hidróxido de potasio, etc.), de 0 a 200 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario.

[0194]

Los ejemplos del desprotección de un grupo protector tales como un grupo benzoílo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo, y similares incluyen desprotección en condiciones ácidas, desprotección por hidrogenólisis, y similares.

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

La desprotección por hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un solvente (un éter (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), un alcohol (metanol, etanol, etc.), un benceno (benceno, tolueno, etc.), una cetona (acetona, metiletilcetona, etc.), un nitrilo (acetonitrilo, etc.), una amida (dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más tipos de ellos), en presencia de un catalizador (paladio-carbón, negro de paladio,

hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.), bajo una atmósfera de hidrógeno, a presión normal o presurización o en presencia de formiato de amonio, de 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario.

[0195]

Los ejemplos del desprotección de un grupo protector tales como un grupo bencilo, y similares incluyen desprotección por reacción con clorocarbonato de 1-cloroetilo y hacer reaccionar la sal cuaternaria resultante con un solvente tales como metanol, y similares o desprotección por hidrogenólisis, y similares.

La reacción con clorocarbonato de 1-cloroetilo se lleva a cabo ventajosamente sin solvente o en un solvente inerte a la reacción. Este solvente no está limitado, en particular, siempre que proceda la reacción. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico (cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tolueno, fluorobenceno, trifluorobenceno, dioxano, acetato de etilo, etc.), de 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario. Y luego, la mezcla de reacción se concentra para dar una sal cuaternaria y luego la sal cuaternaria se disuelve en un alcohol tales como metanol, etanol, y similares; o en un solvente mixto de alcohol y un solvente inerte a la reacción tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares.

[0196]

En esta reacción, la temperatura de reacción es,

en general, de 0 °C - 100 °C, con preferencia 20 °C - 80 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 10 h.

La desprotección por hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un solvente (un éter (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), un alcohol (metanol, etanol, etc.), un benceno (benceno, tolueno, etc.), una cetona (acetona, metiletilcetona, etc.), un nitrilo (acetonitrilo, etc.), una amida (dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más tipos de ellos), en presencia de un catalizador (paladio-carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney etc.), bajo una atmósfera de hidrógeno, a presión normal o presurización o en presencia de formiato de amonio, de 0 a 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario.

[0197]

La serie de tiempos de reacción para la desprotección es, en general, de aproximadamente 10 min - aproximadamente 72 h, con preferencia de aproximadamente 30 min - 24 h. De ser necesario, se puede emplear un tiempo de reacción no inferior o no superior al anterior.

[0198]

El grupo protector de amino no está limitado, en particular, siempre que se puede eliminar fácil y selectivamente y también se puede usar un grupo distinto de los grupos protectores antes mencionados.

Por ejemplo, se pueden usar aquellos descritos en T. W. Greene, Protective groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, New York, 1999. Estos grupos protectores se pueden eliminar de acuerdo con un método conocido o un método análogo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, y similares, reacción de reducción o hidrólisis. La reacción de reducción se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido o un método análogo, por ejemplo, por reducción con un reactivo reductor de metales tales como borhidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, y similares como un agente de reducción o reducción catalítica con un metal de transición (paladio-carbón, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio, etc.). Los ejemplos del solvente orgánico usado para la reacción de reducción incluyen metanol, etanol, alcohol butílico terciario, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetona, acetato de etilo, ácido acético, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares.

[0199]

La temperatura de reacción para la reacción de reducción es, en general, de -20 a 150 °C, con preferencia de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario. El tiempo de reacción para la reacción de reducción es, en general, de 5 min - 24 h, con preferencia de aproximadamente 30 min - 12 h. De ser necesario, se puede emplear un tiempo de reacción no inferior o no

superior al anterior.

La hidrólisis se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido o un método análogo, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, una base, una enzima, y similares.

[0200]

[Etapa 3]

En la etapa 3, el compuesto (IV) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (IIa) o (IIa') con el compuesto (III) o el compuesto (IIIa) de acuerdo con un método conocido, y similares. En el esquema de reacción antes mencionado, las fórmulas (IIa, IIa') implican tanto el compuesto (IIa) como el compuesto (IIa'). Cuando el material de partida es el compuesto (IIa), el compuesto (IV) tiene un grupo saliente X como un sustituyente del anillo B. Por otro lado, cuando el material de partida es el compuesto (IIa'), el compuesto (IV) tiene un grupo funcional R como un sustituyente del anillo B. Esta reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico que no influye adversamente sobre la reacción. Como tal solvente orgánico, se pueden usar cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetona, acetato de etilo o uno de sus solventes mixtos, y similares, con preferencia tetrahidrofurano, N,N-dimetilacetamida, y similares.

[0201]

Además, esta reacción no está limitada, en particular, y se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, t-butóxido de

potasio, hidruro de sodio, trietilamina, DBU, DBN (1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno), y similares). Cuando se usa una base, se prefieren carbonato de potasio, ter-butóxido de potasio, hidruro de sodio, y similares.

[0202]

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -30 a aproximadamente 150 °C, con preferencia de aproximadamente -10 a aproximadamente 100 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario. El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 10 min - aproximadamente 48 h, con preferencia de aproximadamente 30 min - 24 h. De ser necesario, se puede emplear un tiempo de reacción no inferior o no superior al anterior.

[0203]

[Etapa 4]

El compuesto (IV') se puede producir, en la etapa 4, de la misma manera que en la etapa 2, llevando a cabo hidrólisis, oxidación, reducción, adición nucleofílica, desprotección, y similares con el grupo funcional R del compuesto (IV) para convertirlo en el grupo funcional R'.

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

[0204]

[Etapa 5]

En la etapa 5, el compuesto (I) se obtiene

haciendo reaccionar el compuesto (IV') con el compuesto (V) por reacción de acoplamiento, reacción de adición, reacción de sustitución, reacción de condensación, y similares de acuerdo con un método conocido, y similares.

[0205]

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

[0206]

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen hidróxido de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares; hidrógeno-carbonato de metal alcalino tales como hidrógeno-carbonato de sodio, y similares; carbonato de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares; sales de cesio tales como carbonato de cesio, y similares; fosfatos de metal alcalino tales como fosfato tripotásico, y similares; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares; amina tales como trimetilamina, trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina, y similares; amina cíclica tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno(DBU), y similares, y otros.

[0207]

Los ejemplos del reactivo de paladio incluyen paladio-carbon, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0),

dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), trans-diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), acetato de paladio (II), y similares.

[0208]

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

[0209]

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

[0210]

Esta reacción se puede llevar a cabo sin solvente o en un solvente conocido, por ejemplo, solventes tales como agua; alcoholes (metanol, etanol, y similares); éteres (éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, y similares); hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, y similares); ésteres (acetato de etilo, y similares); hidrocarburos

halogenados (cloroformo, diclorometano, y similares); nitrilos (acetonitrilo, y similares); amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, y similares); cetonas (acetona, 2-butanona, y similares); sulfóxidos (dimetilsulfóxido, y similares), y otros. Estos solventes se pueden usar solos o en una mezcla en una proporción apropiada.

[0211]

En esta reacción, se pueden añadir tamices moleculares de ser necesario.

[0212]

Esta reacción se puede realizar bajo irradiación con microondas de ser necesario.

[0213]

Esta reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, y similares, de ser necesario.

[0214]

En esta reacción, por 1 mol de compuesto de partida, un reactivo nucleofílico se usa, en general, en aproximadamente 0,5 - aproximadamente 10 moles, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, la cantidad de la base es, en general, de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 equivalentes, la cantidad del reactivo de paladio o reactivo de cobre es aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 0,5 equivalentes, la cantidad del ligando de fosfina es, en general, de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 -

aproximadamente 0,5 equivalentes y la cantidad de la ciclohexil-1,2-diamina es, en general, de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 1 equivalentes. La temperatura de reacción es, en general, de 0 °C - 200 °C, con preferencia 50 °C - 150 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0215]

La reacción de adición y reacción de sustitución se puede llevar a cabo usando un reactivo nucleofílico tales como metal orgánico (por ejemplo, LDA, butil-litio, bromuro de metilmagnesio), y similares. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en un solvente apropiado tales como solvente aprotónico, y similares (por ejemplo, compuesto polar (por ejemplo, DMF, DMSO, HMPA), compuesto de nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), compuesto de éter (THF, dioxano, éter dietílico, éter dibutílico, dimetoxietano), un compuesto de cetona (acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares), un hidrocarburo aromático halogenado (por ejemplo, monoclorobenceno, diclorobenceno, y similares), un hidrocarburo alifático (hexano, heptano, octano) y uno de sus solventes mixtos, y similares).

Estas reacciones se puede llevar a cabo bajo una atmósfera tales como nitrógeno, argón, y similares de ser necesario.

[0216]

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

[0217]

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -78 a aproximadamente 60 °C, con preferencia de aproximadamente -20 a aproximadamente 20 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario. El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 10 min - aproximadamente 24 h, con preferencia de aproximadamente 30 min - 12 h. De ser necesario, se puede emplear un tiempo de reacción no inferior o no superior al anterior.

[0218]

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

Esta reacción se puede llevar a cabo en condiciones conocidas en general. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo en un solvente apropiado tales como THF, y similares, por adición de derivado de ácido azodicarboxílico tales como diisopropilazodicarboxilato, dietilazodicarboxilato, y similares y reactivo de fósforo orgánico tales como trifenilfosfina, y similares a los dos tipos de sustratos antes mencionados.

[0219]

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

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

[0220]

Los ejemplos del agente de condensación de deshidratación para usar en esta reacción incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) o un clorhidrato de ellos, N,N'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio, y similares.

[0221]

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

[0222]

Esta reacción se lleva a cabo con preferencia en un solvente conocido, por ejemplo, solventes tales como amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, y similares); hidrocarburos halogenados (diclorometano, y similares); ésteres (acetato de etilo, y similares); hidrocarburos

(ciclohexano, n-hexano, y similares); hidrocarburos aromáticos (tolueno, y similares); éteres (tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano y 1,2-dimetoxietano, y similares); o nitrilos (acetonitrilo, y similares), y otros.

[0223]

En esta reacción, por 1 mol de compuesto de partida, la cantidad de compuesto (V) es, en general, de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles y la cantidad de agente de condensación de deshidratación es de aproximadamente 1 - aproximadamente 100 equivalentes, con preferencia 1 - 5 equivalentes. La temperatura de reacción es, en general, de 0 °C - 100 °C, con preferencia 0 °C - 60 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0224]

Cuando el compuesto (I) es un compuesto de amida, el compuesto (I) también se puede producir activando un grupo carboxilo de compuesto (V) o compuesto (IV') de acuerdo con un método de activación conocido y haciendo reaccionar el compuesto con el compuesto (IV') o el compuesto (V), donde cada uno tiene un grupo amino.

[0225]

Como el método de activación de un grupo carboxilo, se adopta un método general, por ejemplo, un método de producción de un anhídrido de ácido usando éster de ácido clorofórmico, cloruro de pivaloílo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo, y similares; un método de producción de un haluro de ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, y similares; y

un método de producción de éster de 1-hidroxibenzotriazol o pentafluorofenol, y similares usando un agente de condensación de deshidratación, y similares.

[0226]

Un ejemplo representativo es un método de producción de un haluro de ácido. Por ejemplo, se puede producir haluro de ácido tratando ácido carboxílico con un agente de halogenación tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, y similares y, como un aditivo, por ejemplo, se puede añadir N,N-dimetilformamida.

El método de producción de un haluro de ácido se lleva a cabo con preferencia en un solvente conocido, por ejemplo, solventes tales como hidrocarburos halogenados (diclorometano, y similares); éteres (tetrahidrofurano, éter dietílico, y similares); o hidrocarburos aromáticos (tolueno, y similares), y otros o sin solvente.

[0227]

En esta reacción, la cantidad de agente de halogenación es, en general, de aproximadamente 1 - aproximadamente 100 equivalentes, con preferencia 1 - 5 equivalentes, por 1 mol de compuesto de partida. La temperatura de reacción es, en general, de -78 °C a 100 °C, con preferencia 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0228]

Después de activación de un grupo carboxilo de compuesto (V) tal como se mencionó con anterioridad, se hace reaccionar con un grupo amino del compuesto (IV')

para dar el compuesto (I), que un compuesto de amida. De modo alternativo, después de la activación de un grupo carboxilo de compuesto (IV'), se hace reaccionar con un grupo amino de compuesto (V) para dar el compuesto (I), que es un compuesto de amida. Esta reacción se lleva a cabo con preferencia en un solvente conocido, por ejemplo, solventes tales como hidrocarburos halogenados (diclorometano, y similares); éteres (tetrahidrofurano, éter dietílico, y similares); o amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y similares), y otros.

[0229]

La temperatura de reacción es, en general, de -78 °C a 150 °C, con preferencia 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0230]

[Etapa 6]

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

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

Los ejemplos del reactivo de paladio incluyen

paladio-carbon, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), trans-diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), acetato de paladio (II), y similares, con preferencia tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y similares.

Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de metal alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares; hidrógeno-carbonato de metal alcalinos tales como hidrógeno-carbonato de sodio, y similares; carbonato de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares; sales de cesio tales como carbonato de cesio, y similares; fosfatos de metal alcalino tales como fosfato tripotásico, y similares; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares; aminas tales como trimetilamina, trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina, y similares; aminas cíclicas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), etc., y similares. Se prefieren carbonato de sodio, carbonato de cesio, fosfato tripotásico, y similares.

Los ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-ter-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',-4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-

(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-ter-butilfosfina, triciclohexilfosfina, (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina), y similares.

Esta reacción se lleva a cabo en un solvente conocido, por ejemplo, solventes tales como agua; alcoholes (metanol, etanol, y similares); éteres (éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, y similares); hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, y similares); ésteres (acetato de etilo, y similares); hidrocarburos halogenados (cloroformo, diclorometano, y similares); nitrilos (acetonitrilo, y similares); amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, y similares); cetonas (acetona, 2-butanona, y similares); sulfóxidos (dimetilsulfóxido, y similares), y otros. Estos solventes se pueden mezclar en una proporción apropiada o pueden no usarse. Se prefieren solvente mezcla de 1,2-dimetoxietano-agua, y similares.

Esta reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, y similares, de ser necesario.

En esta reacción, por 1 mol de compuesto de partida, se usa el reactivo de paladio en aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 0,5 equivalentes, la base se usa en aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 equivalentes y el ligando de fosfina se usa en aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes,

con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 0,5 equivalentes. La temperatura de reacción es, en general, de 0 °C a 200 °C, con preferencia 50 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0231]

[Etapa 7]

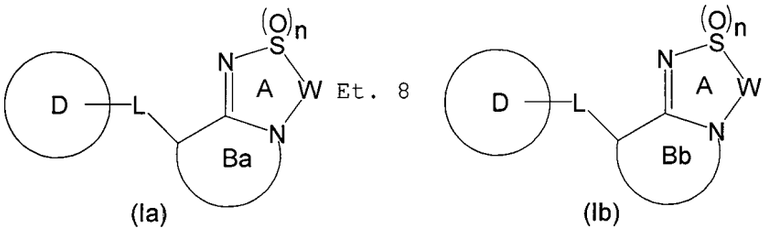
En la etapa 7, el compuesto (I) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (VIa) con el compuesto (III) o el compuesto (IIIa) de la misma manera que en la etapa 3.

[0232]

En cualquier etapa, si también se desea, se puede usar una reacción de protección conocida, desprotección, reacción de acoplamiento, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de cicloalquilación, reacción de deshidroxilación, reacción de hidrogenación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de fluoración, reacción de extensión de la cadena de carbonos o reacción de intercambio de sustituyentes, y similares, solas o en combinación de dos o más de ellas.

[0233]

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



Et. 8

Esquema de reacción 2

[Etapa 8]

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

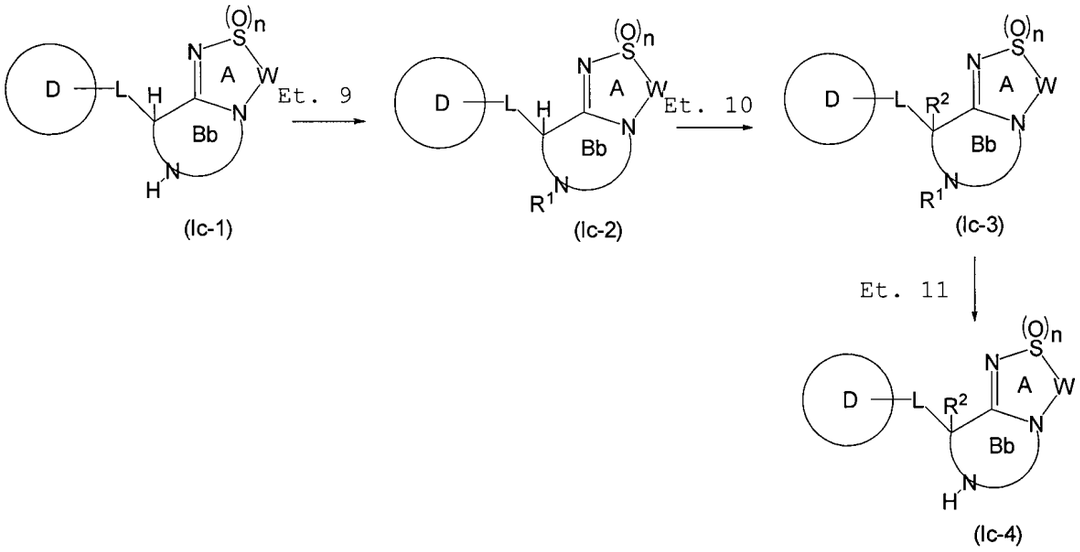
[0234]

Los ejemplos del reacción de reducción incluyen una reacción que utiliza un reactivo reductor de metales tales como borhidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, y similares y una reducción catalítica usando un metal de transición (paladio-carbón, platino-carbón, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio, etc.) bajo una atmósfera de hidrógeno. De estas reacciones, se prefiere la reducción catalítica que usa un metal de transición (paladio-carbón, óxido de platino (IV), rodio). Los ejemplos del solvente orgánico por usar para la reducción catalítica incluyen metanol, etanol, alcohol butílico terciario, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetona, acetato de etilo, ácido acético, benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares. Se prefieren metanol, etanol, tetrahidrofurano, y similares.

[0235]

La temperatura de reacción de la reacción de reducción es, en general, de -20 a 80 °C, con preferencia de aproximadamente 0 a aproximadamente 40 °C. Se puede emplear una temperatura no inferior o no superior a estas temperaturas de ser necesario. El tiempo de reacción de la reacción de reducción es, en general, de 5 min - 24 h, con preferencia de aproximadamente 30 min - 12 h. De ser necesario, se

puede emplear un tiempo de reacción no inferior o no superior al anterior. Además, la reacción se puede llevar a cabo bajo presurización de ser necesario. La presión por aplicar es, en general, de 1,1 - 50 atm, con preferencia 2 - 10 atm.



Esquema de reacción 3

[Etapa 9]

Por otra parte, cuando de los átomos constitutivos del anillo Bb saturado es un átomo de nitrógeno, es decir, la estructura mostrada en la fórmula (Ic-1), se puede obtener el compuesto (Ic-2), en donde el átomo de nitrógeno se modifica por alquilación, acilación, reacción de protección, y similares de etapa 9.

La alquilación se lleva a cabo usando un agente de alquilación apropiado en un solvente apropiado. Los ejemplos del agente de alquilación incluyen haluro de alquilo (yodometano, yodoetano, etc.), y similares.

Ejemplos del solvente incluyen solventes tales como agua, metanol, etanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo,

acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares. Estos solventes se pueden mezclar en una relación apropiada o pueden no usarse.

Además, esta reacción no está limitada, en particular, y se puede llevar a cabo también en presencia de una base apropiada (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio, trietilamina, DBU, DBN (1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno), y similares). Cuando se usa una base, se prefieren carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares.

La temperatura de reacción es, en general, de aproximadamente -30 a aproximadamente 150 °C, con preferencia de aproximadamente -10 a aproximadamente 100 °C. El tiempo de reacción es, en general, de aproximadamente 10 min - aproximadamente 48 h, con preferencia de aproximadamente 30 min - 24 h.

[0236]

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

La reacción de protección se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido en general, por ejemplo, el método descrito en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, New York, 1999, y similares.

[Etapa 10]

Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma manera que en la alquilación de la [Etapa 9]. Además, la deuteración (R^2=D) se puede llevar a cabo también haciendo reaccionar una fuente de deuterio tales como

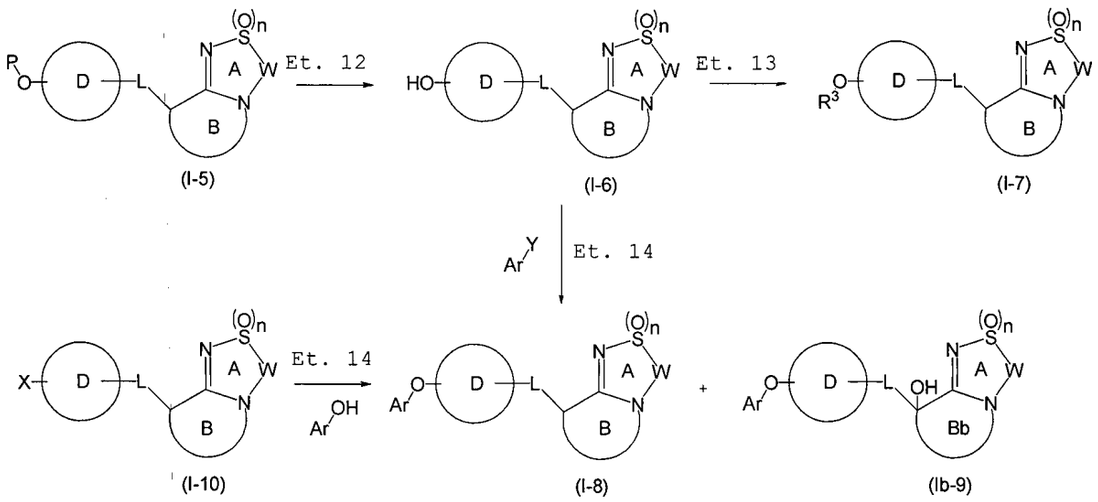
deuterio, metanol deuterado, y similares en un solvente apropiado en presencia de una base tales como hidruro de sodio, y similares.

[Etapa 11]

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

[0237]

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



Esquema de reacción 4

[Etapa 12]

Una desprotección se puede llevar a cabo por medio de una reacción apropiada de desprotección de un grupo protector conocido. Por ejemplo, cuando el grupo protector P es un grupo protector de silicio tales como

un grupo t-butildimetilsililo, y similares, la desprotección se puede llevar a cabo usando TBAF como agente de desprotección y un reactivo que tiene un ion halógeno tales como ácido clorhídrico, y similares.

Esta reacción se lleva a cabo en un solvente conocido, por ejemplo, solventes tales como hidrocarburos halogenados (diclorometano, y similares); éteres (tetrahidrofurano, éter dietílico, y similares), y otros.

La temperatura de reacción es, en general, de -78 °C a 150 °C, con preferencia 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

Además, el grupo protector hidroxi no está limitado, en particular, siempre que se pueda eliminar fácil y selectivamente. Por ejemplo, se pueden usar aquellos descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, New York, 1999.

[0238]

[Etapa 13]

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

[0239]

[Etapa 14]

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

[0240]

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen hidróxido de metal alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares; hidrógeno-carbonato de metal alcalinos tales como hidrógeno-carbonato de sodio, y similares; carbonato de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares; sales de cesio tales como carbonato de cesio, y similares; fosfatos de metal alcalino tales como fosfato tripotásico, y similares; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares; amida de sodio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares; aminas tales como trimetilamina, trietilamina, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, diisopropilamina, y similares; aminas cíclicas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno(DBU) etc., y similares. Estas bases se pueden usar solas o en una combinación de dos o más de ellas.

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

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

Esta reacción se puede llevar a cabo sin solvente o en un solvente conocido, por ejemplo, solventes tales como agua; alcoholes (metanol, etanol, y similares); éteres (éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, y similares); hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, y similares);

ésteres (acetato de etilo, y similares); hidrocarburos halogenados (cloroformo, diclorometano, y similares); nitrilos (acetonitrilo, y similares); amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona, y similares); cetonas (acetona, 2-butanona, y similares); sulfóxidos (dimetilsulfóxido, y similares), y otros. Estos solventes se pueden usar solos o en una mezcla en una proporción apropiada.

[0241]

En esta reacción, se pueden añadir tamices moleculares de ser necesario.

[0242]

Esta reacción se puede realizar bajo irradiación con microondas de ser necesario.

[0243]

Esta reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, y similares, de ser necesario.

[0244]

En esta reacción, por 1 mol de compuesto de partida, se usa haluro de arilo, ácido arilborónico o arilboroxina, en general, de aproximadamente 0,3 - aproximadamente 10 moles, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles, la cantidad de la base es, en general, de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 equivalentes, la cantidad de reactivo de cobre es de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 5 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes y la cantidad de ligando es, en general, de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 5

equivalentes, con preferencia de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 2 equivalentes. La temperatura de reacción es, en general, de 0 °C a 200 °C, con preferencia 20 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

[0245]

En particular, cuando Y de Ar-Y en la etapa 14 es un átomo de flúor o un átomo de cloro, esta etapa se puede llevar a cabo en un solvente apropiado para el compuesto (I-6). En esta reacción, se puede usar una base de ser necesario.

Ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares. Se prefieren N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares. Estos solventes se pueden usar solos o en una mezcla en una proporción apropiada.

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

Esta reacción se puede realizar bajo irradiación con microondas de ser necesario.

Esta reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de, por ejemplo, nitrógeno, argón, y similares, de ser necesario.

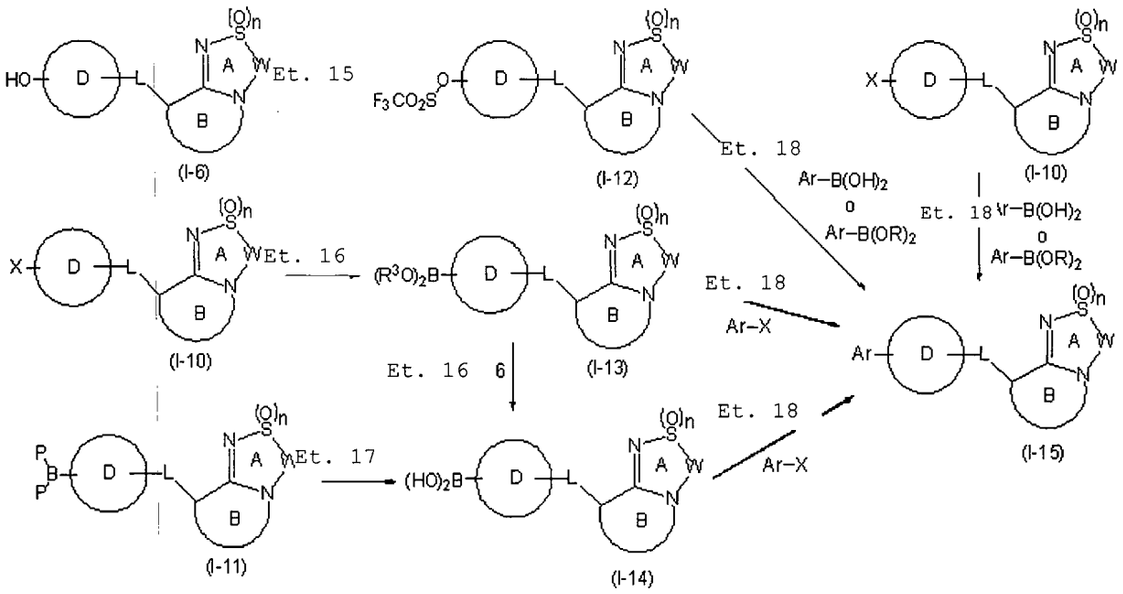
En esta reacción, por 1 mol de compuesto de partida, Ar-Y se usa, en general, en aproximadamente 0,3 - aproximadamente 10 moles, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 moles y la cantidad de la base es, en general, de aproximadamente

0,1 - aproximadamente 100 equivalentes, con preferencia de aproximadamente 1 - aproximadamente 5 equivalentes. La temperatura de reacción es, en general, de 0 °C a 200 °C, con preferencia 20 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 100 h, con preferencia de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 50 h.

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

[0246]

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



Esquema de reacción 5

[Etapa 15]

Cuando el anillo D tiene un grupo hidroxi, el compuesto (I-12) se puede obtener usando un agente de trifluorometansulfonilación respecto del compuesto (I-6) en un solvente apropiado. En este caso, también se puede añadir una base apropiada.

Los ejemplos del agente de trifluorometansulfonilación incluyen cloruro de trifluorometansulfonilo, anhídrido trifluorometansulfónico, y similares.

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

Ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, y similares.

[Etapa 16]

Cuando el anillo D tiene un átomo de halógeno, el compuesto (I-13) se puede obtener usando éster de ácido borónico respecto del compuesto (I-10) en presencia de

un catalizador de metal en un solvente apropiado. En este caso, también se puede añadir una base apropiada. El compuesto (I-14) se puede producir durante la reacción. Además, el compuesto (I-14) se puede obtener hidrolizando el compuesto aislado (I-13).

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

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

Los ejemplos del catalizador de metal incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), y similares.

Ejemplos del solvente incluyen 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, y similares.

[Etapa 17]

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

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, y similares y los ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, y similares.

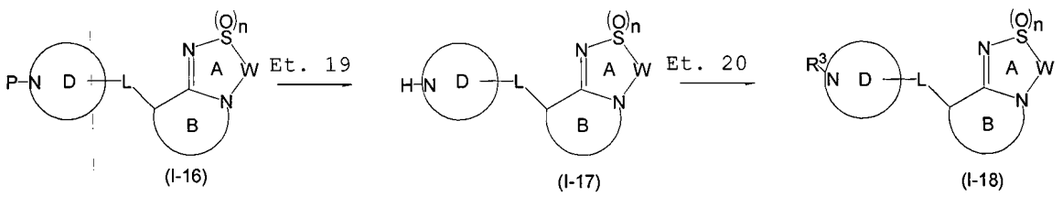
[Etapa 18]

En la etapa 18, el compuesto (I-15) se puede obtener aplicando un método similar a la reacción de acoplamiento usando un reactivo de paladio en la etapa

6 de compuesto (I-10), (I-12), (I-13) o (I-14).

[0247]

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



(I-16) (I-17) (I-18)

Esquema de reacción 6

[Etapa 19]

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

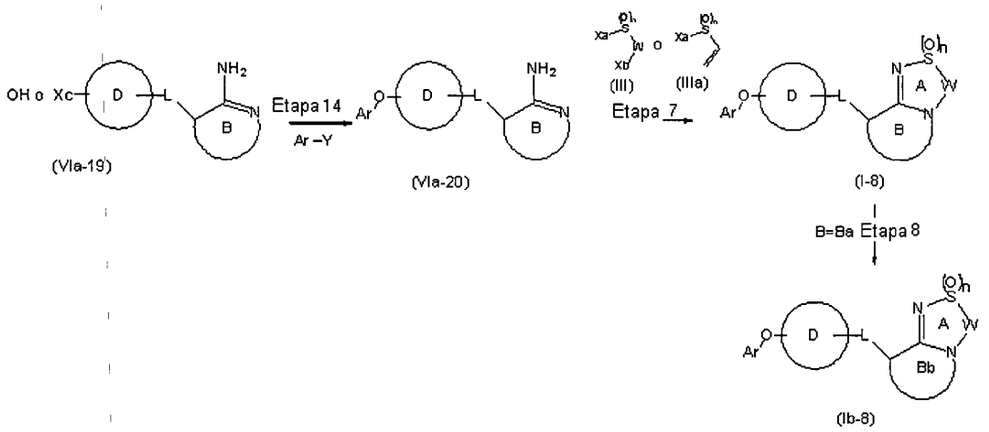
[Etapa 20]

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

[0248]

También se pueden aplicar la etapa 9 - etapa 20 mencionadas con anterioridad al compuesto (VIa) en el Esquema de reacción 1 y, después de ello, se pueden obtener los compuestos (I) y (Ib) de acuerdo con la etapa 7 y la etapa 8.

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

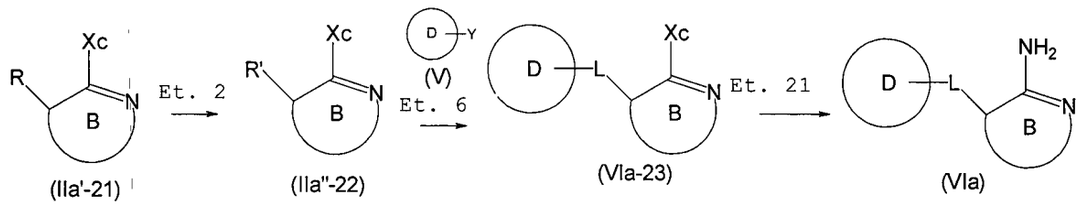


Esquema de reacción 7

[0249]

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

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



Esquema de reacción 8

[0250]

[Etapa 21]

La Etapa 21 se puede llevar a cabo de la misma

manera que en la reacción de acoplamiento descrita en la etapa 5 y usando una fuente de amino tales como 1,1-difenilmetanimina, y similares.

[0251]

Como la base por usar en esta reacción, se pueden mencionar t-butóxido de sodio, y similares, como el reactivo de paladio, se pueden mencionar tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y similares, como ligando, se pueden mencionar 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, y similares y como solvente, se pueden mencionar tolueno, y similares.

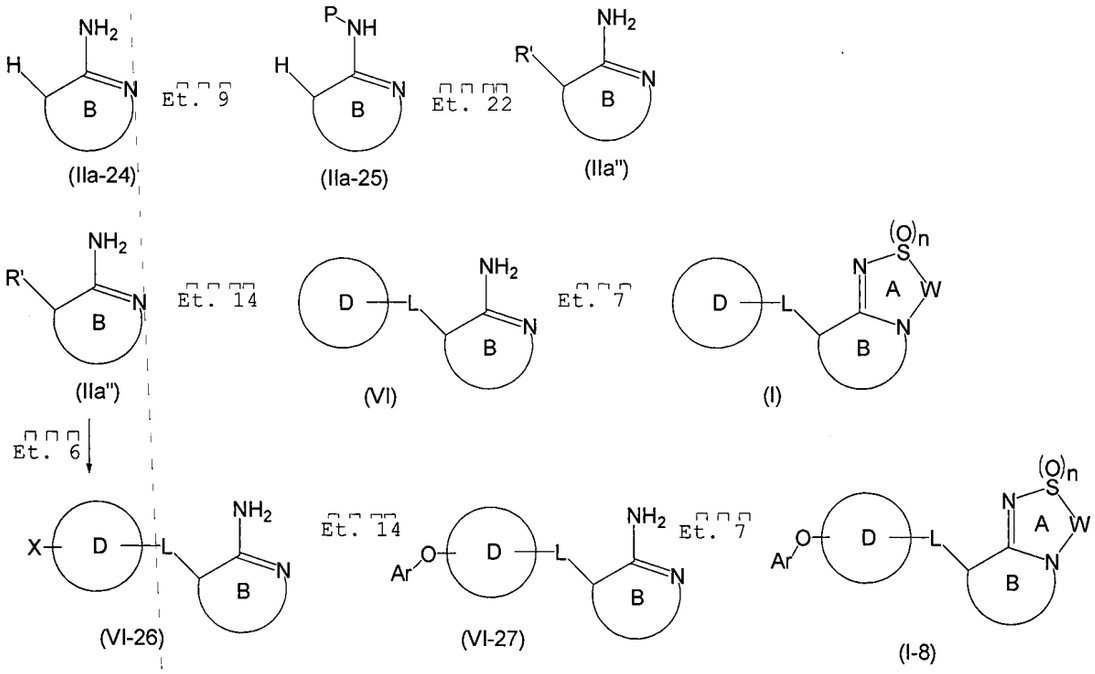
Cuando se usa 1,1-difenilmetanimina como una fuente de amino, se debe llevar a cabo (4) la desprotección del grupo amino protegido descrito en la etapa 2 después de la reacción de acoplamiento.

[0252]

El compuesto (IIa") también se puede producir por medio de una ruta además de la mostrada en el Esquema de reacción 1. El compuesto (IIa) en donde X=H, a saber, el compuesto (IIa-24), se somete a la reacción de protección descrita en la etapa 9 para dar el compuesto (IIa-25).

[Etapa 22]

A continuación, el compuesto (IIa") funcionalizado se puede producir haciendo reaccionar una base y hacer reaccionar un agente de funcionalización apropiado en la etapa 22. En este caso, se puede añadir un aditivo apropiado.



Esquema de reacción 9

Por ejemplo, cuando R'=$B(OH)_2$, se pueden mencionar n-butil-litio, y similares como una base, borato de triisopropilo, y similares se pueden mencionar como un agente de funcionalización, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, y similares como un aditivo y se pueden mencionar tetrahidrofurano, y similares como un solvente. A continuación, se debe llevar a cabo (4) la desprotección del grupo amino protegido descrito en la etapa 2. La desprotección puede proceder durante esta reacción.

Usando el compuesto (IIa") así producido, el compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, por medio de la etapa 14 y la etapa 7. De modo alternativo, el compuesto (I-8) también se puede producir por medio de la etapa 6, la etapa 14 y la etapa 7 y usando el compuesto (IIa").

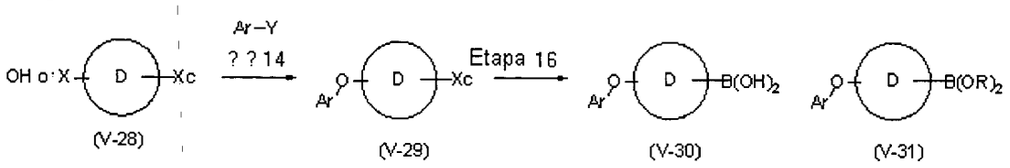
En los esquemas de reacción 1 - 9 mencionados con

anterioridad, en un compuesto que tiene el anillo A, el anillo B y el anillo D, cuando el anillo B es el anillo Bb y el átomo de carbono del anillo B para unir con el anillo D tiene un átomo de hidrógeno, se puede obtener un subproducto en donde el átomo de carbono del anillo B para unir con el anillo D se hidroxila en una etapa usando el compuesto. Uno de sus ejemplos es el subproducto (Ib-9) de la etapa 11.

El subproducto puede no estar indicado en cada esquema de reacción.

En los esquemas de reacción 1 - 9 mencionados con anterioridad, en un compuesto que tiene el anillo B y el anillo A, cuando el anillo B es el anillo Ba, la etapa 8 se puede llevar a cabo en este estadio para convertir el anillo Ba en el anillo Bb.

Los reactivos (ácido arilborónico, haluro de arilo, y similares) usados en las etapas antes mencionadas pueden ser productos asequibles en comercios o también se pueden preparar por medio de un método conocido o un método análogo. También se pueden preparar haluro de arilo (V-29), ácido arilborónico (V-30) y éster de ácido arilborónico (V-31) por medio del siguiente método.



Esquema de reacción 10

El derivado de haluro de arilo (V-29) se puede producir de la misma manera que en la etapa 14 y usando el compuesto (V-28) que tiene el mismo o dos átomos de halógeno diferentes y Ar-Y en donde Y es un grupo

hidroxi o el compuesto (V-28) que tiene un átomo de halógeno y un grupo hidroxi y Ar-Y en donde Y es un átomo de halógeno. A continuación, el ácido arilborónico (V-30) o éster de ácido arilborónico (V-31) se puede producir llevando a cabo la etapa 16.

[0253]

El compuesto (I) o uno de sus intermediarios también se puede resolver ópticamente por medio de un método conocido o un método análogo para dar una forma ópticamente activa del compuesto (I) o una forma ópticamente activa del intermediario. Como un método de resolución óptica, se puede mencionar un método conocida per se, por ejemplo, recristalización por fraccionamiento, método de columna quiral, método diastereomérico, y similares. En la "recristalización por fraccionamiento", una sal se forma a partir de un racemato y un compuesto ópticamente activo [por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc.), que se separa por recristalización por fraccionamiento, y similares y, si se desea, se somete a una etapa de neutralización para dar un isómero óptico libre. En el "método de columna quiral", un racemato o una de sus sales se somete a una columna para separación de isómero óptico (columna quiral). Por ejemplo, en cromatografía líquida, se añade un racemato a una columna quiral tales como ENANTIO-OVM (fabricado por TOSO) o series CHIRAL fabricadas por DAICEL, y similares y evoluciona con agua, un tampón (por ejemplo, tampón de fosfato), un solvente orgánico (por ejemplo, hexano, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo,

ácido trifluoroacético, dietilamina, trietilamina, y similares) o uno de sus solventes mixtos para separar un isómero óptico. Por ejemplo, en la cromatografía gaseosa, se usa una columna quiral tales como CP-Chirasil-DeX CB (fabricado por GL Sciences Inc.), y similares para lograr la separación. En el "método diastereomérico", se hacen reaccionar un racemato y un reactivo ópticamente activo para dar una mezcla diastereomérica, luego se someten a un medio de separación general (por ejemplo, recristalización por fraccionamiento, método de cromatografía, etc.) para dar un diastereómero y se someten a una reacción química (por ejemplo, hidrólisis ácida, hidrólisis básica, hidrogenólisis, etc.) para disociar un resto de reactivo ópticamente activo, obteniendo el isómero óptico objeto. Los ejemplos del "reactivo ópticamente activo" incluyen ácidos orgánicos ópticamente activos tales como MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético, y similares; haluros de alcoximetilo ópticamente activos tales como (1R-endo)-2-(clorometoxi)-1,3,3-trimetilbiciclo[2,2,1]heptano, y similares, y otros.

[0254]

El compuesto (I) o uno de sus intermediarios obtenidos por medio de los métodos anteriores se puede aislar y purificar, por ejemplo, por un medio de separación general tales como recristalización, deti, cromatografía, y similares. Cuando se obtiene el compuesto (I) como un compuesto libre, se puede convertir en una sal por medio de un método conocido *per se* o un método análogo (por ejemplo, neutralización, etc.). Cuando se obtiene el compuesto (I) como una sal,

se puede convertir en una forma libre u otra sal por medio de un método conocido *per se* o un método análogo.

Como una sal del compuesto (I) o uno de sus intermediarios, se usan una sal farmacológicamente aceptable, y similares. Por ejemplo, se usan sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, y similares. Los ejemplos preferidos de las sales con bases inorgánicas incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares, sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, y similares, sal de aluminio, sal de amonio, y similares. Los ejemplos preferidos de las sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares. Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos preferidos de las sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares. Los ejemplos preferidos de las sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similares. Los ejemplos preferidos de las sales con aminoácidos ácidos incluyen

sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares. De ellos, se prefiere la sal farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto (I) o el intermediario tiene un grupo funcional básico, sus ejemplos incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares. Cuando el compuesto (I) o el intermediario tiene un grupo funcional ácido, sus ejemplos incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares, sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, y similares, sal de amonio, y similares.

[0255]

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero, este isómero se puede obtener como producto simple por método de síntesis y método de separación (concentración, extracción de solvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.) conocidos per se.

[0256]

El compuesto de la presente invención es de utilidad como un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades tales como

(1) enfermedades mentales [por ejemplo, depresión, depresión mayor, depresión bipolar, trastorno distímico, trastorno emocional (trastorno afectivo estacional, y similares), depresión recurrente, depresión posparto, trastorno de estrés, síntoma depresivo, manía, ansiedad,

trastorno de ansiedad generalizado, síndrome de ansiedad, trastorno de pánico, fobia, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo, síndrome de estrés postraumático, trastorno de estrés postraumático, síndrome de Tourette, autismo, trastorno de ajuste, trastorno bipolar, neurosis, esquizofrenia (por ejemplo, síntoma positivo, síntoma negativo, alteración cognitiva), neurosis, síndrome de fatiga crónica, neurosis por ansiedad, neurosis compulsiva, trastorno de pánico, epilepsia, ansiedad, estado mental de ansiedad, anormalidad emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, desmayo, adición, bajo deseo sexual, trastorno de hiperactividad de déficit de atención (ADHD), depresión psicótica mayor, depresión mayor refractaria, depresión por resistencia al tratamiento], (2) enfermedades neurodegenerativas [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia multiinfarto, demencia frontotemporal, demencia frontotemporal de tipo Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Pick, síndrome de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, enfermedad de Down, demencia vascular, parkinsonismo posencefalítico, demencia de cuerpos de Lewy, demencia por HIV, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de neurogénesis motriz (MND), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o enfermedad priónica, parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple], (3) trastornos de memoria cognitiva relacionados con la edad [por ejemplo, trastornos de memoria relacionados con la edad, demencia senil]

(4) trastornos del sueño [por ejemplo, trastornos del

sueño intrínsecos (por ejemplo, insomnio psicofisiológico, y similares), trastorno del sueño extrínseco, trastornos del ritmo circadiano (por ejemplo, síndrome de cambio de zona horaria (jet lag), trastorno del sueño por trabajo por turnos, patrón irregular de sueño-vigilia, fase de sueño retrasada, síndrome de fase de sueño avanzada, sueño-vigilia no de 24 horas, y similares), parasomnia, trastornos del sueño asociados con el trastorno médico interno o psiquiátrico (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, neurosis por ansiedad), insomnio por estrés, insomnio, neurosis insomne, síndrome de apnea en sueño],

(5) depresión respiratoria causada por anestésicos, enfermedad traumática o enfermedad neurodegenerativa, y similares,

(6) lesión cerebral traumática, anorexia neurótica, trastorno alimenticio, anorexia nerviosa, hiperorexia, otro trastorno alimenticio, dependencia del alcohol, abuso de alcohol, amnesia por alcohol, paranoia por alcohol, preferencia de alcohol, deprivación de alcohol, demencia por alcohol, envenenamiento por alcohol, celos por alcohol, manía alcohólica, trastorno mental dependiente del alcohol, locura por alcohol, farmacofilia, farmacofobia, farmacomanía, deprivación de fármacos, migraña, cefalea por estrés, cefalea tensional, neuropatía diabética, obesidad, diabetes, espasmo muscular, enfermedad de Meniere, ataxia autonómica, alopecia, glaucoma, hipertensión, enfermedad cardíaca, taquicardia, insuficiencia

cardíaca, hiperventilación, asma bronquial, apnea, síndrome de muerte súbita infantil, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, impotencia, trastorno climatérico, infertilidad, cáncer, síndrome de inmunodeficiencia causada por infección por HIV, síndrome de inmunodeficiencia causada por estrés, meningitis cerebroespinal, acromegalia, incontinencia, síndrome metabólico, osteoporosis, úlcera péptica, síndrome de intestino irritable, enfermedad de intestino inflamatorio, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, trastorno gastrointestinal por estrés, vómito neurótico, úlcera péptica, diarrea, constipación, íleo posoperatorio, trastorno gastrointestinal por estrés, y similares, en mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, oveja, mono, humano, y similares).

[0257]

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

[0258]

Se puede usar un profármaco del compuesto (I') de la misma manera como con el compuesto (I') que comprende el compuesto (I). Un profármaco del compuesto (I') implica un compuesto que se convierte en el compuesto (I') con una reacción debida a una enzima, ácido gástrico, etc. en la condición fisiológica en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I') por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; un compuesto que se

convierte en el compuesto (I') por hidrólisis, etc. debido al ácido gástrico, etc.

[0259]

Un profármaco del compuesto (I') puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I') a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I') a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y ter-butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I') a una acilación, alquilación, tostorilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I') a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxi en el compuesto (I') a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxi en el compuesto (I') a una etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloximetilesterificación, etoxicarboniloxietilesterificación, ftalidilesterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificación, ciclohexiloxicarboniletilesterificacón y metilamidación, etc.), y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I') por medio de

un método conocido *per se*. Un profármaco para el compuesto (I') puede ser uno que se convierte en el compuesto (I') en una condición fisiológica, tales como las descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7 (Design of Molecules), p. 163-198 (HIROKAWA SHOTEN).

[0260]

Como el compuesto de la presente invención es superior en las propiedades cinéticas in vivo (por ejemplo, vida media farmacológica en plasma, transferencia cerebral, estabilidad metabólica), muestra baja toxicidad (por ejemplo, más superior como un medicamento en términos de toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción farmacológica, carcinogenicidad, y similares), se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral a mamíferos (por ejemplo, humano, mono, vaca, caballo, cerdo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, oveja, cabra, etc.) directamente como un medicamento o una composición farmacéutica que contiene portador farmacéuticamente aceptable, etc. "Parenteral" incluye la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, intratumoral, administración proximal tumoral, administración directa a una lesión, y similares.

[0261]

Mientras la dosis diaria del compuesto de la presente invención varía según la ruta de administración, el síntoma, y similares, es, por

ejemplo, de 0,001 - 1000 mg/kg de peso corporal, con preferencia de 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia, de 0,1 - 10 mg/kg de peso corporal, por, por ejemplo, administración oral a pacientes con esquizofrenia (adultos, peso corporal 40 - 80 kg, por ejemplo, 60 kg). Esta dosis se puede administrar en 1 a 3 porciones por día.

[0262]

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede usar solo o en forma de una composición farmacéutica preparada de acuerdo con un método conocido per se como un método de producción de preparaciones farmacéuticas (por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa, etc.) mezclando el compuesto de la presente invención y portadores farmacéuticamente aceptables. Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención se puede administrar con seguridad por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, rectal, vaginal, intraperitoneal, lesión, etc.) en forma de, por ejemplo, comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido de desintegración oral, comprimido bucal, y similares), píldora, polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), tableta, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, películas (por ejemplo, películas de desintegración

oral, película adhesiva mucosal oral), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), pellet, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), gota oftálmica, y similares.

[0263]

Como el "portador farmacológicamente aceptable" antes mencionado, se usan diversos portadores orgánicos o inorgánicos utilizados de modo convencional como materiales de partida de preparaciones. Por ejemplo, se usan excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, y similares para preparaciones sólidas y se usan solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes tampón, agentes suavizantes, y similares para preparaciones líquidas. De ser necesario, también se pueden usar aditivos para preparaciones tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, endulzantes, y similares.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanca, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano, y similares.

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

Los ejemplos del agente aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanca, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,

polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y similares.

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

Ejemplos del solvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares.

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

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

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

Los ejemplos del agente tampón incluyen soluciones tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, y similares.

Los ejemplos del agente suavizante incluyen alcohol bencílico, y similares.

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

Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfitos, ácido ascórbico, α-tocoferol, y similares.

[0264]

Mientras que la composición farmacéutica varía según la forma de dosificación, el método de administración, el portador, y similares, la composición se puede producir por adición del compuesto de la presente invención en una proporción en general del 0,01-100% (p/p), con preferencia 0,1-95% (p/p), de la cantidad total de la preparación de acuerdo con un método convencional.

[0265]

El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros ingredientes activos (de ahora en adelante, abreviado como fármaco concomitante).

[0266]

Como el fármaco concomitante, se pueden mencionar, por ejemplo, los siguientes.

benzodiazepina (clordiazepóxido, diazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, clonazepam, alprazolam, etc.), inhibidor del canal de calcio de tipo L (pregabalina, etc.), antidepresivo tricíclico o tetracíclico (clorhidrato de imipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, etc.), inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (maleato de fluvoxamina, clorhidrato de fluoxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina,

oxalato de escitalopram, etc.), inhibidor de recaptación de serotonina-noradrenalina (clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de desvenlafaxina, etc.), inhibidor de recaptación de noradrenalina (mesilato de reboxetina, etc.), inhibidor de recaptación de noradrenalina-dopamina (clorhidrato de bupropiona, etc.), mirtazapina, clorhidrato de trazodona, clorhidrato de nefazodona, clorhidrato de bupropiona, maleato de setiptilina, agonista de 5-HT_{1A} (clorhidrato de buspirona, citrato de tandospirona, clorhidrato de osemozotano, etc.), antagonista de 5-HT_3 (ciamemazina, etc.), inhibidor β de corazón no selectivo (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de oxprenolol, etc.), antagonista de histamina H_1 (clorhidrato de hidroxizina, etc.), fármaco terapéutico para esquizofrenia (clorpromazina, haloperidol, sulpirida, clozapina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de flutenazina, olanzapina, fumarato de quetiapina, risperidona, aripiprazol, etc.), antagonista de CRF, otro fármaco antiansidad (meprobamato, etc.), antagonista de taquiquinina (MK-869, saredutant, etc.), medicamento que actúa sobre el receptor metabotrópico de glutamato, antagonista de CCK, antagonista de adrenalina β3 (clorhidrato de amibegrona, etc.), inhibidor de GAT-1 (clorhidrato de tiagabina, etc.), inhibidor del canal de calcio de tipo N, inhibidor de anhidrasa carbónica II, agonista del sitio de NMDA glicina, antagonista de NMDA (memantina, etc.), agonista del receptor de benzodiazepina de tipo periférico, antagonista de vasopresina, antagonista de vasopresina V1b, antagonista de vasopresina V1a,

inhibidor de fosfodiesterasa, antagonista opioide, agonista opioide, uridina, agonista del receptor de ácido nicotínico, hormona tiroidea (T3, T4), TSH, TRH, inhibidor de MAO (sulfato de tenelzina, sulfato de tranilcipromina, moclobemida, etc.), antagonista de 5-HT_{2A}, agonista inverso de 5-HT_{2A}, inhibidor de COMT (entacapona, etc.), fármaco terapéutico para trastorno bipolar (carbonato de litio, valproato de sodio, lamotrigina, riluzol, felbamato, etc.), antagonista de canabinoide CB1 (rimonabant, etc.), inhibidor de FAAH, inhibidor del canal de sodio, fármaco anti-ADHD (clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de metanfetamina, etc.), fármaco terapéutico para dependencia de alcohol, fármaco terapéutico para autismo, fármaco terapéutico para síndrome de fatiga crónica, fármaco terapéutico para espasmo, fármaco terapéutico para síndrome de fibromialgia, fármaco terapéutico para cefalea, fármaco terapéutico para insomnio (etizolam, zopiclona, triazolam, zolpidem, ramelteona, indiplona, etc.), fármaco terapéutico antitabaquismo, fármaco terapéutico para miastenia gravis, fármaco terapéutico para infarto cerebral, fármaco terapéutico para manía, fármaco terapéutico para hipersomnio, fármaco terapéutico para dolor, fármaco terapéutico para distimia, fármaco terapéutico para autonomicataxia, fármaco terapéutico para disfunción sexual masculina y femenina, fármaco terapéutico para migraña, fármaco terapéutico para jugador patológico, fármaco terapéutico para síndrome de piernas inquietas, fármaco terapéutico para adición a sustancias, fármaco terapéutico para enfermedad relacionada con alcohol, fármaco terapéutico para

síndrome de intestino irritable, fármaco terapéutico para enfermedad de Alzheimer (donepezilo, galantamina, memantina, etc.), fármaco terapéutico para enfermedad de Parkinson, fármaco terapéutico para ALS (riluzol, etc., factor neurotrófico, etc.), fármaco terapéutico para anormalidad lipídica tipo agente reductor del colesterol (serie de estatina (pravastatina de sodio, atrovastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (clofibrato, etc.), inhibidor de escualeno sintetasa), fármaco terapéutico para comportamiento anormal o supresor de dromomanía debido a demencia (sedantes, ansiolíticos, etc.), inhibidor de la apoptosis, fármaco antiobesidad, fármaco terapéutico para diabetes, fármaco terapéutico para hipertensión, fármaco terapéutico para hipotensión, fármaco terapéutico para reumatismo (DMARD), agente anticáncer, fármaco terapéutico para paratiroidea (PTH), antagonista del receptor de calcio, hormona sexual o uno de sus derivados (progesterona, estradiol, benzoato de estradiol, etc.), mejorador de la diferenciación neuronal, mejorador de la regeneración nerviosa, fármaco antiinflamatorio no esteroide (meloxicam, fenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, etc.), esteroide (dexametasona, acetato de cortisona, etc.), fármaco anticitoquinas (inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa, etc.), medicamento de anticuerpos, ácido nucleico o derivado de ácido nucleico, fármaco de aptámero, y similares.

[0267]

Al combinar el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se puede lograr un efecto

superior como

(1) la dosis se puede reducir en comparación con la administración individual del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante,

(2) el fármaco concomitante se puede seleccionar de acuerdo con la condición de los pacientes (caso moderado, caso grave, y similares),

(3) el período de tratamiento se puede fijar por más tiempo al seleccionar un fármaco concomitante que tiene una acción y un mecanismo diferentes del compuesto de la presente invención,

(4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido seleccionando un fármaco concomitante que tiene una acción y un mecanismo diferentes del compuesto de la presente invención,

(5) se puede lograr un efecto sinérgico con un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

[0268]

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

Cuando se usa el agente de combinación de la presente invención, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido y el compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas y el fármaco concomitante o una de sus composiciones farmacéuticas se puede administrar a un sujeto de administración de forma simultánea o se puede administrar en momentos diferentes. La dosis del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con

la dosis clínicamente usada y se puede seleccionar apropiadamente según un sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad, la combinación, y similares.

El modo de administración del agente de combinación de la presente invención no está limitado en particular, y es suficiente con combinar el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante en la administración. Los ejemplos de tal modo de administración incluyen los siguientes:
(1) administración de una preparación única obtenida por procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) la administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se produjeron por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se produjeron por separado, por la misma vía de administración de una forma escalonada, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se produjeron por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se produjeron por separado, por diferentes vías de administración en una forma escalonada (por ejemplo, administración en el orden de compuesto de la presente invención y fármaco concomitante o en el orden inverso), y similares.
[0269]

El agente de combinación de la presente invención tiene baja toxicidad y, por ejemplo, se pueden mezclar el compuesto de la presente invención o (y) el fármaco concomitante antes mencionado, de acuerdo con un método conocido per se, con un portador farmacológicamente aceptable para dar composiciones farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo una cápsula blanda), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida, y similares que se pueden administrar de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración local, al recto, vena, y similares). Una inyección se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraorgánica o directamente sobre la lesión.

Como el portador farmacológicamente aceptable de utilidad para la producción del agente de combinación de la presente invención, se pueden mencionar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como materiales de preparación. Por ejemplo, se pueden usar excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes para preparaciones sólidas. Se pueden usar solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes tampón y agentes suavizantes, y similares para preparaciones líquidas. De ser necesario, se pueden usar también cantidades apropiadas de aditivos generales tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes endulzantes, adsorbentes, agentes humectantes, y similares de ser apropiado.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, azúcar blanca, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano, y similares.

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

Los ejemplos del agente aglutinante incluyen celulosa cristalina, azúcar blanca, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y similares.

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

Ejemplos del solvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, Macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva, y similares.

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

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como estearíltrietanolamina, laurilsulfato sódico, laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerina, y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa,

hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares; y similares.

[0270]

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

Los ejemplos del agente tampón incluyen soluciones tampón tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, y similares.

Los ejemplos del agente suavizante incluyen alcohol bencílico, y similares.

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

Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfitos, ácido ascórbico, α-tocoferol, y similares.

[0271]

La relación de composición del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención se puede seleccionar de forma apropiada según el sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades, y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención varía según la forma de una preparación y de modo usual va e aproximadamente el 0,01 al 100% en peso, con preferencia de aproximadamente el 0,1 al 50% en peso, con mayor preferencia de aproximadamente el 0,5 al 20% en peso, en base a toda la preparación.

Mientras que el contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía según la forma de una preparación, va usualmente de aproximadamente el 0,01 al 100% en peso, con preferencia de aproximadamente el 0,1 al 50% en peso, con mayor preferencia de aproximadamente el 0,5 al 20% en peso, en base a toda la preparación.

Mientras que el contenido de los aditivos tales como portador, y similares en el agente de combinación de la presente invención varía según la forma de una preparación, va, en general, de aproximadamente el 1 al 99,99% en peso, con preferencia de aproximadamente el 10 al 90% en peso, en base a toda la preparación.

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

Ejemplos

[0272]

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación, que no se construyen para ser limitativos y la invención se puede cambiar dentro del alcance de la presente invención.

[0273]

En los siguientes ejemplos, la "temperatura ambiente" muestra en general de aproximadamente 10 °C a de aproximadamente 35 °C. Las proporciones para solventes mixtos muestran, a menos que se especifique otra cosa, proporciones de mezcla en volumen. A menos que se especifique otra cosa, % muestra % en peso.

[0274]

En la cromatografía en columna de gel de sílice, NH básico implica el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano. Las proporciones de solventes eluidos son proporciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique otra cosa.

[0275]

En los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

pf: punto de fusión

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

DMSO: dimetilsulfóxido

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

DIEA: N,N-diisopropiletilamina

DEAD: dietilazodicarboxilato

IPE: éter diisopropílico

ac.: solución acuosa

TEA: trietilamina

sat.: saturado

tamices moleculares 4A: tamices moleculares 4 angstrom

DME: 1,2-dimetoxietano

$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

NaH: hidruro de sodio

BSA: albúmina de suero bovina

EDTA: ácido etilendiamintetraacético

HBSS: solución salina balanceada de Hanks

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

HMPA: triamida hexametilfosfórica

D-MEM: medio Eagle modificado con Dulbecco

N: normal

%h: peso húmedo

^{1}H-RMN (espectro de resonancia magnética nuclear protónica) era RMN de tipo transformación de Fourier medida. Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (marca comercial), y similares. Los picos con protones muy moderados tales como un grupo hidroxilo, un grupo amino, clorhidrato, bromhidrato, y similares no se describen. Además, los picos que coincidían con señales de agua, solventes deuterados u otros solventes no se describen.

[0276]

Para indicar los resultados de medición de ^{1}H RMN, se usan las siguientes abreviaturas.

[0277]

s: singulete, d: doblete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, t: triplete, q: cuarteto, dq: doble cuarteto, m: multiplete, brs: singulete amplio, spt: septeto, quin: quinteto, sxt: sexteto, J: constante de acoplamiento, Hz: hertz

[0278]

El MS (espectro de masa) se midió por LC/MS (espectrómetro de masa y cromatografía líquida). Como el método de ionización, se usó el método de ionización a presión atmosférica (API). El método API incluye método de ESI (ElectroSpray Ionization), método APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) y método de modo iónico mixto de ESI+APCI.

Los datos indicaron los datos experimentales. En general, se observa un pico iónico molecular; sin embargo, no se puede observar en algunos casos. En el caso de que un compuesto tenga un grupo ter-

butoxicarbonilo (-Boc), se puede usar un pico después de eliminación de un grupo ter-butoxicarbonilo o un grupo ter-butilo como un ion de fragmento. En el caso de una sal, se observa, en general, un pico de ion molecular o un pico de ion de fragmento de forma libre. Además, se pueden describen picos de iones moleculares varios de isótopo.

[0279]

Para los valores de análisis elemental (Anal.), se describen aquellos calculados (Calc.) y aquellos experimentales (exp.).

Cuando se realizó HPLC preparativa para purificación y se describió como C18, se usó columna de gel de sílice unido a octadecilo.

[0280]

Ejemplo 1

2,2-dióxido de N-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida

[0281]

A) 2,2-dióxido de 3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxilato de metilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60%, 2,0 g) en THF seco (100 mL) se añadieron bajo enfriamiento con hielo 3-aminopirazin-2-carboxilato de metilo (1,53 g) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (2,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (2,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Cloruro de 2-cloroetansulfonilo (2,1 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a la solución acuosa

de hidrógeno-carbonato de sodio (15,1 g) (400 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó sucesivamente con agua y una pequeña cantidad de metanol y se secó para dar el compuesto del título (1,62 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 244,1.

[0282]

B) 2,2-dióxido de N-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida

A una suspensión de 2,2-dióxido de 3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxilato de metilo (1,58 g) en metanol (13 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (13 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N (13,2 mL) y metanol se evaporó a presión reducida. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó sucesivamente con agua y metanol y se secó para dar un sólido marrón (866 mg). El sólido obtenido (734 mg) se disolvió en DMF (20 mL), se añadieron 4-sec-butilanilina (0,70 mL), HOBt (686 mg) y EDCI HCl (859 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) y se recristalizó en etanol con contenido de agua para dar el compuesto del título (332 mg) en forma

de cristales de color amarillo pálido.

[0283]

Ejemplo 2

2,2-dióxido de 7-metil-N-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida

[0284]

A) 2-amino-5-metilpiridin-3-carbonitrilo

A una solución de 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina (3,74 g) en DMF (30 mL) se añadió cianuro de cobre (I) (4,48 g) y la mezcla se agitó bajo irradiación con microondas a 180 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, se agregó solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (50 mL) y la mezcla se agitó. El material insoluble se filtró a través de celite. La capa acuosa y la capa orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto se recogió, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (357 mg) en forma de un sólido incoloro.

MS (ESI+), hallado: 134,1.

[0285]

B) 2-amino-5-metilpiridin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-amino-5-metilpiridin-3-carbonitrilo (353 mg) en etanol (10 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla de carbonato de sodio (10,6 g), agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) bajo enfriamiento con hielo con agitación. La capa orgánica se separó, se

lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (373 mg) en forma de un sólido incoloro.

MS (ESI+), hallado: 181,1.

[0286]

C) 2,2-dióxido de 7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxilato de etilo

A una solución de 2-amino-5-metilpiridin-3-carboxilato de etilo (368 mg) en DMF (20 mL) se añadieron piridina (0,66 mL) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,32 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron agua (50 mL) y carbonato de sodio (1 g), cloruro de sodio se saturó y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (111 mg) en forma de un sólido marrón.

MS (ESI+), hallado: 271,1.

[0287]

D) 2,2-dióxido de ácido 7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxílico

A una solución de 2,2-dióxido de 7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxilato de etilo (106 mg) en metanol (1 mL) se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1 mL) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 N (1,05 mL) y agua (1 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con agua y una pequeña cantidad de THF y se secó para dar el compuesto del título (79 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 243,1.

[0288]

E) 2,2-dióxido de 7-metil-N-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida

A una suspensión de 2,2-dióxido de ácido 7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxílico (76 mg) en DMF (3 mL) se añadieron 4-sec-butilanilina (0,069 mL), HOBt (67 mg) y EDCI HCl (84 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido obtenido se recristalizó en DMSO-etanol para dar el compuesto del título (114 mg) en forma de cristales de color amarillo pálido.

[0289]

Ejemplo 3

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se produjo el compuesto del Ejemplo 3.

[0290]

Ejemplo 4

2,2-dióxido de N-(4-ciclopropilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida

[0291]

2,2-dióxido de ácido 3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxílico (150 mg) se disolvió

en DMF (5 mL), se añadieron 4-ciclopropilanilina (131 mg), HOBt (151 mg), EDCI HCl (189 mg) y DIEA (0,23 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo y cristales insolubles se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (168 mg) en forma de cristales de color amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,42-0,78 (2H, m), 0,78-1,09 (2H, m), 1,72-2,06 (1H, m), 3,47-3,85 (2H, m), 4,65-4,85 (2H, m), 6,71-6,98 (1H, m), 6,99-7,32 (2H, m), 7,32-7,70 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J = 6,4, 1,9Hz), 8,52 (1H, dd, J = 7,6, 1,9Hz), 12,01 (1H, s).

Anal. calc. para $C_{17}H_{17}N_3O_3S$: C. 59,46; H. 4,99; N. 12,24. Exp.: C. 59,23; H. 4,91; N. 12,19.

[0292]

Ejemplos 5 - 12

De la misma manera que en el Ejemplo 4, se produjeron los compuestos de los Ejemplos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12.

[0293]

Ejemplo 13

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

[0294]

A) 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamida

A una solución de ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico (3,54 g) en

DMF (80 mL) se añadieron HOBt-NH_3 (4,48 g) y EDCI HCl (5,65 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título (1,10 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,18-4,35 (4H, m), 6,89(1H, d, J = 8,3Hz), 7,19 (1H, brs), 7,34-7,44 (2H, m), 7,80 (1H, brs).

[0295]

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

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

MS (ESI+), hallado: 262,9.

[0296]

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

A una solución de 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg) en DMF

(1 mL) se añadieron tolueno (2 mL), 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamida (74,9 mg), carbonato de cesio (248 mg), 9,9-dimetil-4,5-(difenilfosfino)xanteno (33,0 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (34,8 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 5 h y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se recristalizó en (metanol/éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (25,4 mg).

[0297]

Ejemplo 14

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

[0298]

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

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

MS (ESI+), hallado: 247,4.

[0299]

B) 2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-dihidropirido[2,1-

c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-bifenil-4-ilpiridin-2-amina (700 mg) en THF deshidratado (30 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 568 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (1390 mg) en THF deshidratado (30 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (652 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,54 (2H, m), 4,60-4,76 (2H, m), 6,73 (1H, t, J = 6,8Hz), 7,34-7,42 (1H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,66-7,76 (5H, m), 7,80 (1H, dd, J = 6,6, 1,7Hz).

pf 315-316 °C

MS (API+), hallado: 337,0

Anal. calc. para $C_{19}H_{16}N_2O_2S$-0,2H_2O: C.66,94; H. 4,88; N. 8,22. Exp.: C. 67,25; H. 4,82; N. 8,15.

[0300]

Ejemplo 15

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

[0301]

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

Una mezcla de 3-bromopiridin-2-amina (1200 mg), fosfato tripotásico (2945 mg), 4-isopropilfenol (1134 mg), yoduro de cobre (I) (132 mg) y ácido picolínico (171 mg) en DMSO (40 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se filtró a través de celite y el

filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (180,4 mg) en forma de un sólido de color marrón pálido.

MS (ESI+), hallado: 229,1.

[0302]

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

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

[0303]

Ejemplo 16

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

[0304]

A) 3-{[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil}piridin-2-amina

Una mezcla de 4-isopropilbencenotiol (2,288 g), 3-bromopiridin-2-amina (2,0 g), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,669 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,529 g) y DIEA (7,47 mL) en tolueno (57,8 mL) se agitó durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno a 120 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua, se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2508 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.
MS (ESI+), hallado: 245,3.
[0305]
B) 2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

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

[0306]
Ejemplo 17

El compuesto del Ejemplo 17 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 16.

[0307]
Ejemplo 18

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

[0308]
Ejemplo 19
2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenil]sulfinil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0309]

A una mezcla de 2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (137,4 mg) en DMF deshidratada (3 mL) se añadió una mezcla de ácido 3-cloroperbenzoico (75%, 99 mg) en DMF deshidratada (3 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de sulfito de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada

de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (67,6 mg) en forma de un sólido blanco.

[0310]

Ejemplo 20

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

[0311]

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (125,5 mg) y ácido 3-cloroperbenzoico (75%, 190 mg) en DMF deshidratada (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de sulfito de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (48,4 mg) en forma de un sólido blanco.

[0312]

Ejemplo 21

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

[0313]

De la misma manera que en el Ejemplo 19, el compuesto del título (112,2 mg) se obtuvo a partir de

2,2-dióxido de 9-(bencilsulfanil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (220 mg).

[0314]

Ejemplo 22

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

[0315]

De la misma manera que en el Ejemplo 20, el compuesto del título (40,3 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(bencilsulfanil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (220 mg).

[0316]

Ejemplo 23

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

[0317]

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

Una mezcla de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (8,67 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (668 mg), ácido 4-isopropilfenilborónico (2844 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (2,0 g) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2267 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 213,4

[0318]

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

dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (6H, d, J = 7,2Hz), 2,92 (1H, spt, J = 6,9Hz), 3,37-3,51 (2H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 6,8Hz), 7,22-7,34 (2H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 7,2, 1,9Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,7Hz).

pf 239-241 °C

Anal. calc. para $C_{16}H_{18}N_2O_2S$: C.63,55; H. 6,00; N. 9,26. Exp.: C. 63,37; H. 6,00; N. 9,28.

[0319]

Ejemplo 24

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

[0320]

Ejemplo 25

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

[0321]

A) 3-{[4-(1-metiletil)fenil]etinil}piridin-2-amina

Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,811 g), 3-bromopiridin-2-amina (2 g), 1-etinil-4-isopropilbenceno (1,667 g) y yoduro de cobre (I) (0,22 g) en trietilamina (38,6 mL) se calentó a reflujo. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1273 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 237,4.

[0322]

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

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

MS (ESI+), hallado: 241,4.

[0323]

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

Una mezcla de 3-{2-[4-(1-metiletil)fenil]etil}piridin-2-amina (150 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 125 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (305 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadieron solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (149 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó en acetonitrilo y éter diisopropílico para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (6H, d, J = 7,2Hz), 2,63-2,96 (5H, m), 3,37-3,50 (2H, m), 4,50-4,68 (2H, m), 6,56 (1H, t, J = 6,8Hz), 7,03-7,30 (4H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,2, 1,5Hz), 7,65 (1H, dd, J = 6,8, 1,5Hz).

Anal. calc. para $C_{18}H_{22}N_2O_2S$-0,25H_2O: C. 64,55; H. 6,77; N. 8,36. Exp.: C. 64,46; H. 6,65; N. 8,34.

[0324]

Ejemplo 26

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

[0325]

Una mezcla de 3-{[4-(1-metiletil)fenil]etinil}piridin-2-amina (150 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 127 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (310 mg) en THF deshidratado (5 mL)

bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadieron solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó en acetonitrilo y éter diisopropílico para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (6H, d, J = 7,2Hz), 2,81-3,07 (1H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 4,56-4,67 (2H, m), 6,64 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,25-7,36 (2H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J = 6,8, 1,5Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,2, 1,5Hz).

pf 258-262 °C

Anal. calc. para $C_{18}H_{18}N_2O_2S$-0,125H_2O: C.65,78; H. 5,60; N. 8,52. Exp.: C. 65,75; H. 5,63; N. 8,51.

[0326]

Ejemplo 27

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

[0327]

A) 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamida

A 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carbonitrilo (200 mg) se añadieron ácido sulfúrico concentrado (2 mL) y agua (0,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó

con agua purificada y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (190,6 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,80 (2H, brs), 7,23 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,58-7,70 (2H, m).

[0328]

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

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

[0329]

Ejemplo 28

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

[0330]

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,91 (3H, m), 1,94-2,15 (1H, m), 3,18-3,38 (2H, m), 3,39-3,67 (2H, m), 3,70-4,06 (3H, m), 7,25-7,32 (2H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,63-7,69 (2H, m).

pf 238-239 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{20}N_2O_2S$: C. 67,03; H. 5,92; N. 8,23. Exp.: C. 66,75; H. 5,91; N. 8,14.

[0331]

Ejemplo 29

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

[0332]

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

A una mezcla de 2-aminopiridin-3-carbonitrilo (4800 mg) y clorhidrato de hidroxiamina (4200 mg) en etanol (125 mL) se añadió una solución de carbonato de sodio (6406 mg) en agua (25 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (5442 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 153,4.

[0333]

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

Una mezcla de 2-amino-N'-hidroxipiridin-3-carboxiamida (1070 mg), HOBt □ H_2O (1185 mg), EDCI HCl (1483 mg) y ácido 4-isopropilbenzoico (1270 mg) en DMF deshidratada (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 80 °C durante 24 h. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (302 mg) en forma de un sólido blanco.
MS (ESI+), hallado: 281,1.

[0334]

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

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

[0335]

Ejemplo 30

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

[0336]

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

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

MS (ESI+), hallado: 253,2.

[0337]

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

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11-1,57 (5H, m), 1,62-1,93 (5H, m), 2,39-2,58 (1H, m), 3,36-3,54 (2H, m), 4,55-4,70 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 6,8Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,37-7,46 (2H, m), 7,60(1H, d, J = 6,4Hz), 7,75(1H, d, J = 6,4Hz).

pf 294-298 °C

[0338]

Ejemplo 31

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

[0339]

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

Una mezcla de carbonato de sodio (1,905 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (519 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (2,5 g) y 3-bromopiridin-2-amina (1,555 g) en 1,2-dimetoxietano (60 mL) y agua (12 mL)

se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,289 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 263,1.

[0340]

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

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,40-3,54 (2H, m), 4,59-4,73 (2H, m), 6,65-6,79 (1H, m), 6,96-7,14 (4H, m), 7,14-7,27 (1H, m), 7,34-7,50 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,60-7,71 (1H, m), 7,74-7,83 (1H, m).

pf 252-253 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{16}N_2O_3S$-0,25H_2O: C.63,94; H. 4,66; N. 7,85. Exp.: C. 63,93; H. 4,55; N. 7,78.

[0341]

Ejemplo 32

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

[0342]

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

Una mezcla de carbonato de sodio (412 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (112 mg), ácido 4-(1-metilpropil)fenilborónico (450 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (336 mg) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) y agua (3 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (392 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 227,3.

[0343]

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

Una mezcla de 3-[4-(1-metilpropil)fenil]piridin-2-amina (300 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 265 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (648 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (376 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se

cristalizó en THF, acetonitrilo y éter diisopropílico para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,21 (3H, d, J = 7,2Hz), 1,59 (2H, quin, J = 7,3Hz), 2,62 (1H, sxt, J = 7,1Hz), 3,39-3,50 (2H, m), 4,57-4,72 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,3, 1,7Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6,1,7Hz).

pf 237-239 °C

Anal. calc. para $C_{17}H_{20}N_2O_2S$-0,1H_2O: C.64,16; H. 6,40; N. 8,80. Exp.: C. 64,21; H. 6,39; N. 8,73.

[0344]

Ejemplo 33

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

[0345]

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

Una mezcla de carbonato de sodio (906 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (247 mg), ácido 4-(1-metiletoxi)fenilborónico (1000 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (0,739 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) y agua (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (883 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 229,1.

[0346]

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

Una mezcla de 3-[4-(1-metiletoxi)fenil]piridin-2-amina (350 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 307 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (750 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (360 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó en THF, acetonitrilo y éter diisopropílico para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (6H, d, J = 6,0Hz), 3,38-3,55 (2H, m), 4,54-4,79 (3H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0Hz), 6,88-7,01 (2H, m), 7,39-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,9Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,8, 1,5Hz).

pf 245-247 °C

Anal. calc. para $C_{16}H_{18}N_2O_3S$: C.60,36; H. 5,70; N. 8,80. Exp.: C. 60,13; H. 5,57; N. 8,84.

[0347]

Ejemplo 34

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

[0348]

A) 3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (0,903 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,246 g), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (1,14 g) y 3-bromopiridin-2-amina (0,737 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) y agua (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de

nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,069 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 255,1.

[0349]

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

Una mezcla de 3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina (350 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 275 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (673 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (333 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó en THF, acetonitrilo y éter diisopropílico para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,39-3,53 (2H, m), 4,56-4,75 (2H, m), 6,73 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,35-7,49 (2H, m), 7,58-7,75 (3H, m), 7,81 (1H, dd, J = 6,8, 1,5Hz).

pf 249-251 °C

Anal. calc. para $C_{14}H_{11}F_3N_2O_3S$-0,2H_2O: C. 48,33; H. 3,30; N. 8,05. Exp.: C. 48,43; H. 3,12; N. 8,09.

[0350]

Ejemplo 35

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

[0351]

A) 3-(4-ter-butilfenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (1,31 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,357 g), ácido 4-ter-butilfenilborónico (1,43 g) y 3-bromopiridin-2-amina (1,069 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) y agua (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,274 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 227,0.

[0352]

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

Una mezcla de 3-(4-ter-butilfenil)piridin-2-amina (350 mg) en THF deshidratado (5 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 309 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (756 mg) en THF deshidratado (5 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron agua y hexano. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (376 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se

cristalizó en THF, acetonitrilo y éter diisopropílico para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (9H, s),3,38-3,52 (2H, m), 4,52-4,75 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 6,8Hz), 7,35-7,53 (4H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,5Hz).

pf 291-292 °C

Anal. calc. para $C_{17}H_{20}N_2O_2S$: C.64,53; H. 6,37; N. 8,85. Exp.: C. 64,26; H. 6,38; N. 8,86.

[0353]

Ejemplo 36

2,2-dióxido de N'-{[4-(1-metiletil)fenil]carbonil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carbohidrazida

[0354]

A) 4-(1-metiletil)benzoato de metilo

Una mezcla de ácido 4-isopropilbenzoico (10 g) y ácido sulfúrico (5 mL) en metanol (50 mL) se calentó a reflujo durante la noche, se añadió hidrazina monohidrato (3,66 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (10,32 g) en forma de un aceite amarillo.

MS (ESI+), hallado: 179,0.

[0355]

B) 4-(1-metiletil)benzohidrazida

Una mezcla de 4-(1-metiletil)benzoato de metilo (10 g) e hidrazina monohidrato (5,62 g) en metanol (50

mL) se calentó a reflujo durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió tolueno (50 mL) y la mezcla se calentó at 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (9,22 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 179,0.

[0356]

C) Ácido 2-aminopiridin-3-carboxílico

Una mezcla de 2-aminonicotinato de metilo (4 g) y solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (35 mL) en THF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con THF. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,78 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 139,3.

[0357]

D) 2-amino-N'-{[4-(1-metiletil)fenil]carbonil}piridin-3-carbohidrazida

Una mezcla de 4-(1-metiletil)benzohidrazida (2194 mg), HOBt□H_2O (2073 mg), EDCI HCl (2595 mg) y ácido 2-aminopiridin-3-carboxílico (1700 mg) en DMF deshidratada (50 mL) se agitó a 60 °C durante la noche.

La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (2,4489 g) en forma de un sólido blanco. El licor madre se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (276,1 mg) en forma de un sólido blanco.
MS (ESI+), hallado: 299,3.

[0358]

E) 2,2-dióxido de N'-{[4-(1-metiletil)fenil]carbonil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carbohidrazida

Una mezcla de reactivo de Lawesson (746 mg) y 2-amino-N'-{[4-(1-metiletil)fenil]carbonil}piridin-3-carbohidrazida (1000 mg) en tolueno (50 mL) y THF deshidratado (50 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con THF para dar un sólido blanco (1082,2 mg). Una mezcla del sólido obtenido (80 mg) en DMSO (15 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 32,4 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (220 mg) en THF deshidratado (15 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice unida a sílice de aminopropilo (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (27,3 mg) en forma de un sólido blanco.

[0359]

Ejemplo 37

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

[0360]

Ejemplo 38

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

[0361]

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,28 (9H, s), 1,61-1,83 (3H, m), 1,83-2,09 (1H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,38-3,56 (2H, m), 3,66-3,93 (3H, m), 7,06-7,18 (2H, m), 7,28-7,37 (2H,

m).

pf 232-236 °C

Anal. calc. para $C_{17}H_{24}N_2O_2S$-0,125H_2O: C. 63,27; H. 7,57; N. 8,68. Exp.: C. 63,11; H. 7,71; N. 8,44.

[0362]

Ejemplo 39

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

[0363]

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,18 (3H, d, J = 7,2Hz), 1,54 (2H, quin, J = 7,2Hz), 1,62-1,81 (3H, m), 1,87-2,11 (1H, m), 2,50-2,67 (1H, m), 3,15-3,36 (2H, m), 3,37-3,56 (2H, m), 3,66-3,98 (3H, m), 7,03-7,22 (4H, m).

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

[0364]

Ejemplo 40

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

[0365]

Una mezcla de rodio-carbón al 5% (50% húmedo, 10

mg) y 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (110 mg) en THF (30 mL) y etanol (30 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 atm) a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (121 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó en THF y éter diisopropílico para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (6H, d, J = 6,1Hz), 1,61-1,81 (3H, m), 1,84-2,07 (1H, m), 3,17-3,30 (2H, m), 3,36-3,55 (2H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 3,72-3,94 (2H, m), 4,57 (1H, quin, J = 6,1Hz), 6,76-6,90 (2H, m), 7,02-7,15 (2H, m).

pf 191-192 °C

Anal. calc. para $C_{16}H_{22}N_2O_3S$-0,25H_2O: C. 58,78; H. 6,94; N. 8,57. Exp.: C. 58,82; H. 6,93; N. 8,52.

[0366]

Ejemplo 41

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

[0367]

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,87 (3H, m), 2,02 (1H, d, J = 6,0Hz), 3,22-3,30 (2H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,70-3,94 (3H, m), 7,24-7,40 (4H, m).

pf 207-208 °C

Anal. calc. para $C_{14}H_{15}N_2O_3SF_3$-0,2H_2O: C. 47,78; H. 4,41; N. 7,96. Exp.: C. 47,89; H. 4,38; N. 7,96.

[0368]

Ejemplo 42

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

[0369]

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (6H, d, J = 7,2Hz), 1,61-1,82 (3H, m), 1,86-2,09 (1H, m), 2,86 (1H, quin, J = 6,9Hz), 3,22-3,30 (2H, m), 3,37-3,58 (2H, m), 3,64-3,96 (3H, m), 7,03-7,14 (2H, m), 7,14-7,24 (2H, m).

pf 198-203 °C

Anal. calc. para $C_{16}H_{22}N_2O_2S$-0,125H_2O: C. 62,26; H. 7,27; N. 9,08. Exp.: C. 62,19; H. 7,34; N. 8,99.

[0370]

Ejemplo 43

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

[0371]

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (173 mg) y rodio-carbón al 5% (50% húmedo, 17 mg) en THF (50 mL) y etanol (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió dióxido de platino (17 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice unida a sílice de aminopropilo (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (153 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó en acetonitrilo y éter diisopropílico.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-1,84 (3H, m), 1,86-2,07 (1H, m), 3,28(2H,t, J = 6,4Hz), 3,48(2H,dq, J = 12,4,6,4Hz), 3,66-3,90 (3H, m), 6,89-6,98 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 7,18-7,27 (2H, m), 7,34-7,46 (2H, m).

[0372]

Ejemplo 44

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

[0373]

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (32,9 mg) se añadió a una mezcla de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,428 mL), 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (150 mg) y ácido bifenil-4-ilborónico (135 mg) en 1,2-dimetoxietano (5,701 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una

atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante la noche, se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, luego acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (44,5 mg) en forma de un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,37-3,53 (2H, m), 4,60-4,74 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,34-7,44 (1H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 7,67-7,76 (5H, m), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

MS (API+), hallado: 337,3

[0374]

Ejemplo 45

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

[0375]

Ejemplo 46

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

[0376]

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

A una solución de 3-bromopiridin-2-amina (1,0 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) se añadieron ácido naftalen-2-ilborónico (1,292 g), carbonato de sodio (1,225 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,334 g) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 5 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título (0,876 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,65 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 7,2, 4,9Hz), 7,44 (1H, dd, J = 7,2, 1,9Hz), 7,51-7,60 (3H, m), 7,91-8,03 (5H, m).

[0377]

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

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43-3,56 (2H, m), 4,62-4,74 (2H, m), 6,76 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,50-7,59 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,7, 1,5Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,2, 1,1Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,6, 0,9Hz), 7,88-8,01 (4H, m).

[0378]

Ejemplo 47

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

[0379]

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

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,74 (2H, brs), 6,68 (1H, dd, J = 7,2, 4,9Hz), 7,35-7,46 (4H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 7,56-7,65 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J = 4,9, 1,9Hz).

[0380]

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

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,46-3,54 (2H, m), 4,63-4,72 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,39-7,64 (8H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,2, 1,9Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,8, 1,5Hz).

[0381]

Ejemplo 48

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

[0382]

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,92 (3H, m), 1,94-2,13 (1H, m), 3,40-3,67 (3H, m), 3,72-3,99 (3H, m), 7,05-7,28 (2H, m), 7,30-7,70 (7H, m).

[0383]

Ejemplo 49

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

[0384]

A una solución de 2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (150 mg) en

THF/metanol (30 mL/30 mL) se añadió óxido de platino (IV) (50 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 h y material insoluble se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por recristalización (metanol-THF/éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (104,7 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,74-2,29 (4H, m), 3,26-3,37 (2H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 3,87-4,10 (3H, m), 7,30(1H, d, J = 1,9Hz), 7,42-7,51 (2H, m), 7,56-7,63 (1H, m), 7,75-7,85 (3H, m).

[0385]

Ejemplo 50

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

[0386]

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

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

MS (ESI+), hallado: 253,2.

[0387]

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

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,46-3,63 (2H, m), 4,63-4,76 (2H, m), 6,77 (1H, dd, J = 7,6,6,8Hz), 7,27-7,39 (1H, m), 7,39-7,50 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 4,2Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 7,76-7,85 (2H, m), 8,25 (1H, dd, J = 7,6, 1,5Hz).

pf 241-242 °C

Anal. calc. para $C_{17}H_{14}N_2O_2S_2$: C. 59,63; H. 4,12; N. 8,18. Exp.: C. 59,37; H. 4,12; N. 8,03.

[0388]

Ejemplo 51

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

[0389]

A) 4,4,5,5-tetrametil-2-{(E)-2-[4-(1-metiletil)fenil]etenil}-1,3,2-dioxaborolano

Una mezcla de trietilamina (246 mg), 1-etinil-4-isopropilbenceno (3500 mg), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3417 mg) y hidruro cloruro de

zirconoceno (626 mg) se agitó a 80 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió hexano y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6030 mg) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (6H, d, J = 7,2Hz), 1,31 (12H, s), 2,78-3,02 (1H, m), 6,11 (1H, d, J = 18,1Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,31-7,47 (3H, m).

[0390]

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

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

[0391]

Ejemplo 52

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

[0392]

A) 3-{[4-(1-metiletil)bencil]oxi}piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de cesio (2,82 g), 1,10-fenantrolina (0,208 g), (4-isopropilfenil)metanol (8,68 g), 3-bromopiridin-2-amina (1 g) y yoduro de cobre (I) (0,110 g) en tolueno (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 110 °C durante la noche y a 130 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,92 g) en forma de un sólido amarillo pálido.
MS (ESI+), hallado: 243,1.
[0393]
B) 2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)bencil]oxi}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto de A) antes mencionado.
[0394]
Ejemplo 53
2,2-dióxido de 9-(5-fenilfuran-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina
[0395]
A) 3-furan-2-ilpiridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa A, el compuesto del título (2600 mg) se obtuvo en forma de un sólido amarillo a partir de ácido furan-2-borónico (2500 mg) y 3-bromopiridin-2-amina (2974 mg).
MS (ESI+), hallado: 161,0.
[0396]
B) bromhidrato de 3-(5-bromofuran-2-il)piridin-2-amina

Una mezcla de bromo (1425 mg) en ácido acético (30 mL) se añadió a una mezcla de 3-furan-2-ilpiridin-2-amina (1500 mg) en ácido acético (30 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una mezcla de hexano y acetato de etilo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar el

compuesto del título (2674 mg) en forma de un sólido marrón.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86 (1H, d, J = 3,8Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,7,6,2Hz), 7,10(1H, d, J = 3,4Hz), 7,79 (2H, brs), 8,06 (1H, dd, J = 6,2,1,7Hz), 8,19 (1H, dd, J = 7,5,1,5Hz).

[0397]

C) 3-(5-fenilfuran-2-il)piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa A, el compuesto del título (1,19 g) se obtuvo en forma de un sólido amarillo a partir de bromhidrato de 3-(5-bromofuran-2-il)piridin-2-amina y ácido fenilborónico.

[0398]

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

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

[0399]

Ejemplo 54

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

[0400]

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

A una solución de 3-bromopiridin-2-amina (1,0 g) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) se añadieron ácido 2-fluorobifenil-4-ilborónico (1,623 g), carbonato de sodio (1,225 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,334 g) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se

lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización (THF/éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (1,175 g).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,74 (2H, s), 6,68 (1H, dd, J = 7,2, 4,9Hz), 7,35-7,46 (4H, m), 7,48-7,55 (2H, m), 7,56-7,65 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J = 4,9, 1,9Hz).

[0401]

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

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,45-3,54 (2H, m), 4,64-4,72 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,39-7,63 (8H, m), 7,75 (1H, dd, J = 7,2, 1,9Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,8, 1,5Hz).

[0402]

Ejemplo 55

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

[0403]

A una solución de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (200 mg) en THF/metanol (30 mL/30 mL) se añadió rodio sobre carbón al 5% (50 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. Platinum (IV) oxide (40 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h y material insoluble se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por recristalización (THF-acetato de etilo/éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (121,2 mg).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81-2,25 (4H, m), 3,25-3,38 (2H, m), 3,40-3,58 (2H, m), 3,86-3,99 (3H, m), 6,92-7,06 (2H, m), 7,32-7,48 (4H, m), 7,49-7,57 (2H, m).

[0404]

Ejemplo 56

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

[0405]

Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(4-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (224 mg), carbonato de potasio (149 mg), bis(pinacolato) diboro (232 mg), triciclohexilfosfina (43 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (35 mg) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se

recristalizó en etanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título (142 mg) en forma de un sólido blanco.

[0406]

Ejemplo 57

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

[0407]

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

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,71-2,04 (3H, m), 2,04-2,21

(1H, m), 3,20-3,32 (2H, m), 3,46(2H,t, J = 6,1Hz), 3,80(2H,t, J = 6,6Hz), 4,03 (1H, t, J = 5,7Hz), 6,96 (1H, d, J = 3,8Hz), 7,25-7,33 (1H, m), 7,35(1H, d, J = 3,8Hz), 7,37-7,46 (2H, m), 7,57-7,65 (2H, m).

[0408]

Ejemplo 58

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

[0409]

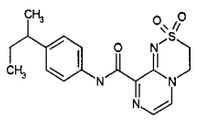
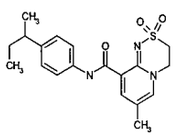
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 38.

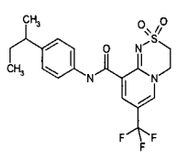
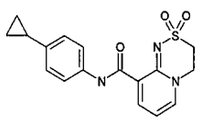
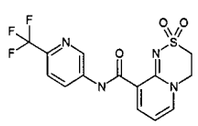
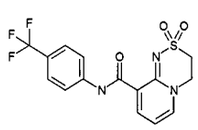
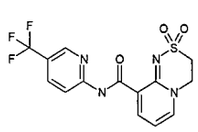
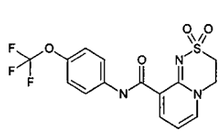
[0410]

Los compuestos de los Ejemplos 1 - 58 producidos por medio de los métodos antes mencionados o métodos análogos se muestran en las tablas siguientes. En las tablas, MS significa experimental.

[0411]

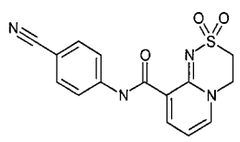
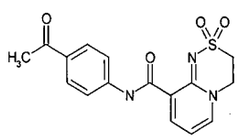
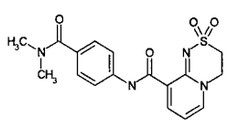
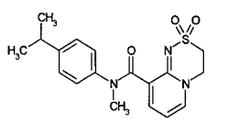
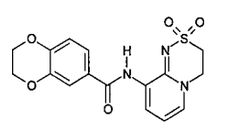
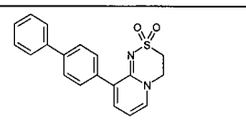
[Tabla 1]

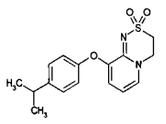
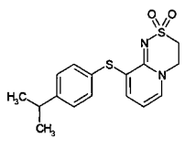
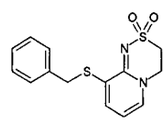
Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
1	2,2-dióxido de N-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			361,2
2	2,2-dióxido de 7-metil-N-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			374,2

3	2,2-dióxido de N-[4-(1-metilpropil)fenil]-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			428,1
4	2,2-dióxido de N-(4-ciclopropilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			344,2
5	2,2-dióxido de N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			373,2
6	2,2-dióxido de N-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			372,2
7	2,2-dióxido de N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			373,2
8	2,2-dióxido de N-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			388,2

[0412]

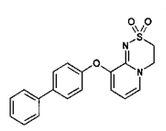
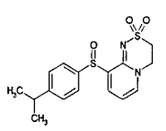
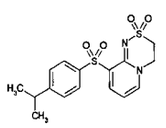
[Tabla 2]

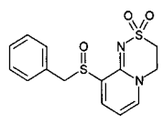
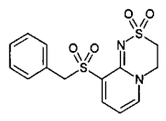
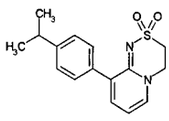
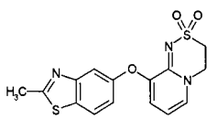
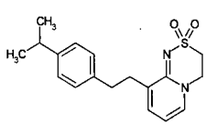
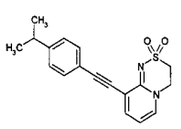
9	2,2-dióxido de N-(4-cianofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			329,2
10	2,2-dióxido de N-(4-acetilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			346,2
11	2,2-dióxido de N-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			375,2
12	2,2-dióxido de N-metil-N-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carboxamida			360,0
13	2,2-dióxido de N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida			362,3
14	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-			337,0

	dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
15	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenoxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			319,3
16	2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenil]sulfanil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			335,3
17	2,2-dióxido de 9-(bencilsulfanil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			307,3

[0413]

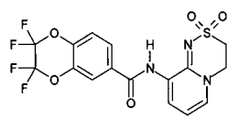
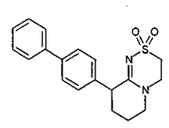
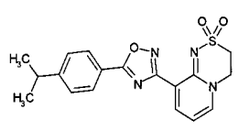
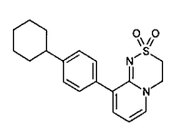
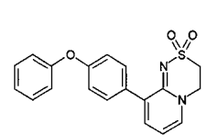
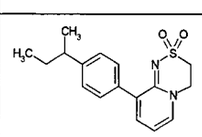
[Tabla 3]

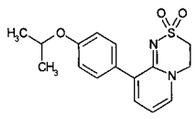
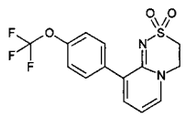
18	2,2-dióxido de 9-(bifenil-4-iloxi)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,3
19	2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenil]sulfinil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			351,2
20	2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,3

21	2,2-dióxido de 9-(bencilsulfinil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			323,2
22	2,2-dióxido de 9-(bencilsulfonil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			339,2
23	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			302,9
24	2,2-dióxido de 9-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			347,9
25	2,2-dióxido de 9-{2-[4-(1-metiletil)fenil]etil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			331,2
26	2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenil]etinil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			327,1

[0414]

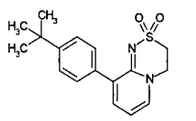
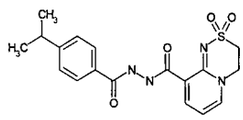
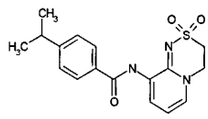
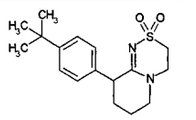
[Tabla 4]

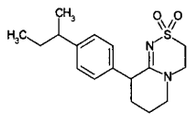
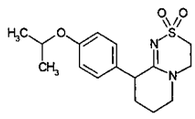
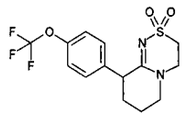
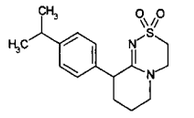
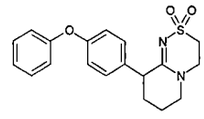
27	N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida			434,0
28	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,0
29	2,2-dióxido de 9-{5-[4-(1-metiletil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 1,26 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,03 (1H, spt, J = 6,8 Hz), 3,43-3,61 (2H, m), 4,61-4,77 (2H, m), 6,78 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,50-7,60 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz), 8,05-8,14 (2H, m), 8,19 (1H, dd, J = 7,4, 1,7 Hz).			
30	2,2-dióxido de 9-(4-ciclohexilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			343,3
31	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,3
32	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-			317,2

	c][1,2,4]tiadiazina			
33	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			319,4
34	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,2

[0415]

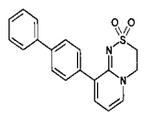
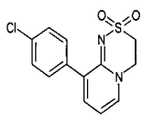
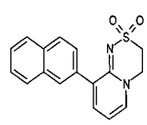
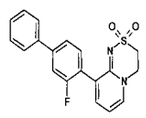
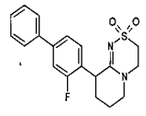
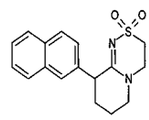
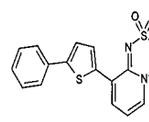
[Tabla 5]

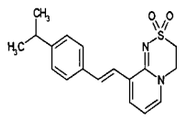
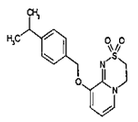
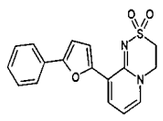
35	2,2-dióxido de 9-(4-terbutilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			317,3
36	2,2-dióxido de N'-{[4-(1-metiletil)fenil]carbonil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-carbohidrazida			389,3
37	N-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-4-(1-metiletil)benzamida			346,1
38	2,2-dióxido de 9-(4-terbutilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-			321,3

	c][1,2,4]tiadiazina			
39	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			321,3
40	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			323,3
41	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			349,2
42	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			307,2
43	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			357,1

[0416]

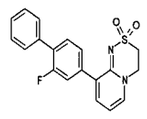
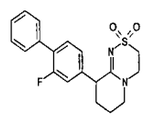
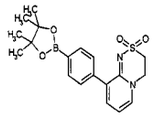
[Tabla 6]

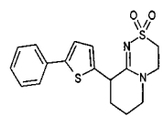
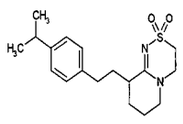
44	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			337,3
45	2,2-dióxido de 9-(4-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			295,0
46	2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			311,1
47	2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,1
48	2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1
49	2,2-dióxido de 9-naftalen-2-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			315,1
50	2,2-dióxido de 9-(5-feniltiofen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			343,3

51	2,2-dióxido de 9-{(E)-2-[4-(1-metiletil)fenil]etenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			329,1
52	2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)bencil]oxi}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
53	2,2-dióxido de 9-(5-fenilfuran-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			327,1

[0417]

[Tabla 7]

54	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,1
55	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1
56	2,2-dióxido de 9-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,1

57	2,2-dióxido de 9-(5-feniltiofen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			347,0
58	2,2-dióxido de 9-{2-[4-(1-metiletil)fenil]etil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			335,2

[0418]

Ejemplo 59

2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0419]

A) 3-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]piridin-2-amina

Una mezcla de ácido picolínico (0,427 g), fosfato tripotásico (11,04 g), yoduro de cobre (I) (0,660 g), 7-metoxinaftalen-2-ol (6,04 g), 3-bromopiridin-2-amina (3 g) y DMSO (50 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 140 °C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,667 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (API+), hallado: 267,1

[0420]

B) 2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de hidruro de sodio (60%, 375 mg), cloruro de 2-cloroetansulfonilo (612 mg) y THF deshidratado (15 mL) se añadió una mezcla de 3-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]piridin-2-amina (500 mg) y THF deshidratado (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se añadió agua y THF se evaporó a presión reducida. El precipitado resultante se lavó con agua y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (348 mg) en forma de un sólido de color marrón pálido. El sólido obtenido se cristalizó en acetonitrilo y éter diisopropílico para dar un sólido marrón pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,61 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,56-4,83 (2H, m), 6,61 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,03-7,18 (2H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 7,8, 1,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 6,8, 1,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz).

pf 235-237 °C.

Anal. calc. para $C_{18}H_{16}N_2O_4S$-1/3H_2O: C. 59,66; H. 4,64; N. 7,73. Exp.: C. 59,73; H. 4,55; N. 7,80.

[0421]

Ejemplo 60

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

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (120 mg), óxido de platino (IV) (76 mg) y ácido acético (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título (27,4 mg) en forma de un sólido blanco grisáceo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77-2,13 (4H, m), 3,22-3,38 (2H, m), 3,38-3,61 (2H, m), 3,76-3,91 (5H, m), 5,03 (1H, t, J = 3,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (2H, dd, J = 9,1, 3,8 Hz).

[0422]

Ejemplo 61

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

[0423]

A) (2-cloropiridin-3-il)metanol

A una mezcla de metil 2-cloronicotinato (5 g), THF deshidratado (30 mL) y etanol (30 mL) se añadió borhidruro de sodio (4,41 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,22

g) en forma de un sólido blanco.

MS (API+), hallado: 144,0

[0424]

B) 2-cloro-3-{[4-(1-metiletil)fenoxi]metil}piridina

A una mezcla de trifenilfosfina (2740 mg), 4-isopropilfenol (1138 mg), (2-cloropiridin-3-il)metanol (1000 mg) y THF deshidratado (20 mL) se añadió DEAD (solución toluénica al 40%, 4549 mg) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, DEAD (solución toluénica al 40%, 919 mg) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1623 mg) en forma de un aceite anaranjado.

MS (API+), hallado: 262,1

[0425]

C) 3-{[4-(1-metiletil)fenoxi]metil}piridin-2-amina

Una mezcla de ter-butóxido de sodio (0,617 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,160 g), 1,1-difenilmetanimina (1,008 g), 2-cloro-3-{[4-(1-metiletil)fenoxi]metil}piridina (1,12 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,118 g) y tolueno (20 mL) se agitó a 110 °C durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió THF y la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron THF (25 mL) y ácido clorhídrico 1 M (25 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato

de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (902,2 mg) que contiene impureza en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (API+), hallado: 243,1

[0426]

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

Una mezcla de 3-{[4-(1-metiletil)fenoxi]metil}piridin-2-amina (600 mg) y THF deshidratado (10 mL) se añadió a una mezcla de hidruro de sodio (60%, 495 mg), cloruro de 2-cloroetansulfonilo (1211 mg) y THF deshidratado (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (303 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se cristalizó en THF-éter diisopropílico para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,74-3,00 (1H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 4,57-4,74 (2H, m), 4,85 (2H, s), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,86-6,95 (2H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 7,0, 1,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,4 Hz).

pf 212-214 °C.

Anal. calc. para $C_{17}H_{20}N_2O_3S$-1/10H_2O: C. 61,09; H. 6,09; N. 8,38. Exp.: C. 61,10; H. 6,12; N. 8,36.

[0427]

Ejemplo 62

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

Un racemato (603 mg) de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : metanol = 100) para dar el compuesto del título (296 mg) con un tiempo de retención más corto.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60-1,85 (3H, m), 1,87-2,11 (1H, m), 3,20-3,31 (2H, m), 3,36-3,62 (2H, m), 3,63-3,96 (3H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 6,98-7,08 (2H, m), 7,09-7,18 (1H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 7,33-7,45 (2H, m).

pf 171-176 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{20}N_2O_3S$: C.64,02; H. 5,66; N. 7,86. Exp.: C. 63,86; H. 5,78; N. 7,81.

[0428]

Ejemplo 63

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

Un racemato (603 mg) de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : metanol = 100) para dar el compuesto del título (288 mg) con un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,84 (3H, m), 1,89-2,10

(1H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,38-3,61 (2H, m), 3,68-3,95 (3H, m), 6,90-6,99 (2H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 7,34-7,46 (2H, m).
pf 174-175 °C.
Anal. calc. para $C_{19}H_{20}N_2O_3S$: C.64,02; H. 5,66; N. 7,86.
Exp.: C. 63,92; H. 5,78; N. 7,82.

[0429]

Ejemplo 64

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

El 2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (300 mg) se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono/metanol/acetonitrilo = 660/170/170 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (140 mg) con un tiempo de retención más corto.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62-1,89 (3H, m), 1,93-2,14 (1H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,39-3,66 (2H, m), 3,71-4,00 (3H, m), 7,26-7,40 (3H, m), 7,41-7,51 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,63-7,71 (2H, m).
pf 220-222 °C.
Anal. calc. para $C_{19}H_{20}N_2O_2S$: C.67,03; H. 5,92; N. 8,23.
Exp.: C. 66,84; H. 5,92; N. 8,17.

[0430]

Ejemplo 65

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

2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (300 mg) se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), 20

mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono/metanol/acetonitrilo = 660/170/170 (v/v/v)) para dar el compuesto del título (138 mg) con un tiempo de retención más largo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-1,88 (3H, m), 1,92-2,13 (1H, m), 3,24-3,31 (2H, m), 3,41-3,62 (2H, m), 3,71-3,96 (3H, m), 7,26-7,40 (3H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,63-7,71 (2H, m).

pf 224-227 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{20}N_2O_2S$-1/5H_2O: C.66,33; H. 5,98; N. 8,14. Exp.: C. 66,50; H. 5,93; N. 8,10.

[0431]

Ejemplo 66

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

Una mezcla de carbonato de potasio (450 mg), yodociclopentano (639 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (3 mL) se agitó a 130 °C durante la noche. Luego se añadió yodociclopentano (639 mg) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar producto crudo (81,1 mg). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (C18, eluido con H_2O en acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA). La fracción deseada se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (52,3 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44-1,84 (6H, m), 1,82-2,04 (2H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 4,54-4,74 (2H, m), 4,75-4,94 (1H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87-7,04 (2H, m), 7,37-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

pf 254-256 °C.

Anal. calc. para $C_{18}H_{20}N_2O_3S$-1/4H_2O: C.61,96; H. 5,92; N. 8,03. Exp.: C. 62,20; H. 5,86; N. 7,98.

[0432]

Ejemplo 67

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

Una mezcla de carbonato de potasio (300 mg), 1-yodo-2,2-dimetilpropano (430 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (200 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 150 °C durante 1 h. Se añadió agua para dar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con Et_2O-agua. El precipitado se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar el compuesto del título (182 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 (9H, s), 3,37-3,56 (2H, m), 3,67 (2H, s), 4,53-4,74 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,90-7,03 (2H, m), 7,39-7,51 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

pf 258-259 °C.

Anal. calc. para $C_{18}H_{22}N_2O_3S$-1/4H_2O: C.61,60; H. 6,46; N. 7,98. Exp.: C. 61,61; H. 6,33; N. 7,95.

[0433]

Ejemplo 68

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

[0434]

A) 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]pirazin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (491 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (80 mg), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (612 mg) y 3-cloropirazin-2-amina (300 mg) en agua (3 mL) y DME (15 mL) se agitó a 80 °C durante 4 h. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOnAc en hexano) para dar 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]pirazin-2-amina (485 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (API+), hallado: 270,1

[0435]

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]pirazin-2-amina (470 mg) en THF (seco) (25,00 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 349 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (853 mg) en THF (seco) (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y 80 °C durante 3 h. Se añadió agua y THF se eliminó al vacío. Un precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua-Et_2O para dar el compuesto del título (522 mg) en forma de un sólido amarillo. El sólido se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar un sólido amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11-1,61 (6H, m), 1,61-1,82 (2H, m), 1,82-2,03 (2H, m), 3,43-3,61 (2H, m), 4,30-

4,52 (1H, m), 4,53-4,69 (2H, m), 6,86-7,07 (2H, m), 7,53-7,65 (1H, m), 7,65-7,76 (1H, m), 7,90-8,05 (2H, m).
pf 239-240 °C.
Anal. calc. para $C_{18}H_{21}N_3O_3S$: C.60,15; H. 5,89; N. 11,69. Exp.: C. 60,00; H. 5,90; N. 11,66.
[0436]
Ejemplo 69
2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de potasio (602 mg), 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (780 mg), 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (780 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (602 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH) para dar el compuesto del título (357 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16-1,45 (2H, m), 1,58-1,77 (2H, m), 1,87-2,11 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,80-3,94 (4H, m), 4,53-4,74 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,91-7,02 (2H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).
pf 268-269 °C.
Anal. calc. para $C_{19}H_{22}N_2O_4S$-1/8H_2O: C.60,58; H. 5,95; N. 7,44. Exp.: C. 60,49; H. 5,91; N. 7,79.
[0437]

Ejemplo 70

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

Una mezcla de carbonato de potasio (450 mg), bromociclopropano (394 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (3 mL) se agitó a 130 °C durante la noche. A continuación, bromociclopropano (788 mg) y yoduro de sodio (488 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a 150 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar 50,9 mg de sólido amarillo. El sólido se purificó por HPLC preparativa (C18, eluido con H_2O en acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA). La fracción deseada se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (26,8 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,57-0,88 (4H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,87 (1H, tt, J = 6,1, 3,0 Hz), 4,50-4,74 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,92-7,16 (2H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 7,53-7,66 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 6,4 Hz).

[0438]

Ejemplo 71

2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de potasio (750 mg), 4-bromotetrahidro-2H-pirano (896 mg), yoduro de sodio (814 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 150 °C durante la noche y 160 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar un sólido blanco (66,6 mg). El sólido se purificó por HPLC preparativa (C18, eluido con H_2O en acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA). La fracción deseada se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (17,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,46-1,73 (2H, m), 1,99 (2H, dd, J = 13,1, 4,0 Hz), 3,38-3,58 (4H, m), 3,76-3,99 (2H, m), 4,56-4,75 (3H, m), 6,69 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,95-7,08 (2H, m), 7,40-7,52 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,4, 1,5 Hz).

[0439]

Ejemplo 72

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

Una mezcla de carbonato de potasio (750 mg), 3-bromopentano (820 mg), yoduro de sodio (814 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 150 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N y se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar un sólido. Este material se purificó por HPLC preparativa (C18, eluido con H_2O en acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA). La fracción deseada se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (36,1 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,51-1,76 (4H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 4,17-4,37 (1H, m), 4,55-4,73 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87-7,02 (2H, m), 7,37-7,51 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 6,8 Hz).

[0440]

Ejemplo 73

2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0441]

A) 5-cloro-3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (307 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (50,1 mg), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (414 mg) y 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (300 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (212 mg) en forma de una goma amarilla.

MS (API+), hallado: 303,1

[0442]

B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 5-cloro-3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina (210 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 139 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (339 mg) en THF (seco) (10,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua e IPE para dar el compuesto del título (232 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó en EtOAc-hexano para dar un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16-1,61 (6H, m), 1,63-1,83 (2H, m), 1,83-2,04 (2H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 4,27-4,49 (1H, m), 4,51-4,72 (2H, m), 6,87-7,09 (2H, m), 7,38-7,59 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,3 Hz).

pf 284-287 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{21}N_2O_3SCl$: C. 58,08; H. 5,39; N. 7,13. Exp.: C. 57,82; H. 5,41; N. 7,06.

[0443]

Ejemplo 74

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

Una mezcla de carbonato de potasio (450 mg), (iodometil)ciclopentano (684 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La

capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con Et_2O para dar el compuesto del título (311 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,43 (2H, m), 1,46-1,69 (4H, m), 1,69-1,91 (2H, m), 2,32 (1H, dt, J = 14,7, 7,4 Hz), 3,39-3,56 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,50-4,76 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,90-7,03 (2H, m), 7,35-7,53 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

pf 258-259 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: C.63,66; H. 6,19; N. 7,82. Exp.: C. 63,45; H. 6,13; N. 7,81.

[0444]

Ejemplo 75

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

Una mezcla de carbonato de potasio (450 mg), yoduro de sodio (488 mg), 2-(bromometil)tetrahidrofurano (538 mg) y 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) en DMSO (10 mL) se agitó a 130 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título (332 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,51-2,16 (4H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,59-3,74 (1H, m), 3,73-3,88 (1H, m), 3,88-4,08 (2H, m), 4,08-4,25 (1H, m), 4,52-4,78 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,86-7,11 (2H, m), 7,36-7,52 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

pf 222-223 °C.

Anal. calc. para $C_{18}H_{20}N_2O_4S \cdot 0,25H_2O$: C. 59,24; H. 5,66; N. 7,68. Exp.: C. 59,32; H. 5,54; N. 7,71.

[0445]

Ejemplo 76

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0446]

A) 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol

Una mezcla de carbonato de sodio (4,09 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,668 g), ácido 4-(ter-butildimetilsililoxi)fenilborónico (6,32 g) y 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (4,00 g) en DME (100 mL) y agua (20 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (3,05 g) en forma de un sólido amarillo pálido y 3-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-cloropiridin-2-amina (1,55 g) en forma de un sólido amarillo.

4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol

MS (API+), hallado: 221,1

3-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-cloropiridin-2-amina

MS (API+), hallado: 335,2

[0447]

B) 5-cloro-3-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de potasio (376 mg), 2-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (269 mg) y 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (300 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (484 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (API+), hallado: 366,1

[0448]

C) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

5-Cloro-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)piridin-2-amina (470 mg) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 257 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (628 mg) en THF (seco) (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y 80 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título (502 mg) en forma de un sólido amarillo. El sólido se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar un sólido amarillo pálido (primer lote impuro, segundo lote (254 mg)). El primer lote se purificó por cromatografía en

columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (263 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,44-3,61 (2H, m), 4,57-4,72 (2H, m), 7,17-7,29 (2H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 7,57-7,66 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,3 Hz).

pf 238-239 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{13}N_3O_3SClF_3$-0,2EtOAc: C. 50,23; H. 3,11; N. 8,88. Exp.: C. 49,97; H. 3,26; N. 8,86.

[0449]

Ejemplo 77

2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0450]

A) 5-cloro-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de potasio (376 mg), 5-cloro-2-fluoropiridina (215 mg) y 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (300 mg) en DMSO (10 mL) se agitó a 120 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (450 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (API+), hallado: 332,0

[0451]

B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 5-cloro-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}piridin-2-amina (440 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 265 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (648 mg) en THF (seco) (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y 80 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y Et_2O para dar un sólido blanquecino. El sólido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (520 mg) en forma de un sólido blanquecino. El sólido se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,55 (2H, m), 4,52-4,70 (2H, m), 7,13-7,24 (3H, m), 7,55-7,66 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,7 Hz).

pf 228-229 °C.

Anal. calc. para $C_{18}H_{13}N_3O_3SCl_2$: C. 51,20; H. 3,10; N. 9,95. Exp.: C. 51,16; H. 3,17; N. 9,95.

[0452]

Ejemplo 78

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0453]

A) 5-cloro-3-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de potasio (376 mg), 2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina (269 mg) y 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (300 mg) en DMSO (10 mL) se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla se vertió

en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (470 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (API+), hallado: 366,0

[0454]

B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 5-cloro-3-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)piridin-2-amina (450 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 246 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (602 mg) en THF (seco) (10,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y Et_2O para dar un sólido blanquecino. El sólido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (315 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,38-3,62 (2H, m), 4,53-4,78 (2H, m), 7,14-7,30 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 7,51-7,68 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 7,6, 1,1 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 4,9, 1,1 Hz).

pf 264-265 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{13}N_3O_3SClF_3$-CH_3CN: C. 50,76; H. 3,25;

N. 11,28. Exp.: C. 50,67; H. 3,27; N. 11,21.

[0455]

Ejemplo 79

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0456]

A) 5-cloro-3-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-1,2-dihidropiridin-2-amina

Una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)piridina (282 mg), fosfato tripotásico (481 mg), ácido picolínico (27,9 mg), yoduro de cobre (I) (21,58 mg) y 4-(2-amino-5-cloropiridin-3-il)fenol (250 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 140 °C bajo N_2 durante la noche. La mezcla se vertió en NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (230 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (API+), hallado: 366,0

[0457]

B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 5-cloro-3-(4-(2-(trifluorometil)piridin-4-iloxi)fenil)piridin-2-amina (220 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 120 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (294 mg) en THF (seco) (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. MeOH y gel de

sílice NH se añadieron y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (253 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,44-3,56 (2H, m), 4,54-4,73 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 5,7, 2,3 Hz), 7,29-7,41 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,67-7,76 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 5,7 Hz).

pf 239-240 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{13}N_3O_3SClF_3$: C. 50,06; H. 2,87; N. 9,22. Exp.: C. 50,08; H. 3,13; N. 9,08.

[0458]

Ejemplo 80

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

[0459]

A) 1-(4-yodofenil)pirrolidin-2-ona

Una mezcla de cloruro de 4-bromobutanoílo (15,0 g) en THF (seco) (150 mL) se añadió a una mezcla de 4-yodoanilina (7,50 g) y Et_3N (9,55 mL) en THF (seco) (150 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Una mezcla de NaH (60%, 4,11 g) en DMF (seca) (50 mL) se añadió a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (3,84

g) en forma de un sólido blanco.

MS (API+), hallado: 287,9

[0460]

B) 1-(4-yodofenil)pirrolidina

Una mezcla de complejo de borano-tetrahidrofurano (1,2 M en THF, 5,81 mL) y 1-(4-yodofenil)pirrolidin-2-ona (1,00 g) en THF (seco) (20 mL) se agitó a 70 °C bajo N_2 durante 3 h. La mezcla se vertió en HCl 1 N ac., se añadió $NaHCO_3$ ac. sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,954 g) en forma de un sólido blanco.

MS (API+), hallado: 274,0

[0461]

C) 3-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1,2-dihidropiridin-2-amina

n-Butil-litio (1,6 M en hexano, 48,3 mL) se añadió gota a gota a una solución de N,N,N',N'-tetrametiletan-1,2-diamina (8,08 g) y piridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (5,00 g) en THF (seco) (50 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C bajo N_2 durante 2 h. El triisopropilborato (17,0 g) se añadió a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C bajo N_2 durante 30 min. La mezcla se neutralizó con NH_4Cl ac. sat. a 0 °C y se añadió con Et_2O para dar un precipitado amarillo (11,7 g, húmedo). Una mezcla del precipitado (349 mg), carbonato de sodio (155 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (42,3 mg) y 1-(4-yodofenil)pirrolidina (200 mg) en DME (25 mL) y agua (5 mL) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante la noche. El gel de sílice NH se añadió y la mezcla se concentró al

vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (17,1 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (API+), hallado: 240,1

[0462]

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

Una mezcla de 3-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-amina (17,0 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 14,2 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (34,7 mg) en THF (seco) (5,00 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Agua y gel de sílice NH se añadieron y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (14,8 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,89-2,09 (4H, m), 3,27-3,35 (4H, m), 3,35-3,44 (2H, m), 4,55-4,71 (2H, m), 6,46-6,64 (3H, m), 7,10 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,48-7,57 (2H, m).

[0463]

Ejemplo 81

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0464]

A) 5-cloro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio decahidratado (20,7 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,836 g), ácido 4-fenoxifenilborónico (9,28 g) y ácido 4-fenoxifenilborónico (9,28 g) en DME (150 mL) y agua (30

mL) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante la noche. El gel de sílice NH se añadió y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (10,6 g) en forma de un sólido amarillo.

MS (API+), hallado: 297,1

[0465]

B) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de NaH (60%, 2,59 g) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (6,33 g) en THF (seco) (50 mL) se añadió una solución de 5-cloro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (3,84 g) en THF (seco) (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua y gel de sílice NH se añadieron y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (3,07 g) en forma de un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó en DMSO(15 mL)-EtOH(90 mL) para dar un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,38-3,58 (2H, m), 4,50-4,72 (2H, m), 6,88-7,14 (4H, m), 7,14-7,28 (1H, m), 7,29-7,49 (2H, m), 7,50-7,64 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,3 Hz).

pf 248-249 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{15}N_2O_3SCl$-0,25H_2O: C. 58,31; H. 3,99; N. 7,16. Exp.: C. 58,32; H. 3,97; N. 7,13.

[0466]

Ejemplo 82

2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-

dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0467]

A) 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,967 g) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (4,82 g), ácido 4-hidroxifenilborónico (5,00 g) y carbonato de sodio (5,91 g) en DME (250 mL) y agua (50,0 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 4 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se lavó con IPE para dar el compuesto del título (2,80 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 187,0.

[0468]

B) 3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}piridin-2-amina

DiisopropiIazadicarboxilato (1,19 mL) se añadió gota a gota a una solución de trifenilfosfina (1585 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (750 mg) y (3-fluorofenil)metanol (0,434 mL) en THF (seco) (15 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (primero; NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano, segundo; gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (210 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI+), hallado: 295,1.

[0469]

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

A una suspensión de NaH (60%, 136 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,214 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}piridin-2-amina (200 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitaados que se lavaron con agua, hexano y se recolectaron. El precipitado se sonicó en EtOAc y el material insoluble se recogió para dar 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (317,7 mg) en forma de un sólido blanquecino. Esto se cristalizó en MeOH-THF/IPE para dar un cristal blanquecino.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43-3,55 (2H, m), 4,58-4,73 (2H, m), 5,18 (2H, s), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, td, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,25-7,36 (2H, m), 7,40-7,52 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz).

[0470]

Ejemplo 83

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

Ejemplo 84

2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol

Diisopropilazadicarboxilato (0,241 mL) se añadió a una suspensión de trifenilfosfina (321 mg), 2,2-dióxido-4-(3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (229 mg) y (3-

fluorofenil)metanol (0,106 mL) en THF (seco) (80 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante el fin de semana y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc-THF (1:1) y el material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío (se recuperó el fenol de partida, 95,6 mg). El residuo se purificó por cromatografía en columna (primero; gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano y MeOH en EtOAc, segundo; NH-gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc, 3rd; gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina y 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol. 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se recristalizó en THF/IPE para dar cristales incoloros (40,3 mg). 2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol se recristalizó en THF/IPE para dar un sólido blanco (1,4 mg).

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-1,81 (3H, m), 1,88-2,09 (1H, m), 3,21-3,29 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 3,76-3,88 (2H, m), 5,06-5,16 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,08-7,19 (3H, m), 7,24-7,33 (2H, m), 7,39-7,49 (1H, m).

2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44-1,61 (1H, m), 1,76-2,02 (3H, m), 3,41-3,55 (4H, m), 3,78-3,96 (2H, m), 5,13 (2H, s), 5,72 (1H, s), 6,91-7,01 (2H, m), 7,10-7,19 (1H, m), 7,24-7,34 (4H, m), 7,44 (1H, td, J = 8,0, 5,8 Hz).

[0471]

Ejemplo 85

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

[0472]

A) 3-(4-(3-clorofenoxi)fenil)piridin-2-amina

A una mezcla de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (400 mg), 1-cloro-3-yodobenceno (615 mg), ácido picolínico (52,9 mg) y fosfato tripotásico (1368 mg) en DMSO (6 mL) se añadió yoduro de cobre (I) (82,0 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (307 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 297,0.

[0473]

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

A una suspensión de NaH (60%, 202 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,319 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una

solución de 3-(4-(3-clorofenoxi)fenil)piridin-2-amina (300 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitados que se lavaron con agua, hexano y se recolectaron. El precipitado se sonicó en EtOAc y el material insoluble se recogió para dar el compuesto del título (248 mg) en forma de un sólido blanquecino. Esto se cristalizó en THF-MeOH/IPE para dar cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,51 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,07-7,12 (2H, m), 7,14 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0474]

Ejemplo 86

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

Óxido de platino (IV) (20,0 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar 2,2-dióxido de 9-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (77,3 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ1,69-1,82 (3H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 3,26-3,31 (2H, m), 3,43-3,55 (2H, m), 3,76-3,89 (3H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,62-7,69 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,6 Hz).

[0475]

Ejemplo 87

4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol

[0476]

A) 3-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,38 g) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (20,6 g), ácido 4-(ter-butildimetilsililoxi)fenilborónico (39,0 g) y carbonato de sodio (25,2 g) en DME (650 mL) y agua (130 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C bajo nitrógeno 6 h. Se eliminaron las sustancias volátiles al vacío, se añadieron agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en EtOAc-hexano para dar 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (7,90 g) en forma de cristales amarillos. El filtrado de cristalización se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar 3-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-2-amina (23,4 g) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI+), hallado: 301,3.

[0477]

B) 2,2-dióxido de 9-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-

c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 6,66 g) en THF (seco) (200 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (7,00 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)piridin-2-amina (10 g) en THF (seco) (200 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitados que se lavaron con agua y EtOAc y se recolectaron para dar 2,2-dióxido de 9-(4-{[(ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (11,2 g) en forma de un sólido blanquecino.

MS (ESI+), hallado: 391,2.

[0478]

C) 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol

TBAF (1 M en THF) (40,0 mL) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (14,9 g) en THF (seco)(2,0 L) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se neutralizó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc/hexano para dar el compuesto del título (10,2 g) as un cristal blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,36-3,54 (2H, m), 4,57-4,74 (2H, m), 6,67 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,7

Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 9,58 (1H, s).

[0479]

Ejemplo 88

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

A una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg), carbonato de potasio (390 mg) en DMSO (5 mL) se añadió bromocicloheptano (250 mg). La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. Otro bromocicloheptano (100 uL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. NaOH ac. 0,5 N, EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en MeCN/IPE para dar el compuesto del título (144 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40-1,79 (10H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 4,49-4,59 (1H, m), 4,60-4,68 (2H, m), 6,65-6,72 (1H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0480]

Ejemplo 89

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0481]

A) 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-5-fluoropiridin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (54,5 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (300 mg), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico

(449 mg) y carbonato de sodio (333 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante 2 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se lavó con IPE para dar el compuesto del título (366 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 287,2.

[0482]

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 153 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,403 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-fluoropiridin-2-amina (366 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 h y a 50 °C durante 1 h. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente y agua se añadió para formar precipitados. El precipitado se cristalizó en THF-MeOH/IPE para dar el compuesto del título (170 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,58 (6H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 1,89-2,04 (2H, m), 3,39-3,51 (2H, m), 4,34-4,47 (1H, m), 4,54-4,67 (2H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,5, 2,8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 4,3, 2,8 Hz).

[0483]

Ejemplo 90

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

[0484]

A) 3-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-yodo-3-metoxibenceno (754 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 120 °C bajo nitrógeno durante 6 h. El material insoluble se eliminó por filtración en sílice con EtOAc y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (349 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 293,3.

[0485]

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

A una suspensión de NaH (60%, 143 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,376 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)piridin-2-amina (348 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 h. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente y agua se añadió para formar precipitados. El precipitado se cristalizó en MeCN-THF-MeOH/IPE para dar el compuesto del título (304 mg) en

forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,51 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,61-4,70 (2H, m), 6,58-6,79 (4H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27-7,36 (1H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0486]

Ejemplo 91

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

Una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg), carbonato de potasio (390 mg) y bromociclobutano (191 mg) en DMSO (5 mL) se agitó a 130 °C durante 1 h. Bromociclobutano (100 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron solución acuosa 0,5 N de hidróxido de sodio, acetato de etilo y THF y la mezcla se extrajo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se separó por HPLC (C18, fase móvil : agua/acetonitrilo (sistema que contiene 0,1% de TFA)). A la fracción obtenida se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetonitrilo, THF y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (71,9 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,62-1,76 (1H, m), 1,81-1,93 (1H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 3,36-

3,44 (2H, m), 4,61-4,72 (3H, m), 6,56 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[0487]

Ejemplo 92

2,2-dióxido de 7-cloro-9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0488]

A) 5-bromo-2-(ciclohexiloxi)piridina

Ciclohexanol (3,99 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 1,50 g) en N,N-dimetilacetoamida (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de 5-bromo-2-cloropiridina (6,00 g) en N,N-dimetilacetoamida (10 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se neutralizó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (7,67 g) en forma de un aceite incoloro.

MS (ESI+), hallado: 256,0, 258,0.

[0489]

B) 5-cloro-6'-(ciclohexiloxi)-3,3'-bipiridin-2-amina

n-Butil-litio (1,6 M en hexano) (20,5 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de 5-bromo-2-(ciclohexiloxi)piridina (7,00 g) y THF (seco) (75 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura bajo nitrógeno durante 40 min. El triisopropilborato (7,71 g) se añadió gota a gota a la mezcla a -78 °C y la

mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N (75 mL)/agua (120 mL) y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con Et_2O (100 mL x 2) y se neutralizó con HCl 1 N ac. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar ácido [6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]borónico (5,15 g) en forma de un sólido amarillo pálido. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (107 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (640 mg), ácido [6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]borónico (750 mg) y carbonato de sodio (654 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante 2,5 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (846 mg) en forma de una goma incolora.

MS (ESI+), hallado: 304,1.

[0490]

C) 2,2-dióxido de 7-cloro-9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 553 mg) en THF (seco) (30 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,582 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 5-cloro-6'-(ciclohexiloxi)-3,3'-bipiridin-

2-amina (840 mg) en THF (seco) (30 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano). El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (336 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18-1,61 (6H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 3,42-3,58 (2H, m), 4,55-4,68 (2H, m), 4,94-5,14 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[0491]

Ejemplo 93

2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0492]

A) 6'-(ciclohexiloxi)-5-fluoro-3,3'-bipiridin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (36,3 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (200 mg), ácido 6-(ciclohexiloxi)piridin-3-ilborónico (255 mg) y carbonato de sodio (222 mg) en DME (5 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C bajo nitrógeno durante 3 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y

se lavó con IPE para dar el compuesto del título (280 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 288,1.

[0493]

B) 2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 195 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,307 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 6'-(ciclohexiloxi)-5-fluoro-3,3'-bipiridin-2-amina (280 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 día. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en MeCN-THF/IPE para dar el compuesto del título (81,1 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26-1,60 (6H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 4,50-4,69 (2H, m), 4,94-5,11 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84-7,97 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J = 4,3, 2,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,9 Hz).

[0494]

Ejemplo 94

2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0495]

A) 3-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]pirazin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (53,5 mg) se

añadió a una suspensión de 3-cloropirazin-2-amina (200 mg), ácido 6-(ciclohexiloxi)piridin-3-ilborónico (375 mg) y carbonato de sodio (327 mg) en DME (5 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C bajo nitrógeno durante 3 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se lavó con IPE para dar el compuesto del título (332 mg) en forma de una goma marrón.

MS (ESI+), hallado: 271,1.

[0496]

B) 2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 246 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,388 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]pirazin-2-amina (332 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 día. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en MeCN-THF/IPE para dar el compuesto del título (104 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,62 (6H, m), 1,65-1,83 (2H, m), 1,85-2,11 (2H, m), 3,49-3,65 (2H, m), 4,51-4,73 (2H, m), 4,97-5,20 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,7

Hz), 7,58-7,76 (2H, m), 8,27 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[0497]

Ejemplo 95

2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0498]

A) 3-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-5-metilpirazin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (48,3 mg) se añadió a una suspensión de 3-cloro-5-metilpirazin-2-amina (200 mg), ácido 6-(ciclohexiloxi)piridin-3-ilborónico (339 mg) y carbonato de sodio (295 mg) en DME (5 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C bajo nitrógeno durante 3 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (339 mg) en forma de una goma marrón clara.

MS (ESI+), hallado: 285,1.

[0499]

B) 2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 238 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,375 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-5-metilpirazin-2-amina (338 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente bajo nitrógeno durante 1 día. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en MeCN-THF/IPE para dar el compuesto del título (84,5 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20-1,62 (6H, m), 1,63-1,83 (2H, m), 1,92-2,07 (2H, m), 2,30 (3H, s), 3,43-3,58 (2H, m), 4,48-4,69 (2H, m), 4,96-5,16 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,9 Hz).

[0500]

Ejemplo 96

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

Un racemato (357 mg) de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono/etanol/acetonitrilo = 600/200/200) para dar el compuesto del título (156 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en acetonitrilo y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69-1,87 (3H, m), 1,94-2,15 (1H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 3,41-3,59 (2H, m), 3,75-3,91 (3H, m), 7,10-7,27 (2H, m), 7,34-7,63 (6H, m).

[0501]

Ejemplo 97

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

Un racemato (357 mg) de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono/etanol/acetonitrilo = 600/200/200) para dar el compuesto del título (158 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en acetonitrilo y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,91 (3H, m), 1,91-2,17 (1H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 3,39-3,62 (2H, m), 3,69-3,91 (3H, m), 7,10-7,27 (2H, m), 7,31-7,60 (6H, m).

[0502]

Ejemplo 98

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

Óxido de platino (IV) (37 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (129 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (70,2 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,91-2,09 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 3,72-3,87 (6H, m), 6,51-6,62 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J = 7,6, 2,3 Hz), 6,90-6,98 (2H, m), 7,17-7,33 (3H, m).

[0503]

Ejemplo 99

2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-

hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0504]

A) 5-metil-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (40,8 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (220 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (327 mg) y carbonato de sodio (249 mg) en DME (8 mL) y agua (1,5 mL) y la mezcla se agitó a 85 °C bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (315 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 277,1.

[0505]

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

A una suspensión de NaH (60%, 229 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,361 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 5-metil-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (316 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se neutralizó con agua. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) para dar 7-metil-2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-

dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (158,2 mg) en forma de un sólido blanco. Óxido de platino (IV) (30,0 mg) se añadió a una solución de 7-metil-2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (141 mg) en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante la noche. Óxido de platino (IV) (30,0 mg) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante 1 día. El material insoluble se eliminó por filtración, se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (35,4 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85-1,01 (3H, m), 1,41-1,58 (1H, m), 1,64-2,18 (3H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,38-3,48 (1H, m), 3,74-3,87 (3H, m), 6,88-6,98 (2H, m), 6,99-7,05 (2H, m), 7,10-7,24 (3H, m), 7,36-7,44 (2H, m).

[0506]

Ejemplo 100

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

[0507]

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

2,2-dióxido de 9-(4-Clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (224 mg), acetato de potasio (149 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (232 mg),

triciclohexilfosfina (42,6 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (34,8 mg) en DME (5 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice con Celite, eluido con EtOAc en hexano, luego MeOH en EtOAc), luego se recristalizó en EtOH-EtOAc para dar el compuesto del título (142 mg) en polvo blanco.

MS (ESI+), hallado: 387,1.

[0508]

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

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,0 mg) se añadió a una suspensión de 1-fluoro-2-yodobenceno (69,0 mg), 2,2-dióxido de 9-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (60,0 mg) y carbonato de cesio (152 mg) en tolueno (3 mL) y EtOH (3 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 24 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se disolvió en THF (seco) (5 mL) y MeOH (5 mL) y óxido de platino (IV) (6,00 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 2 días. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se cristalizó en THF/IPE para dar el

compuesto del título (0,80 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-1,91 (4H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 3,24-3,28 (1H, m), 3,43-3,56 (2H, m), 3,76-3,87 (3H, m), 7,18-7,61 (8H, m).

[0509]

Ejemplo 101

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

[0510]

A) 3-(2-metilbifenil-4-il)piridin-2-amina

Pd(dppf)Cl_2 (0,089 g) se añadió a una mezcla de 4-bromo-2-metilbifenilo (1,5 g), acetato de potasio (1,787 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,312 g) en DME (25 mL) y DMSO (1,25 mL). La mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante la noche. El carbón activado en polvo se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar crude 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-4-il)-1,3,2-dioxaborolano.

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (173 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (865 mg), el 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilbifenil-4-il)-1,3,2-dioxaborolano preparado y carbonato de sodio decahidratado (2861 mg) en DME (30 mL) y agua (6 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 6 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,25 g) en forma de un sólido

amarillo claro.
MS (ESI+), hallado: 261,1.
[0511]
B) 2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 1,163 g) en THF (seco) (30 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (1,22 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(2-metilbifenil-4-il)piridin-2-amina (1,51 g) en THF (seco) (50 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. Agua y EtOAc se añadieron y los precipitados se recogieron y se lavaron con agua y EtOAc, se secaron al vacío para dar el compuesto del título (339 mg) en forma de un sólido blanco. Una parte de ello se recristalizó en MeCN-THF/IPE.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,26 (3H, s), 3,42-3,54 (2H, m), 4,60-4,73 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,33-7,51 (7H, m), 7,66 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).
[0512]
Ejemplo 102
2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Óxido de platino (IV) (60 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (265 mg) en THF (seco) (75 mL), MeOH (75 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 12 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó

por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en MeCN-THF/IPE para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de un cristal incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-1,91 (3H, m), 1,91-2,11 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,25-3,30 (2H, m), 3,43-3,63 (2H, m), 3,73-3,96 (3H, m), 7,02-7,20 (3H, m), 7,28-7,51 (5H, m).

[0513]

Ejemplo 103

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

Un racemato (166,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : metanol 100%) para dar el compuesto del título (75,4 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en acetonitrilo y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,87 (3H, m), 1,96-2,11 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,25-3,29 (2H, m), 3,39-3,59 (2H, m), 3,71-3,94 (3H, m), 7,01-7,18 (3H, m), 7,29-7,48 (5H, m).

[0514]

Ejemplo 104

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

Un racemato (166,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna:

CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : metanol 100%) para dar el compuesto del título (76,4 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en acetonitrilo y éter diisopropílico dio un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,87 (3H, m), 1,89-2,12 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,25-3,29 (2H, m), 3,37-3,60 (2H, m), 3,67-3,94 (3H, m), 7,01-7,20 (3H, m), 7,27-7,51 (5H, m).

[0515]

Ejemplo 105

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

El cloruro de trifluorometansulfonilo (0,035 mL) se añadió a una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (46 mg) en DMF (seca) (1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seca) (2 mL) se añadió al residuo. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg), ácido p-tolilborónico (59,3 mg) y carbonato de sodio decahidratado (125 mg) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C bajo nitrógeno durante la noche. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se cristalizó en MeCN/IPE para dar

el compuesto del título (7,3 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,88 (3H, m), 1,88-2,10 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,24-3,29 (2H, m), 3,41-3,60 (2H, m), 3,73-3,91 (3H, m), 7,17-7,35 (4H, m), 7,47-7,64 (4H, m).

[0516]

Ejemplo 106

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

Óxido de platino (IV) (9,7 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (17,4 mg) en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (6,5 mg) en forma de una goma incolora.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,78-2,02 (3H, m), 2,08-2,23 (1H, m), 3,25-3,35 (2H, m), 3,40-3,56 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,89-4,01 (3H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,1, 2,5 Hz), 7,08-7,11 (1H, m), 7,12-7,17 (1H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0517]

Ejemplo 107

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

[0518]

A) 3-(4-(4-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (0,507 g) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (0,328 g), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (2,48 g), fosfato tripotásico (8,48 g), 1-yodo-4-metilbenceno (3,19 g) y DMSO (150 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 4,5 h. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la mezcla se extrajo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (2,17 g) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 277,1.

[0519]

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

A una suspensión de NaH (60%, 1,57 g) en THF (seco) (60 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (1,652 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(4-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (2,17 g) en THF (seco) (40 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc e IPE se añadieron y los precipitados se recogieron, se lavaron con agua/EtOAc y se secaron al vacío. Los precipitados se cristalizaron en DMSO (15

mL) / EtOH (200 mL) a 80 °C hasta temperatura ambiente para dar el compuesto del título (1,91 g) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30 (3H, s), 3,39-3,51 (2H, m), 4,59-4,71 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,94-7,03 (4H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47-7,54 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

pf 248-249 °C.

Anal. calc. para $C_{20}H_{18}N_2O_3S$: C.65,55; H. 4,95; N. 7,64. Exp.: C. 65,46; H. 5,00; N. 7,55.

[0520]

Ejemplo 108

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (278 mg) en THF (seco) (30 mL) y MeOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en MeCN/IPE para dar el compuesto del título (195,4 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,80 (3H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 3,47 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,70-3,89 (3H, m), 6,84-6,97 (4H, m), 7,14-7,24 (4H, m).

[0521]

Ejemplo 109

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

Un racemato (160,7 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IC (ME001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : acetonitrilo 100%) para dar el compuesto del título (79,9 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56-1,84 (3H, m), 1,87-2,11 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,59 (2H, m), 3,63-4,01 (3H, m), 6,81-7,04 (4H, m), 7,07-7,31 (4H, m).

[0522]

Ejemplo 110

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

Un racemato (160,7 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IC (ME001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : acetonitrilo 100%) para dar el compuesto del título (78 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,84 (3H, m), 1,90-2,11 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,23-3,29 (2H, m), 3,36-3,56 (2H, m), 3,65-3,95 (3H, m), 6,78-7,01 (4H, m), 7,11-7,28 (4H, m).

[0523]

Ejemplo 111

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

[0524]

A) 3-(4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 4-bromo-1-fluoro-2-metilbenceno (609 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (362,3 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 295,1.

[0525]

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

A una suspensión de NaH (60%, 245 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,386 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (360 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h.

[0523]

Ejemplo 111

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

[0524]

A) 3-(4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 4-bromo-1-fluoro-2-metilbenceno (609 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (362,3 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 295,1.

[0525]

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

A una suspensión de NaH (60%, 245 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,386 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (360 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h.

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

Un racemato (135 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 700 / 150 / 150) para dar el compuesto del título (56,8 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61-1,81 (3H, m), 1,88-2,07 (1H, m), 2,22 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,68-3,89 (3H, m), 6,83-6,94 (3H, m), 7,01 (1H, dd, J = 6,0, 3,4 Hz), 7,09-7,23 (3H, m).

[0528]

Ejemplo 114

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

Un racemato (135 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 700 / 150 / 150) para dar el compuesto del título (56,8 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,82 (3H, m), 1,89-2,06 (1H, m), 2,22 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,24-3,30 (2H, m),

3,47 (2H, dq, J = 12,4, 6,4 Hz), 3,70-3,88 (3H, m), 6,83-6,94 (3H, m), 7,01 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz), 7,12-7,23 (3H, m).

[0529]

Ejemplo 115

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

[0530]

A) 3-(4-(2-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-yodo-2-metilbenceno (703 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (392,8 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 277,1.

[0531]

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

A una suspensión de NaH (60%, 284 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,448 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una

solución de 3-(4-(2-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (392 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc e IPE se añadieron y los precipitados se recogieron, se lavó con agua/EtOAc, se secó al vacío para dar el compuesto del título (415,4 mg) en forma de un sólido blanco. Una parte de ello se recristalizó en MeCN/IPE.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,19 (3H, s), 3,40-3,51 (2H, m), 4,59-4,69 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,10-7,18 (1H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

[0532]

Ejemplo 116

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (281 mg) en THF (seco) (150 mL) y MeOH (150 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en MeCN/IPE para dar el compuesto del título (144,1 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,80 (3H, m), 1,91-2,09 (1H, m), 2,18 (3H, s), 3,25-3,29 (2H, m), 3,47 (2H, q, J = 5,7 Hz), 3,70-3,86 (3H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,7

Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06-7,25 (4H, m), 7,32 (1H, dd, J = 7,4, 0,9 Hz).

[0533]

Ejemplo 117

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

[0534]

A) 3-(4-(3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-yodo-3-metilbenceno (703 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (511,5 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 277,1.

[0535]

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

A una suspensión de NaH (60%, 370 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,583 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(3-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

(511 mg) en THF (seco) (40 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc e IPE se añadieron y los precipitados se recogieron, se lavó con agua/EtOAc, se secó al vacío para dar el compuesto del título (514 mg) en forma de un sólido blanco. Una parte de ello se recristalizó en MeCN/IPE.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,31 (3H, s), 3,42-3,50 (2H, m), 4,61-4,69 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,83-6,95 (2H, m), 6,96-7,05 (3H, m), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,3 Hz).

[0536]

Ejemplo 118

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (357 mg) en THF (seco) (80 mL) y MeOH (80 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante 6 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en MeCN-THF/IPE para dar el compuesto del título (243,5 mg) en forma de cristales incoloros.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,80 (3H, m), 1,90-2,09 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,25-3,31 (2H, m), 3,41-3,53 (2H, m), 3,72-3,88 (3H, m), 6,77-7,00 (5H, m), 7,14-7,31 (3H, m).

[0537]

Ejemplo 119

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

Un racemato (200,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IC (ME001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : acetonitrilo 100%) para dar el compuesto del título (94,9 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,83 (3H, m), 1,92-2,09 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,24-3,28 (2H, m), 3,38-3,56 (2H, m), 3,69-3,88 (3H, m), 6,75-7,00 (5H, m), 7,13-7,32 (3H, m).

[0538]

Ejemplo 120

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

Un racemato (200,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IC (ME001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : acetonitrilo 100%) para dar el compuesto del título (93,2 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,82 (3H, m), 1,92-2,09 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,24-3,29 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 6,76-6,99 (5H, m), 7,15-7,32 (3H,

m).

[0539]

Ejemplo 121

2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0540]

A) 3-(4-(2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-bromo-2-metil-4-(trifluorometil)benceno (770 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (489 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 345,1.

[0541]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 284 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,448 mL) a 0 °C y la mezcla se

agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina (489 mg) en THF (seco) (40 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se lavó con IPE para dar el compuesto del título (390 mg) en forma de un sólido blanco. Una parte de ello se recristalizó en MeCN/IPE.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,33 (3H, s), 3,41-3,51 (2H, m), 4,58-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,00-7,10 (3H, m), 7,53-7,67 (4H, m), 7,72-7,81 (2H, m).

[0542]

Ejemplo 122

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (315 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el

compuesto del título (206,1 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,81 (3H, m), 1,93-2,12 (1H, m), 2,32 (3H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,38-3,54 (2H, m), 3,72-3,90 (3H, m), 6,90-7,03 (3H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz).

[0543]

Ejemplo 123

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

Un racemato (166 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ODH (OG010), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 800/100/100) para dar el compuesto del título (62,8 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,93-2,10 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,26-3,29 (2H, m), 3,43-3,54 (2H, m), 3,71-3,89 (3H, m), 6,91-7,02 (3H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz).

[0544]

Ejemplo 124

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

Un racemato (166 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[2-

metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ODH (OG010), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 800/100/100) para dar el compuesto del título (76,8 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,92-2,10 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,25-3,30 (2H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 3,69-3,91 (3H, m), 6,89-7,04 (3H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[0545]

Ejemplo 125

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

[0546]

A) 3-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (725 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con

EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (690,4 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 331,1.

[0547]

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

A una suspensión de NaH (60%, 418 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,659 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina (690 mg) en THF (seco) (40 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE/EtOAc, se secó al vacío para dar 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (579,1 mg) en forma de un sólido ligeramente amarillo. Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (505 mg) en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 6 h. Óxido de platino (IV) (30 mg), MeOH (15 mL) y THF (seco) (15 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de

NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (297,2 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,83 (3H, m), 1,92-2,12 (1H, m), 3,25-3,30 (2H, m), 3,40-3,56 (2H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 7,02-7,19 (4H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 191-193 °C.

Anal. calc. para $C_{20}H_{19}N_2O_3SF_3$: C. 56,60; H. 4,51; N. 6,60. Exp.: C. 56,51; H. 4,59; N. 6,59.

[0548]

Ejemplo 126

2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0549]

A) 3-(6-metoxinaftalen-2-il)piridin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (95 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (713,7 mg), ácido 6-metoxinaftalen-2-ilborónico (1000 mg) y carbonato de sodio decahidratado (2361 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 3 h y a 70 °C durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título (1194 mg) en forma de un sólido anaranjado crudo. Este producto se sometió a la siguiente reacción sin ulterior purificación.

MS (ESI+), hallado: 251,1.

[0550]

B) 2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 951 mg) en THF (seco) (40 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (1,50 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(6-metoxinaftalen-2-il)piridin-2-amina (1190 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua. Agua y EtOAc se añadieron y los precipitados se recogieron, se lavó con agua/EtOAc, se secó al vacío para dar el compuesto del título (835,3 mg). Una parte de ello se recristalizó en MeCN-THF/IPE.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43-3,51 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,62-4,71 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,78-7,87 (3H, m), 7,91 (1H, s).

[0551]

Ejemplo 127

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (218 mg) en THF (seco) (75 mL) y MeOH (75 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche y a 50 °C durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró y el residuo se cristalizó en

MeCN-THF/IPE para dar el compuesto del título (153 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75-1,90 (3H, m), 1,95-2,13 (1H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 3,43-3,66 (2H, m), 3,75-3,95 (6H, m), 7,15 (1H, dd, J = 9,1, 2,6 Hz), 7,24-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,77 (2H, dd, J = 8,7, 3,8 Hz).

[0552]

Ejemplo 128

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

Un racemato (114 mg) de 2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 800/100/100) para dar el compuesto del título (52 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en acetonitrilo y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75-1,90 (3H, m), 1,95-2,13 (1H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 3,43-3,66 (2H, m), 3,75-3,95 (6H, m), 7,15 (1H, dd, J = 9,1, 2,6 Hz), 7,24-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,77 (2H, dd, J = 8,7, 3,8 Hz).

[0553]

Ejemplo 129

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

Un racemato (114 mg) de 2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido

de carbono / acetonitrilo / etanol = 800/100/100) para dar el compuesto del título (56 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en acetonitrilo y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73-1,90 (3H, m), 1,98-2,11 (1H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,44-3,62 (2H, m), 3,77-3,94 (6H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,29-7,34 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,77 (2H, dd, J = 8,7, 3,8 Hz).

[0554]

Ejemplo 130

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

[0555]

A) 3-(4-(3-etilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-bromo-3-etilbenceno (596 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (312,5 mg) en forma de un sólido cristalino amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 291,1.

[0556]

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

A una suspensión de NaH (60%, 215 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,339 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(3-etilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (312 mg) en THF (seco) (30 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua y EtOAc/THF se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se lavó con IPE/EtOAc para dar el compuesto del título (295 mg) en forma de un sólido blanco. Una parte de ello se recristalizó en THF/IPE.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,40-3,51 (2H, m), 4,57-4,71 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 7,7, 2,1 Hz), 6,93-7,06 (4H, m), 7,27-7,36 (1H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

[0557]

Ejemplo 131

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (247 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a

50 °C bajo hidrógeno durante 40 min y a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (167,0 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,62-1,82 (3H, m), 1,89-2,09 (1H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 3,69-3,91 (3H, m), 6,80 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 6,87-6,95 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,29 (1H, t, J = 7,9 Hz).

[0558]

Ejemplo 132

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

Un racemato (140 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ADH (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 700 / 150 / 150) para dar el compuesto del título (73 mg) con un tiempo de retención más corto en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,64-1,84 (3H, m), 1,91-2,11 (1H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,22-3,28 (2H, m), 3,38-3,56 (2H, m, J = 6,2, 6,2, 6,2 Hz), 3,69-3,91 (3H, m), 6,80 (1H, dd, J = 7,5, 2,3 Hz), 6,86-6,95 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,7 Hz).

[0559]

Ejemplo 133

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

Un racemato (140 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ADH (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 700 / 150 / 150) para dar el compuesto del título (56 mg) con un tiempo de retención más largo en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,64-1,84 (3H, m), 1,91-2,11 (1H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,23-3,28 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,70-3,88 (3H, m), 6,80 (1H, dd, J = 7,7, 2,1 Hz), 6,88-6,95 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,9 Hz).

[0560]

Ejemplo 134

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

[0561]

A) 3-(4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 4-bromo-1,2-dimetilbenceno (596 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 3 h y a 110 °C bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de

sílice / Celite (eluido con EtOAc). Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (144 mg) en forma de un sólido cristalino amarillo pálido.
MS (ESI+), hallado: 291,1.

[0562]

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

A una suspensión de NaH (60%, 99 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,156 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (144 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (119,7 mg). Una parte del producto se recristalizó en MeCN/IPE.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,21 (6H, s), 3,40-3,52 (2H, m), 4,58-4,71 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,45-7,53 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd,

J = 6,6, 1,7 Hz).

[0563]

Ejemplo 135

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

Óxido de platino (IV) (25 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (93,8 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (71,8 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,81 (3H, m), 1,86-2,06 (1H, m), 2,20 (6H, s), 3,24-3,29 (2H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 3,67-3,91 (3H, m), 6,75 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 6,80-6,96 (3H, m), 7,05-7,30 (3H, m).

[0564]

Ejemplo 136

2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0565]

A) (4-bromofenil)(4-metilfenil)metanona

A una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (8,20 g) en THF (seco) (75 mL) se añadió TEA (23,4 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 20 min, cloruro de 4-metilbenzoílo (10 g) en THF (seco) (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se neutralizó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida (11,7 g) en forma de un aceite amarillo. n-Butil-litio (1,6 M en hexano) (25,1 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de 1,4-dibromobenceno (8,29 g) en THF (seco) (105 mL) a -78 °C durante 10 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura bajo nitrógeno durante 30 min para formar precipitados blancos. Una solución de N-metoxi-N,4-dimetilbenzamida (6 g) en THF (seco) (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura bajo nitrógeno durante 30 min y luego a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca con tubo de cloruro de calcio anhidro durante la noche. La mezcla se neutralizó con NH4Cl ac. sat. a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (7,18 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,41 (3H, s), 7,38 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 (4H, d, J = 7,9 Hz), 7,74-7,80 (2H, m).

[0566]

B) 1-bromo-4-(difluoro(4-metilfenil)metil)benceno

EL trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (4,79 mL) se añadió gota a gota bajo nitrógeno hasta (4-bromofenil)(4-metilfenil)metanona (3 g) a

temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 75 °C bajo nitrógeno durante 10 min. Tolueno (1,5 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 75 °C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con hexano y el material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (646,4 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,34 (3H, s), 7,27-7,33 (2H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,42-7,50 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0567]

C) 3-(4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil)piridin-2-amina

Pd(dppf)Cl_2 (31,8 mg) se añadió a una mezcla de 1-bromo-4-(difluoro(4-metilfenil)metil)benceno (646 mg), acetato de potasio (640 mg) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (828 mg) en DME (20 mL) y DMSO (1 mL). La mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante la noche. El carbón activado en polvo se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. El material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. Al aceite marrón residual se añadió acetato de potasio (640 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (828 mg), Pd(dppf)Cl_2 (60 mg) y DME (20 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante

5 h. El carbón activado en polvo se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. El material insoluble se eliminó por filtración. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar de 2-(4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano crudo en forma de un sólido amorfo amarillo pálido. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (62,8 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (313 mg), el 2-(4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano preparado y carbonato de sodio decahidratado (1036 mg) en DME (20 mL) y agua (4 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 4 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar un sólido amarillo pálido (1,12 g) incluyendo el compuesto del título. Esto se usó para la siguiente etapa sin ulterior purificación.

MS (ESI+), hallado: 311,1.

[0568]

D) 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 362 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,571 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una

solución de 3-(4-(difluoro(4-metilfenil)metil)fenil)piridin-2-amina obtenida en la etapa C de Ejemplo 136 en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca con tubo de cloruro de calcio anhidro durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua/THF ten agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío y se lavó con IPE para dar el compuesto del título (197 mg) en forma de un polvo blanquecino. Una parte del producto se recristalizó en MeCN/IPE.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (3H, s), 3,41-3,51 (2H, m), 4,58-4,73 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,27-7,36 (2H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49-7,58 (2H, m), 7,59-7,70 (3H, m), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0569]

Ejemplo 137

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (156 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc).

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (72,0 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,80 (3H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,25-3,28 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,82 (3H, q, J = 6,4 Hz), 7,25-7,36 (4H, m), 7,36-7,47 (4H, m).

pf 190-191 °C.

Anal. calc. para $C_{21}H_{22}N_2O_2SF_2$: C.62,36; H. 5,48; N. 6,93. Exp.: C. 62,35; H. 5,59; N. 6,80.

[0570]

Ejemplo 138

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

Un racemato (33 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AY-H (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 740/130/130) para dar el compuesto del título (15 mg) con un tiempo de retención más corto en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,81 (3H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 3,42-3,54 (2H, m), 3,76-3,89 (3H, m), 7,27-7,35 (4H, m), 7,38-7,47 (4H,

m).

[0571]

Ejemplo 139

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

Un racemato (33 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AY-H (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 740/130/130) para dar el compuesto del título (16,8 mg) con un tiempo de retención más largo en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,83 (3H, m), 2,00 (1H, s), 2,34 (3H, s), 3,23-3,30 (2H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 3,73-3,89 (3H, m), 7,25-7,35 (4H, m), 7,37-7,46 (4H, m).

[0572]

Ejemplo 140

2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-fluoro-3-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-fluoro-3-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (148 mg) en THF (seco) (50 mL) y MeOH (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se

cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (46,5 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,83 (3H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 2,27 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,24-3,28 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,74-3,89 (3H, m), 7,19-7,55 (7H, m).

[0573]

Ejemplo 141

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

Óxido de platino (IV) (20 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg) en THF (seco) (50 mL) y MeOH (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Óxido de platino (IV) (20 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (68,8 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,83 (3H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 8,7 Hz), 3,24-3,27 (2H, m), 3,38-3,56 (2H, m, J = 5,7 Hz), 3,70-3,86 (3H, m), 4,56 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,38-6,51 (2H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12-7,24 (3H, m).

[0574]

Ejemplo 142

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

Una mezcla de óxido de platino (IV) (30 mg) y 2,2-dióxido de 9-{4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (192 mg) en THF (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió carbón activado y la mezcla se filtró a través de gel de sílice básico y celite. Al filtrado se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por HPLC (C18, fase móvil : agua/acetonitrilo (sistema que contiene 0,1% de TFA)). A la fracción obtenida se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en THF y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,85 (3H, m), 1,90-2,12 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,48 (2H, dq, J = 12,8, 6,3 Hz), 3,74-3,89 (3H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,46 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,7 Hz).

[0575]

Ejemplo 143

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4-

dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0576]

A) 3-(4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 4-fluoro-1-yodo-2-metilbenceno (761 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió agua y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (354 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI+), hallado: 295,1.

[0577]

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

A una suspensión de NaH (60%, 241 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,380 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (354 mg) en THF (seco) (40 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE/EtOAc, se secó al vacío para dar el compuesto del título (375 mg) en forma de un sólido ligeramente amarillo. Una parte de ello se recristalizó en MeCN/IPE. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ2,18 (3H, s), 3,41-3,49 (2H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,03-7,10 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 9,1, 1,9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,4, 1,5 Hz).
pf 240-242 °C.
Anal. calc. para $C_{20}H_{17}N_2O_3SF$-0,2H_2O: C.61,91; H. 4,52; N. 7,22. Exp.: C. 61,94; H. 4,60; N. 7,37.

[0578]

Ejemplo 144

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (303 mg) en THF (seco) (30 mL) y MeOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante 4 h. El material de partida se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se recuperó. Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución del material de partida purificado en THF (seco) (30 mL) y MeOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en MeCN/IPE para dar el compuesto del título

(115 mg) en forma de cristales incoloros.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,80 (3H, m), 1,89-2,06 (1H, m), 2,17 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,37-3,54 (2H, m), 3,69-3,88 (3H, m), 6,73-6,84 (2H, m), 6,92-7,10 (2H, m), 7,13-7,25 (3H, m).
[0579]
Ejemplo 145
2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina
Un racemato (140 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol = 740/130/130) para dar el compuesto del título (42 mg) con un tiempo de retención más corto en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,81 (3H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,17 (3H, s), 3,24-3,28 (2H, m), 3,39-3,55 (2H, m), 3,67-3,88 (3H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,91-7,09 (2H, m), 7,10-7,26 (3H, m).
[0580]
Ejemplo 146
2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina
Un racemato (140 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK AYH (OC006), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / etanol =

740/130/130) para dar el compuesto del título (32 mg) con un tiempo de retención más largo en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,82 (3H, m), 1,89-2,07 (1H, m), 2,17 (3H, s), 3,23-3,28 (2H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,67-3,90 (3H, m), 6,76-6,87 (2H, m), 6,93-7,10 (2H, m), 7,12-7,26 (3H, m).

[0581]

Ejemplo 147

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

Una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (407 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (240 mg), diacetoxicobre (316 mg), trietilamina (0,604 mL) y tamices moleculares 4A en polvo (1,5 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43-3,50 (2H, m), 4,62-4,69 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,03-7,13 (4H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz).

pf 232-234 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{15}N_2O_3SCl$: C. 58,99; H. 3,91; N. 7,24. Exp.: C. 58,83; H. 4,02; N. 7,11.

[0582]

Ejemplo 148

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

[0583]

A) 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol

Una mezcla de carbonato de sodio decahidratado (86,0 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,76 g), ácido (4-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)borónico (40 g) y 3-bromopiridin-2-amina (26,9 g) en DME (500 mL) y agua (50 mL) se agitó a 90 °C durante 24 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se filtró con cartucho de NH-gel de sílice y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en EtOAc-IPE para dar el compuesto del título (25,0 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 187,1.

[0584]

B) 3-(4-((ter-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)piridin-2-amina

Una mezcla de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (19,8 g), ter-butildimetilclorosilano (21,8 mL) y 1H-imidazol (8,69 g) en DMF (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. A la mezcla se añadió agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y luego se lavó con agua para dar el compuesto del título (30,5 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 301,1.

[0585]

C) 2,2-dióxido de 9-(4-((ter-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 42,0 g) en THF (seco) (350 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (44,5 mL) a 0 °C y la mezcla se

agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-((ter-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)piridin-2-amina (78,8 g) en THF (seco) (350 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua adicional para formar precipitados que se lavaron con agua y EtOAc y se recolectaron para dar el compuesto del título (65,5 g) en forma de un sólido blanquecino.

MS (ESI+), hallado: 391,2.

[0586]

D) 2,2-dióxido de 9-(4-((ter-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Óxido de platino (IV) (2,0 g) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-(4-((ter-butil(dimetil)silil)oxi)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (20,0 g) en THF (seco) (500 mL) y MeOH (300 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante 4 h. La mezcla se pasó a través de cartucho de gel de sílice NH con Celite (eluido con THF). El filtrado se concentró al vacío. El sólido residual se recristalizó en THF (100 mL)-IPE (300 mL) para dar el compuesto del título (17,3 g).

MS (ESI+), hallado: 395,2.

[0587]

E) 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (6,97 g) y 6 M

HCl ac. (10,0 mL) en AcOH (100 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El sólido residual se recristalizó en MeOH-IPE para dar el compuesto del título (5,01 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 281,1.

[0588]

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

Una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (167 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (100 mg), piridina (0,087 mL), diacetoxicobre (130 mg) y carbonato de cesio (116 mg) en DMSO (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (40 mL). La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 0,1 N (2 x 40 mL) y luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (23,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,82 (3H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,75-3,86 (3H, m), 6,95-7,07 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,39-7,47 (2H, m).

pf 215-216 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{19}N_2O_3SCl$: C. 58,38; H. 4,90; N. 7,17. Exp.: C. 58,38; H. 4,97; N. 6,89.

[0589]

Ejemplo 149

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-

3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Diacetoxicobre (1037 mg) se añadió a una mezcla de trietilamina (1,983 mL), ácido 4-clorofenilborónico (1339 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (800 mg) y en DMF (seca) (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca con tubo de cloruro de calcio anhidro durante 15 h. A continuación, el ácido 4-clorofenilborónico (1339 mg) y diacetoxicobre (1037 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca con tubo de cloruro de calcio anhidro durante 2 días. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 0,1 N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc), luego se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (177 mg) en forma de un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,83 (3H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 3,25-3,30 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,71-3,89 (3H, m), 6,93-7,08 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,37-7,48 (2H, m).

Patrón de difracción de polvos por rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 15,60, 7,80, 5,21, 5,06, 4,64, 3,97, 3,90 y 3,75 Å.

[0590]

Ejemplo 150

2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-

hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (214 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC (ME001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : acetonitrilo 100%) para dar el compuesto del título (101 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62-1,85 (3H, m), 1,89-2,10 (1H, m), 3,25-3,28 (2H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,69-3,89 (3H, m), 6,92-7,09 (4H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38-7,48 (2H, m).

pf 183-185 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{19}N_2O_3SCl$: C. 58,38; H. 4,90; N. 7,17. Exp.: C. 58,42; H. 5,01; N. 6,93.

[0591]

Ejemplo 151

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

Una mezcla de 2,4,6-tris(3,4-diclorofenil)-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (277 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (100 mg), piridina (0,087 mL), diacetoxicobre (130 mg) y carbonato de cesio (116 mg) en MeCN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró por Celite. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (40 mL). La capa orgánica se lavó con NaOH ac. 0,1 N (2 x 40 mL) y luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y luego se recristalizó en EtOAc-IPE para dar el compuesto del título (37,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,81 (3H, m), 1,95-2,08 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,48 (2H, dq, J = 12,8, 6,4 Hz), 3,75-3,90 (3H, m), 6,97-7,08 (3H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz).

pf 195-197 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{18}N_2O_3SCl_2$-0,25H_2O: C. 53,09; H. 4,34; N. 6,52. Exp.: C. 53,18; H. 4,29; N. 6,34.

[0592]

Ejemplo 152

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

Un racemato (312 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC (ME001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : acetonitrilo 100%) para dar el compuesto del título (145 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73-1,79 (3H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 6,95-7,10 (3H, m), 7,21-7,36 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 9,1 Hz).

[0593]

Ejemplo 153

2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-

3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Un racemato (312 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK IC (ME001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : acetonitrilo 100%) para dar el compuesto del título (143 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73-1,78 (3H, m), 1,92-2,08 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 3,74-3,88 (3H, m), 6,94-7,08 (3H, m), 7,21-7,34 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 9,1 Hz).

[0594]

Ejemplo 154

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

[0595]

A) 3-(4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (714 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se concentró.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (359 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 327,1.

[0596]

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

A una suspensión de NaH (60%, 220 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,347 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil)piridin-2-amina (359 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca con tubo de cloruro de calcio anhidro durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua/THF ten agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío y se lavó con IPE para dar el compuesto del título (306 mg) en forma de un sólido blanco. Una parte del producto se recristalizó en MeCN/IPE.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,49 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,62-4,68 (2H, m), 6,59 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,97 (1H, q, J = 3,2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52-7,58 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,3 Hz).

[0597]

Ejemplo 155

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (262,3 mg) en THF (seco) (60 mL) y MeOH (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 3 h. Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 4 h. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. MeCN (13 mL) se añadió y esta mezcla se purificó por HPLC preparativa (C18, eluido con agua en acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac. sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (80,1 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-1,85 (3H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 3,22-3,28 (2H, m), 3,39-3,56 (2H, m), 3,74-3,89 (6H, m), 6,51 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz).

[0598]

Ejemplo 156

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

[0599]

A) 3-(4-(3-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-bromo-3-(1,1-difluoroetil)benceno (712 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 10 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (499 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 327,1.

[0600]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 306 mg) en THF (seco) (25 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,483 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(3-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina (499 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca

con tubo de cloruro de calcio anhidro durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua/THF ten agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío y se lavó con IPE para dar el compuesto del título (254 mg) en forma de un sólido blanco. Una parte del producto se recristalizó en MeCN/IPE.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97 (3H, t, J = 18,9 Hz), 3,41-3,50 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,21 (1H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

[0601]

Ejemplo 157

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (230 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró. El residuo se cristalizó en EtOAc/hexano

para dar el compuesto del título (79,4 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,83 (3H, m), 1,87-2,08 (4H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,72-3,89 (3H, m), 6,93-7,02 (2H, m), 7,07-7,14 (1H, m), 7,18-7,27 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,55 (1H, m).

pf 117-118 °C.

Anal. calc. para $C_{21}H_{22}N_2O_3SF_2$: C. 59,99; H. 5,27; N. 6,66. Exp.: C. 60,00; H. 5,30; N. 6,66.

[0602]

Ejemplo 158

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

Un racemato (49 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / metanol = 740 / 260) para dar el compuesto del título (21 mg) con un tiempo de retención más corto en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,82 (3H, m), 1,85-2,07 (4H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,18-7,27 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,45-7,55 (1H, m).

[0603]

Ejemplo 159

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

Un racemato (49 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-

(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK ADH (KG010), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / metanol = 740 / 260) para dar el compuesto del título (20 mg) con un tiempo de retención más largo en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,82 (3H, m), 1,85-2,09 (4H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 3,72-3,90 (3H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16-7,28 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,46-7,55 (1H, m).

[0604]

Ejemplo 160

2,2-dióxido de (9S)-9-{4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Diacetoxicobre (907 mg) se añadió a una mezcla de piridina (0,606 mL), 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico (459 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (700 mg) y carbonato de cesio (814 mg) en MeCN (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca con tubo de cloruro de calcio anhidro durante 2 días. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con

MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (5,9 mg) en forma de una goma amarilla pálida.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,79-2,03 (3H, m), 2,05-2,19 (1H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,40-3,53 (2H, m), 3,82-3,99 (3H, m), 6,88-6,97 (2H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz).

[0605]

Ejemplo 161

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

[0606]

A) 3-(4-(4-etilfenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-bromo-4-etilbenceno (596 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se concentró para dar el compuesto del título (117 mg) en forma de un sólido blanquecino.

MS (ESI+), hallado: 291,1.

[0607]

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

A una suspensión de NaH (60%, 81 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,085 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(4-etilfenoxi)fenil)piridin-2-amina (117 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 h. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc y THF se añadieron y la mezcla se extrajo. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para dar 2,2-dióxido de 9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina en forma de un sólido blanco. Óxido de platino (IV) (20 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (153 mg) en THF (seco) (20 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Óxido de platino (IV) (20 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (46,7 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,64-1,84 (3H, m), 1,90-2,09 (1H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,28 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,40-3,55 (2H, m), 3,70-3,89 (3H, m), 6,86-6,99 (4H, m), 7,13-7,28 (4H, m).

[0608]

Ejemplo 162

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

[0609]

A) 1-bromo-4-(difluoro(fenil)metil)benceno

EL trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (2,02 mL) se añadió gota a gota bajo nitrógeno a (4-bromofenil)(fenil)metanona (1 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 75 °C bajo nitrógeno durante 11 h y a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (436 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37-7,58 (7H, m), 7,71 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0610]

B) 3-(4-(difluoro(fenil)metil)fenil)piridin-2-amina

$Pd(dppf)Cl_2$ (19,4 mg) se añadió a una mezcla de 1-bromo-4-(difluoro(fenil)metil)benceno (376 mg), acetato de potasio (391 mg) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (506 mg) en DME (10 mL) y DMSO (0,5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante la noche. El carbón activado en polvo

se añadió y la mezcla se agitó durante 5 min. El material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite marrón de 2-(4-(difluoro(fenil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (38,4 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (192 mg), el 2-(4-(difluoro(fenil)metil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano preparado y carbonato de sodio decahidratado (634 mg) en DME (10 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 3 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (291 mg) en forma de un aceite incoloro.

MS (ESI+), hallado: 297,1.

[0611]

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

A una suspensión de NaH (60%, 196 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,310 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(difluoro(fenil)metil)fenil)piridin-2-amina (291 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca con tubo de cloruro de calcio anhidro durante 2 h. La mezcla se neutralizó con agua/THF ten agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc/THF. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles

se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título (49 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,51 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,45-7,70 (10H, m), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0612]

Ejemplo 163

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

Óxido de platino (IV) (14 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(fenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (49 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 4 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (18,8 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,82 (3H, m), 1,91-2,10 (1H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 3,74-3,89 (3H, m), 7,28-7,37 (2H, m), 7,42-7,58 (7H, m).

[0613]

Ejemplo 164

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

[0614]

A) 4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenol

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,716 g) se añadió a una suspensión de 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (3,86 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (5 g) y carbonato de sodio (2,19 g) en DME (150 mL) y agua (30 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 5 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,99 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 201,1.

[0615]

B) 3-(4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (95 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (61,5 mg), 4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1590 mg), 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (614 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 10 h. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (361 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 325,1.

[0616]

C) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-

7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 222 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,233 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina (360 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc y THF se añadieron a la mezcla y la fase orgánica se separó. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para dar 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina en forma de un sólido blanco. Este producto se sometió a la siguiente reacción sin ulterior purificación. Una parte del producto se cristalizó en EtOAc/IPE para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. MS (ESI+), hallado: 415,1.

[0617]

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

Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (400 mg) en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

bajo hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. AcOH (10 mL) y óxido de platino (IV) (30 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 1 día y a 50 °C durante 1 día. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (30,3 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83-0,99 (3H, m), 1,49 (1H, q, J = 12,3 Hz), 1,70-2,17 (2H, m), 3,04-3,25 (3H, m), 3,37-3,63 (1H, m), 3,74-3,87 (6H, m), 6,52 (1H, dt, J = 9,1, 3,2 Hz), 6,87-6,98 (3H, m), 7,15-7,26 (3H, m).

[0618]

Ejemplo 165

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

[0619]

A) 1-bromo-4-(ciclohexiloxi)benceno

El trifluoruro eterato de boro (5,83 mL) se añadió a una mezcla de 4-bromofenol (39,8 g) y ciclohexeno (187 mL) en tolueno (160 mL) para formar una solución roja anaranjada brillante. La mezcla se agitó a 40 °C bajo nitrógeno durante 5 h. La mezcla se neutralizó con NaOH ac. 2 N (40 mL) y agua a

temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con hexano) para dar el compuesto del título (46,3 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22-1,53 (6H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 1,95 (2H, dt, J = 6,5, 3,3 Hz), 4,14-4,24 (1H, m), 6,77 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9,0 Hz).

[0620]

B) 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina

n-Butil-litio (1,6 M en hexano) (136 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de 1-bromo-4-(ciclohexiloxi)benceno (46,3 g) y THF (seco) (500 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura bajo nitrógeno durante 40 min. El triisopropilborato (51,2 g) se añadió gota a gota a la mezcla a -78 °C durante 15 min y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 min. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min más. La mezcla se vertió en NaOH ac. 1 N (250 mL) y agua (750 mL) y la mezcla luego se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con Et_2O (300 mL x 2) y se acidificó por HCl ac. 6 N. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (29,5 g) en forma de un polvo blanco. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,656 g) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (9,83 g), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (15,0 g) y carbonato de sodio (12,0 g) en DME (325 mL)

y agua (65,0 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante 3 h y a 90 °C durante 12 h. Se eliminaron las sustancias volátiles al vacío con gel de sílice. La mezcla soportada por sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (14,1 g) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI+), hallado: 269,1.

[0621]

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

A una suspensión de NaH (60%, 10,5 g) en THF (seco) (200 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (11,0 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina (14,1 g) en THF (seco) (150 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 14 h. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. Agua y hexano se añadieron para formar precipitados que se lavaron con EtOAc y se recolectaron para dar 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (17,4 g) en forma de un sólido blanquecino. A 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (16,0 g) se añadió DMSO (280 mL) bajo calentamiento con baño de aceite (aprox. 90 °C). Después de agitar durante 10 min., EtOH (520 mL) se añadió gota a gota a 85 °C para formar precipitados. La mezcla se agitó durante otros 15 min a la misma temperatura y luego se enfrió hasta temperatura ambiente (te oil bat se eliminó y se agitó durante 50

min y se agitó durante 60 min en agua bat). Los precipitados se recogieron, se lavó con EtOH (40 mL) y se secó al aire durante 2 días para dar el compuesto del título (13,1 g) en forma de cristales incoloros.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,59 (6H, m), 1,63-1,80 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 4,32-4,44 (1H, m), 4,59-4,68 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,71-7,76 (1H, m).
pf 275-277 °C.
Anal. calc. para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$: C.63,66; H. 6,19; N. 7,82.
Exp.: C. 63,63; H. 6,30; N. 7,86.
Patrón de difracción de polvos por rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 12,48, 9,63, 7,65, 6,63, 6,22, 5,23, 4,90, 4,85, 4,65 y 4,52 Å.
[0622]
Ejemplo 166
2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de carbonato de sodio (121 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,18 mg), ácido (4-fenoxifenil)borónico (98 mg) y 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg) en DMF (seca) (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante la noche. El gel de sílice NH se añadió y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (116 mg) en forma de un sólido blanco. El sólido se cristalizó en DMSO (1,5 mL)-EtOH (3 mL) para dar el compuesto del título (90,7 mg) en forma de un sólido

blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,37-3,52 (2H, m), 4,55-4,76 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,96-7,13 (4H, m), 7,14-7,23 (1H, m), 7,36-7,48 (2H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

pf 251-252 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{16}N_2O_3S$: C.64,76; H. 4,58; N. 7,95. Exp.: C. 64,63; H. 4,65; N. 7,88.

[0623]

Ejemplo 167

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

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

Una mezcla de ácido 4-fenoxifenilborónico (40,2 g), 3-bromopiridin-2-amina (25 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,01 g) y carbonato de sodio (30,6 g) en DME (722 mL) y agua (145 mL) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 20 h. Se añadió gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar un sólido blanco. El sólido se cristalizó en EtOAc y hexano para dar el compuesto del título (33,8 g) en forma de un sólido blanco.

MS (API+), hallado: 263,1

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

A una suspensión de NaH (60%, 20,4 g) en THF (seco) (250 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (32,2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una

solución de 3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (29,09 g) en THF (seco) (150 mL) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 2 días. La mezcla se neutralizó con THF/agua (v/v = 5/1) a 0 °C bajo N_2 cuidadosamente. Agua (500 mL) y EtOAc (400 mL) se añadieron para formar precipitados (agitados durante 30 min) que se lavaron con agua y EtOAc, se recolectaron y se cristalizaron en DMSO/EtOH (500 mL/1000 ml, at 90 °C) para dar el compuesto del título (36,0 g) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,40-3,53 (2H, m), 4,60-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,05-7,13 (2H, m), 7,13-7,23 (1H, m), 7,38-7,47 (2H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

pf 253-255 °C.

MS (API+), hallado: 353,1

Patrón de difracción de polvos por rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 10,99, 7,23, 5,83, 5,05, 4,95, 4,69, 4,57, 4,19, 4,14 y 4,01 Å.

[0624]

Ejemplo 168

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

[0625]

A) 1-bromo-4-(4-metilfenoxi)benceno

Una mezcla de 4-metilfenol (30,0 g), 1,4-dibromobenceno (54,5 g), yoduro de cobre (I) (4,40 g), carbonato de potasio (5,11 g) y N,N-dimetilglicina (2,86 g) en DMF (300 mL) se agitó a 100 °C bajo N_2 durante 18 h. La mezcla se diluyó con NH_4Cl ac. sat. a

0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con NH_4Cl ac. sat., NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con hexano) para dar el compuesto del título (39,5 g) en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,34 (3H, s), 6,83-6,91 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 (2H, d, J = 9,0 Hz).

[0626]

B) 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Una mezcla de 1-bromo-4-(4-metilfenoxi)benceno (37,0 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (42,8 g), acetato de potasio (27,6 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5,14 g) en DMF (370 mL) se agitó a 100 °C bajo N_2 durante 16 h. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. a 0 °C y el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (43,5 g) en forma de un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (12H, s), 2,34 (3H, s), 6,88-6,99 (4H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[0627]

C) 3-[4-(4-metilfenoxi)fenil]piridin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,5 g) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (31,2

g), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (72,8 g) y carbonato de sodio (38,3 g) en 1,2-dimetoxietano (500 mL) y agua (250 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C bajo N_2 durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc-THF (3 : 1). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar un producto crudo, que se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (35,2 g) en forma de un sólido incoloro.

MS (ESI+), hallado: 277,0.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,35 (3H, s), 4,54 (2H, brs), 6,74 (1H, dd, J = 7,3, 5,1 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32-7,41 (3H, m), 8,06 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).

[0628]

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

Cloruro de 2-cloroetansulfonilo (19,5 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de NaH (60%, 12,5 g) en THF (100 mL) a 0 °C en un baño de hielo. Después de agitar a 0 °C durante 10 min, una solución de 3-[4-(4-metilfenoxi)fenil]piridin-2-amina (17,2 g) en THF (100 mL) se añadió gota a gota a la mezcla a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 14 h. La mezcla se neutralizó con EtOH a 0 °C y agua se añadió gota a gota a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por

filtración y se lavó con agua y EtOAc para dar el compuesto del título (8,68 g) en forma de un polvo incoloro.

[0629]

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

2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (10,4 g) se cristalizó en DMSO-EtOH para dar el compuesto del título (8,04 g) en forma de cristales incoloros.

MS (ESI+), hallado: 367,1.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,29 (3H, s), 3,38-3,50 (2H, m), 4,58-4,68 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,92-7,00 (4H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,53 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,1, 1,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,6, 1,6 Hz).

pf 248-250 °C

Anal. calc. para $C_{20}H_{18}N_2O_3S$: C.65,55; H. 4,95; N. 7,64; S, 8,75. Exp.: C. 65,56; H. 5,02; N. 7,63; S, 8,69.

Patrón de difracción de polvos por rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 12,62, 7,78, 7,34, 6,96, 6,25, 5,89, 5,53, 5,16 Å.

[0630]

Ejemplo 169

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0631]

A) 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-metilpirazin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,922 g) se añadió a una suspensión de 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (5 g), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (7,61 g) y carbonato de sodio decahidratado (15,2 g) en DME

(200 mL) y agua (40 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante la noche. El material insoluble se eliminó por filtración (eluido con EtOAc) y se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (7,5 g) en forma de un sólido anaranjado pálido.

MS (ESI+), hallado: 284,1.

[0632]

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 5,29 g) en THF (seco) (100 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (5,57 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-metilpirazin-2-amina (7,5 g) en THF (seco) (75 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 días. La mezcla se neutralizó con agua/THF a 0 °C cuidadosamente y agua se añadió para formar precipitados que se lavaron con EtOAc y agua y se secó al vacío para dar compuesto del título crudo (4,7 g). La parte de este material (aprox. 4,3 g) se cristalizó en DMSO (200 mL) - EtOH (40 mL) / agua (400 mL) para dar 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina en forma de cristales amarillos pálidos (3,6 g), que se recristalizaron en DMSO (100 mL) - EtOH (15 mL) / agua (100 mL) a 80 °C hasta temperatura ambiente para dar el compuesto del título (3,09 g) en forma de cristales

amarillos pálidos.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17-1,59 (6H, m), 1,62-1,82 (2H, m), 1,85-2,03 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,42-3,55 (2H, m), 4,34-4,50 (1H, m), 4,51-4,62 (2H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Patrón de difracción de polvos por rayos X con picos específicos en el valor d (o espaciado d) = 23,99, 7,98, 5,99, 4,60, 3,99 y 3,42 Å.

[0633]

Ejemplo 170

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

Óxido de platino (IV) (15 mg) se añadió a una mezcla de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (300 mg) en THF (seco) (10 mL) y MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (77,7 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,83 (3H, m), 1,85-2,12 (4H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 6,93-7,16 (4H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 171-172 °C.

Anal. calc. para $C_{21}H_{22}N_2O_3SF_2$: C. 59,99; H. 5,27; N. 6,66. Exp.: C. 60,06; H. 5,51; N. 6,44.

[0634]

Ejemplo 171

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

[0635]

A) 3-(4-(3-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (39,2 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (25,4 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (206 mg), fosfato tripotásico (656 mg), 1-bromo-3-(1,1-difluoroetil)benceno (239 mg) y DMSO (3 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 10 h. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (165 mg) en forma de un sólido amorfo amarillo.

MS (ESI+), hallado: 341,1.

[0636]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 96 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,101 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(3-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina (164 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se

neutralizó con agua a 0 °C. Agua, EtOAc y THF se añadieron y la mezcla se extrajo. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para dar 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina en forma de un sólido blanco. Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió a una solución de la 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina preparado en THF (seco) (15 mL) y MeOH (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 3 h. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc, para eliminar veneno catalítico). Óxido de platino (IV) (30 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (47,6 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51 (1H, q, J = 12,2 Hz), 1,86-2,18 (5H, m), 3,19-3,26 (3H, m), 3,42 (1H, dd, J = 12,1, 4,5 Hz), 3,74-3,86 (3H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,17-7,28 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,46-7,55 (1H, m).

[0637]

Ejemplo 172

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

Una mezcla diastereomérica (30 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (C18, fase móvil : agua /acetonitrilo (5 mM de sistema que contiene acetato de amonio)), una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a una fracción que tiene un tiempo de retención más largo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El racemato obtenido (27 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IC (MB001), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / metanol = 740 / 260) para dar el compuesto del título (14 mg) con un tiempo de retención más corto en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51 (1H, q, J = 12,4 Hz), 1,84-2,19 (5H, m), 3,13-3,26 (3H, m), 3,42 (1H, dd, J = 11,9, 4,7 Hz), 3,72-3,87 (3H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,17-7,26 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,45-7,55 (1H, m).

[0638]

Ejemplo 173

2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-

7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla diastereomérica (30 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (C18, fase móvil : agua/acetonitrilo (5 mM sistema que contiene acetato de amonio)), una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se añadió a una fracción que tiene un tiempo de retención más largo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El racemato obtenido (27 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IC (MB001), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / metanol = 740 / 260) para dar el compuesto del título (14 mg) con un tiempo de retención más largo en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,51 (1H, q, J = 12,2 Hz), 1,82-2,19 (5H, m), 3,13-3,26 (3H, m), 3,36-3,48 (1H, m), 3,69-3,88 (3H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17-7,26 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,45-7,56 (1H, m).

[0639]

Ejemplo 174

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

Óxido de platino (IV) (45 mg) se añadió a una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (207 mg) en

THF (seco) (120 mL) y MeOH (120 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Carbón activado en polvo se añadió y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (80,4 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-1,82 (3H, m), 1,86-2,09 (4H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0640]

Ejemplo 175

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

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (250 mg) y óxido de platino (IV) (25,9 mg) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró por Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en EtOAc-MeOH para dar el compuesto del título (68,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72-1,80 (3H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 3,25-3,32 (2H, m), 3,43-3,59 (2H, m), 3,78-3,96 (3H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,3 Hz).

pf 226-227 °C

Anal. calc. para $C_{14}H_{15}N_2O_2SF_3$-0,75H_2O: C.48,62; H. 4,81; N. 8,10. Exp.: C. 48,29; H. 4,39; N. 7,99.

[0641]

Ejemplo 176

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

Un racemato (45,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : hexano / etanol = 200 / 800) para dar el compuesto del título (23,3 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,83-2,02 (3H, m), 2,07-2,23 (1H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 3,84-4,03 (3H, m), 7,28 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,9 Hz).

[0642]

Ejemplo 177

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

Un racemato (45,3 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : hexano / etanol = 200/800) para dar el compuesto del título (21,3 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,79-2,01 (3H, m), 2,05-2,24 (1H, m), 3,30 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,49 (2H, q, J = 6,4

Hz), 3,87-4,05 (3H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,59 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0643]

Ejemplo 178

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

Un racemato (85,4 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : hexano / etanol = 500/500) para dar el compuesto del título (43,6 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,79-2,01 (3H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 3,23-3,33 (2H, m), 3,39-3,54 (2H, m), 3,82-4,03 (3H, m), 7,11-7,23 (4H, m).

[0644]

Ejemplo 179

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

Un racemato (85,4 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : hexano / etanol = 500/500) para dar el compuesto del título (42,8 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,80-2,01 (3H, m), 2,06-2,21

(1H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,83-4,02 (3H, m), 7,13-7,22 (4H, m).

[0645]

Ejemplo 180

2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0646]

A) 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-metilpirazin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (55,3 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (300 mg), ácido 4-(ciclohexiloxi)fenilborónico (456 mg) y carbonato de sodio (338 mg) en DME (15 mL) y agua (3 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante 2 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se lavó con hexano/IPE para dar el compuesto del título (236 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI+), hallado: 284,3.

[0647]

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 100 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,263 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(ciclohexiloxi)fenil)-5-metilpirazin-2-amina (236 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 h y a 50 °C durante 1 h. La mezcla

se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente y agua se añadió para formar precipitados. El precipitado se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (128 mg) en forma de cristales amarillos.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21-1,60 (6H, m), 1,62-1,79 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 4,36-4,48 (1H, m), 4,52-4,62 (2H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 216-217 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{23}N_3O_3S$: C.61,10; H. 6,21; N. 11,25. Exp.: C. 61,10; H. 6,33; N. 11,04.

[0648]

Ejemplo 181

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

A una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (200 mg), carbonato de potasio (260 mg) en DMSO (4 mL) se añadió 1-yodo-2-metilpropano (173 mg). La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. Otro 1-yodo-2-metilpropano (0,10 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. NaOH ac. 0,5 N, EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF-MeOH/IPE para dar el compuesto del título (104 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,95-2,11 (1H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,60-4,71 (2H, m), 6,65-6,72 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 6,6, 1,5 Hz).

[0649]

Ejemplo 182

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

[0650]

A) 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina

DEAD (in tolueno) (1,57 mL) se añadió gota a gota a una solución de trifenilfosfina (909 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (430 mg) y ciclohexanol (0,369 mL) en THF (seco) (15 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. Otro DEAD, trifenilfosfina y ciclohexanol se añadieron (0,5 eq, respectivamente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano y gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (172 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 269,1.

[0651]

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

A una suspensión de NaH (60%, 127 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,200 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina (170 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitados que se lavaron con agua y hexano, se recolectaron y se secó al vacío

para dar el compuesto del título (148 mg) en forma de un polvo blanco. Una parte del producto se cristalizó en MeCN-THF/IPE para dar un cristal incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,59 (6H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 3,39-3,50 (2H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,70-7,79 (1H, m).

pf 272-274 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{22}N_2O_3S$-0,2H_2O: C.63,03; H. 6,24; N. 7,74. Exp.: C. 63,01; H. 6,29; N. 7,58.

[0652]

Ejemplo 183

2-cloro-4-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzonitrilo

Carbonato de potasio (73,9 mg) se añadió a una mezcla de 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (50 mg) y 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (41,6 mg) en DMF (seca) (1 mL). La mezcla se agitó a 60 °C bajo una atmósfera durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró. El residuo se cristalizó en MeCN-THF/IPE para dar el compuesto del título (32,2 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,83 (3H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,78-3,89 (3H, m, J = 4,5 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,7, 2,3

Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28-7,37 (3H, m), 7,96 (1H, d, J = 9,1 Hz).

pf 219-220 °C.

Anal. calc. para $C_{20}H_{18}N_3O_3SCl$: C. 57,76; H. 4,36; N. 10,10. Exp.: C. 57,73; H. 4,47; N. 9,90.

[0653]

Ejemplo 184

2-cloro-4-[4-(9-hidroxi-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzonitrilo

El compuesto del título crudo se obtuvo como un subproducto del Ejemplo 183. El compuesto del título (2,1 mg) se obtuvo en forma de un sólido blanco por cristalización en THF y éter diisopropílico.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48-1,67 (1H, m), 1,85-2,04 (3H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,77-3,93 (2H, m), 5,96-6,05 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 9,1 Hz). 2 protones se ocultaron en un pico de agua.

[0654]

Ejemplo 185

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

A) (3-bromopiridin-2-il)carbamato de ter-butilo

Una solución de 3-bromopiridin-2-amina (5,8 g) en t-BuOH (25 mL) se añadió a una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (8,78 g) en t-BuOH (45 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y 65 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con

EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (5,99 g) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55 (9H, s), 6,89 (1H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,30 (1H, brs), 7,82 (1H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz).

[0655]

B) [3-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil)piridin-2-il]carbamato de ter-butilo

A una solución de (3-bromopiridin-2-il)carbamato de ter-butilo (4 g) en THF (seco) (20 mL) se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexano) (20,1 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura bajo nitrógeno durante 1 h para dar una suspensión amarilla. Una solución de 4-fenilciclohexanona (3,06 g) en THF (seco) (30 mL) se añadió gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (560 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 369,2.

[0656]

C) 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol

4N HCl-EtOAc (5 mL) se añadió a [3-(1-hidroxi-4-fenilciclohexil)piridin-2-il]carbamato de ter-butilo (450 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los precipitados resultantes se recogieron y se secaron al vacío para dar clohidrato de 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol.

Clohidrato de 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44-1,71 (2H, m), 1,77-2,03 (4H, m), 2,23-2,38 (2H, m), 2,69-2,85 (1H, m), 5,80-6,05 (1H, m), 6,83-6,98 (1H, m), 7,07-7,38 (5H, m), 7,61-7,89 (2H, m), 7,91-8,12 (2H, m), 13,34-13,80 (1H, m).

Este material se resolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y NaOH ac. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol (246 mg) en forma de un aceite incoloro.

[0657]

D) 3-(4-fenilciclohexil)piridin-2-amina

TFA (3 mL) se añadió a 1-(2-aminopiridin-3-il)-4-fenilciclohexanol (246 mg) y la mezcla se agitó a 40 °C bajo nitrógeno durante 6 h. TFA se eliminó al vacío y este producto se sometió a la siguiente reacción sin ulterior purificación. MeOH (1 mL) y Pd/C (10 mg) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 2 días. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (38,6 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,63-1,92 (5H, m), 1,95-2,14 (2H, m), 2,28-2,43 (2H, m), 2,53-2,67 (1H, m), 5,52 (2H, brs), 6,62 (1H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,18-7,25 (1H, m), 7,28-7,37 (4H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,98

(1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).

[0658]

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

A una suspensión de NaH (60%, 29,2 mg) en THF (seco) (2 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,046 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-fenilciclohexil)piridin-2-amina (36,8 mg) en THF (seco) (2 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se cristalizó en EtOAc-hexano para dar el compuesto del título (15,7 mg) en forma de cristales blanquecinos.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,52-2,13 (8H, m), 2,85-3,11 (2H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 4,50-4,69 (2H, m), 6,52-6,69 (1H, m), 7,11-7,25 (1H, m), 7,27-7,38 (4H, m), 7,44-7,58 (1H, m), 7,58-7,72 (1H, m).

[0659]

Ejemplo 186

2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0660]

A) 3-{[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil}piridin-2-amina

La solución de (2-aminopiridin-3-il)metanol (1,0 g) en THF (seco) (10 mL) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de tionilo (0,736 mL) en THF (seco)

(30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró al vacío para dar clorhidrato de 3-(clorometil)piridin-2-amina en forma de una goma amarilla. NaH (60%, 147 mg) se añadió a una mezcla de 4-(1-metilpropil)fenol (503 mg) en DMF (seca) (7 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min, luego se añadió con el clorhidrato de 3-(clorometil)piridin-2-amina preparado (300 mg) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, temperatura ambiente durante 1 h y 60 °C durante 1 h. Se añadió gel de sílice a la mezcla y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (151 mg) en forma de cristales amarillos pálidos.

MS (ESI+), hallado: 257,1.

[0661]

B) 2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 117 mg) en THF (seco) (4 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,185 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-{[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil}piridin-2-amina (150 mg) en THF (seco) (4 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 día. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. EtOAc y THF se añadieron y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con

EtOAc en hexano) y se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (34,9 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,75 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,43-1,60 (2H, m), 2,54-2,57 (1H, m), 3,39-3,54 (2H, m), 4,53-4,68 (2H, m), 4,85 (2H, s), 6,63-6,76 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,8 Hz).

[0662]

Ejemplo 187

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

[0663]

A) 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (61,4 mg) se añadió a una mezcla de fosfato tripotásico (1026 mg), ácido picolínico (39,7 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (300 mg) y 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno (526 mg) en DMSO (6 mL). La mezcla se agitó a 120 °C bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (348 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 331,2.

[0664]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 210 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,331 mL) a 0 °C y la mezcla se

agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina (347 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C cuidadosamente. Se añadió agua para formar precipitados que se lavaron con agua y hexano, se recolectaron y se secó al vacío para dar el compuesto del título (234 mg) en forma de un polvo blanco. Una parte del producto se cristalizó en MeCN-THF/IPE en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,53 (2H, m), 4,59-4,71 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,33-7,44 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,57-7,69 (4H, m), 7,79 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

[0665]

Ejemplo 188

2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0666]

A) 3-(4-((4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi)fenil)piridin-2-amina

Yoduro de cobre (I) (102 mg) se añadió a una mezcla de ácido picolínico (66,1 mg), 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg), fosfato tripotásico (1710 mg), 1-bromo-4,4-dimetilciclohex-1-eno (609 mg) y DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 130 °C bajo nitrógeno durante 16 h. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado y las sustancias volátiles se eliminaron al

vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (563 mg) en forma de un sólido amorfo blanquecino.
MS (ESI+), hallado: 295,1.
[0667]
B) 2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una suspensión de NaH (60%, 382 mg) en THF (seco) (30 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,402 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(4-((4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi)fenil)piridin-2-amina (563 mg) en THF (seco) (30 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C. Agua y EtOAc se añadieron y la mezcla se extrajo. Se añadió gel de sílice a la fase orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (369 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. Una parte del producto se cristalizó en MeCN/IPE para dar un cristal amarillo pálido.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (6H, s), 1,49 (2H, t, J = 6,4 Hz), 1,83-1,94 (2H, m), 2,07-2,18 (2H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 4,59-4,70 (2H, m), 5,03 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,7 Hz).
[0668]

Ejemplo 189

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

Óxido de platino (IV) (40 mg) se añadió a una solución de 2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (340 mg) en THF (seco) (30 mL), MeOH (30 mL) y AcOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc, para eliminar veneno catalítico). Óxido de platino (IV) (40 mg) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C bajo hidrógeno durante 6 h. Óxido de platino (IV) se añadió y la mezcla se agitó 50 °C bajo hidrógeno durante 12 h. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío con gel de sílice. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en EtOAc/hexano. Esto se disolvió en THF, se añadió gel de sílice a la solución y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc). El residuo se cristalizó en THF-EtOAc/IPE para dar el compuesto del título (37,6 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83-1,02 (6H, m), 1,19-1,34 (2H, m), 1,37-2,14 (10H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,38-

3,55 (2H, m, J = 12,7, 6,4, 6,4, 6,4 Hz), 3,63-3,90 (3H, m), 4,21-4,34 (1H, m), 6,81-6,92 (2H, m), 7,02-7,18 (2H, m).

[0669]

Ejemplo 190

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

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (300 mg) y óxido de platino (IV) (32,1 mg) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró por Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en EtOAc-MeOH para dar el compuesto del título (114 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,67-1,78 (5H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,69 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,81 (2H, q, J = 5,8 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 169-170 °C

Anal. calc. para $C_{16}H_{22}N_2O_3S$-0,75H_2O: C. 57,21; H. 7,05; N. 8,34. Exp.: C. 57,21; H. 6,56; N. 8,33.

[0670]

Ejemplo 191

2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 6'-fluoro-3,3'-bipiridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (5,79 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,631 g), ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico (5 g) y 3-bromopiridin-2-amina (4,72 g) en DME (75 mL) y agua (15 mL) se agitó a

80 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano, luego gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (4,53 g) en forma de un sólido incoloro.

MS (API+), hallado: 190,0

[0671]

B) 6'-fenoxi-3,3'-bipiridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de potasio (3287 mg), fenol (821 mg) y 6'-fluoro-3,3'-bipiridin-2-amina (1500 mg) en DMSO (15 mL) se agitó durante 1 h at 150 °C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1750 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (API+), hallado: 264,1

[0672]

C) 2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 6'-fenoxi-3,3'-bipiridin-2-amina (350 mg) en THF (seco) (15 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 266 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (542 mg) en THF (seco) (15,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (419 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. El sólido se cristalizó en CH_3CN-IPE para dar un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,40-3,55 (2H, m), 4,57-4,71 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,36-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz).

pf 244-245 °C.

Anal. calc. para $C_{18}H_{15}N_3O_3S$: C.61,18; H. 4,28; N. 11,89. Exp.: C. 60,98; H. 4,39; N. 11,89.

[0673]

Ejemplo 192

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

Una solución de 3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (301 mg) en N,N-dimetilacetoamida (3 mL) se añadió gota a gota a cloruro de 2-cloroetansulfonilo (382 mg) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (2 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitar a 60 °C durante 4 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (10 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y todo se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y THF (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (346,7 mg) en forma de un polvo blanquecino.

MS (ESI+), hallado: 353,2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,40-3,54 (2H, m), 4,59-4,73 (2H, m), 6,65-6,79 (1H, m), 6,96-7,14 (4H, m), 7,14-7,27 (1H, m), 7,34-7,50 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,60-7,71 (1H, m), 7,74-7,83 (1H, m).

[0674]

Ejemplo 193

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

Una solución de 3-(4-ter-butilfenil)piridin-2-amina (301 mg) en N,N-dimetilacetoamida (4 mL) se añadió gota a gota a cloruro de 2-cloroetansulfonilo (437 mg) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (1 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitar a 60 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (10 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y todo se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y éter diisopropílico (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (366 mg) en forma de un polvo blanquecino.

MS (ESI+), hallado: 317,2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (9H, s), 3,38-3,52 (2H, m), 4,52-4,75 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,35-7,53 (4H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0675]

Ejemplo 194

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

Una solución de cloruro de 2-cloroetansulfonilo (208,2 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) se añadió

gota a gota a una suspensión de 3-(3-fluorobifenil-4-il)piridin-2-amina (149,5 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (1 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitar a 60 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (10 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y todo se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y THF (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (143 mg) en forma de un polvo blanquecino.

MS (ESI+), hallado: 355,1.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,46-3,54 (2H, m), 4,63-4,72 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,39-7,64 (8H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0676]

Ejemplo 195

2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de cloruro de 2-cloroetansulfonilo (386 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) se añadió gota a gota a una solución de 6'-fenoxi-3,3'-bipiridin-2-amina (302 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (1 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitar a 60 °C durante 4 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (10 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y todo se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y éter

diisopropílico (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (323 mg) en forma de un polvo blanquecino.

MS (ESI+), hallado: 354,2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ3,40-3,55 (2H, m), 4,57-4,71 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,36-7,50 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[0677]

Ejemplo 196

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

Una solución de cloruro de 2-cloroetansulfonilo (381 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de 3-[4-(ciclohexiloxi)fenil]piridin-2-amina (301 mg) en N,N-dimetilacetoamida (2 mL) y se usó N,N-dimetilacetoamida adicional (1 mL) para completar la adición de la solución anterior. Después de agitar a 60 °C durante 3 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (10 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y todo se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y éter diisopropílico (3 mL) y se secó al vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (342 mg) en forma de un polvo blanquecino.

MS (ESI+), hallado: 359,2.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19-1,59 (6H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 3,39-3,50 (2H, m), 4,31-4,45 (1H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0

Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,70-7,79 (1H, m).

[0678]

Ejemplo 197

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

[0679]

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

Cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,885 g) en N,N-dimetilacetoamida (7,0 mL) se añadió gota a gota a una solución de 3-[4-(4-metilfenoxi)fenil]piridin-2-amina (1,00 g) en N,N-dimetilacetoamida (3,0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 70 °C bajo N_2 durante la noche. EtOAc e IPE se añadió gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente. El sólido se aisló por filtración y se lavó con agua, IPE y EtOAc para dar el compuesto del título (1,07 g) en forma de un sólido gris.

[0680]

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

2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se cristalizó en DMSO-EtOH para dar el compuesto del título (0,870 g) en forma de cristales incoloros.

MS (ESI+), hallado: 367,1.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30 (3H, s), 3,39-3,53 (2H, m), 4,58-4,73 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,98 (4H, dd, J = 8,9, 3,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0681]

Ejemplo 198

4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]fenol

[0682]

A) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 4-(ter-butildimetilsililoxi)fenilborónico (6,11 g), 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (2,23 g), trietilamina (5,61 mL), diacetoxicobre (2,93 g) y tamices moleculares 4A (2,0 g) en DMF (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,82 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 483,2.

[0683]

B) 4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]fenol

Una solución de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (1,82 g) en THF (seco) (55 mL) se añadió a fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (6,79 mL) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 0,5 h, la mezcla se añadió con NH_4Cl ac. sat. y gel de sílice, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano ten MeOH en EtOAc), se recristalizó en THF-IPE, luego HPLC

preparativa (C18, eluyente; H_2O/MeCN con 0,1% de TFA). La fracción recolectada se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en MeCN-H_2O para dar el compuesto del título (492 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,49 (2H, m), 4,60-4,68 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 6,87-6,97 (4H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz), 9,39 (1H, s).

pf 289-290 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{16}N_2O_4S$: C.61,94; H. 4,38; N. 7,60. Exp.: C. 61,86; H. 4,42; N. 7,64.

[0684]

Ejemplo 199

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

Una mezcla de ácido 4-fluorofenilborónico (365 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (240 mg), diacetoxicobre (316 mg), trietilamina (0,60 mL) y tamices moleculares 4A en polvo (1,5 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (139 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,49 (2H, m), 4,61-4,68 (2H, m), 6,67-6,73 (1H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,10-7,30 (4H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,73-7,81 (1H, m).

pf 266-267 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{15}N_2O_3SF$: C.61,61; H. 4,08; N. 7,56. Exp.: C. 61,67; H. 4,17; N. 7,60.

[0685]

Ejemplo 200

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

Una mezcla de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (495 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (240 mg), diacetoxicobre (316 mg), trietilamina (0,60 mL) y tamices moleculares 4A en polvo (1,5 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,43-3,51 (2H, m), 4,62-4,70 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,14-7,26 (4H, m), 7,58-7,69 (3H, m), 7,72-7,82 (3H, m).

pf 253-255 °C

Anal. calc. para $C_{20}H_{15}N_2O_3SF_3$: C. 57,14; H. 3,60; N. 6,66. Exp.: C. 57,21; H. 3,73; N. 6,68.

[0686]

Ejemplo 201

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

Una mezcla de ácido 3-clorofenilborónico (167 mg), 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (100 mg), diacetoxicobre (130 mg), trietilamina (0,248 mL) y tamices moleculares 4A en polvo (1,00 g) en MeCN (10 mL) se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y luego se recristalizó en EtOAc-IPE para dar el compuesto del título (37,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,83 (3H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 3,75-3,87 (3H, m), 6,94-7,04 (3H, m), 7,07 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,16-7,29 (3H, m), 7,36-7,45 (1H, m).

pf 165-167 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{19}N_2O_3SCl$: C. 58,38; H. 4,90; N. 7,17. Exp.: C. 58,38; H. 5,03; N. 6,96.

[0687]

Ejemplo 202

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

[0688]

A) 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

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

2,2-dióxido de 9-(4-((ter-Butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (28,8 g) se separó por HPLC preparativa (columna; CHIRALPAK AS (CC001), 50 mmID x 500 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., eluyente; MeCN/2-propanol = 100/900) para dar 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-

hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (13,7 g) en forma de un sólido blanco y 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (11,8 g) en forma de un sólido blanco.

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

MS (ESI+), hallado: 395,2.

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

MS (ESI+), hallado: 395,2.

[0689]

B) 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-hidroxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (11,8 g) y 6 M HCl ac. (15,0 mL) en MeOH (100 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recogió y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (8,04 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 281,0.

[0690]

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

Una mezcla de 3-clorofenilborónico (167 mg), 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-hidroxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (100 mg), diacetoxicobre (130 mg), trietilamina (0,248 mL) y

tamices moleculares 4A en polvo (1,50 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (32,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,80 (3H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,48 (2H, q, J = 6,3 Hz), 3,76-3,86 (3H, m), 6,94-7,03 (3H, m), 7,07 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,15-7,28 (3H, m), 7,36-7,46 (1H, m).

[0691]

Ejemplo 203

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

[0692]

A) 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol

Una mezcla de 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (13,7 g) y 6 M HCl ac. (17,4 mL) en MeOH (350 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recogió y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (8,20 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 281,0.

[0693]

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

Una mezcla de ácido (3-clorofenil)borónico (167 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-

hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (100 mg), diacetoxicobre (130 mg), trietilamina (0,248 mL) y tamices moleculares 4A en polvo (1,50 g) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (34,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,71-1,80 (3H, m), 2,02 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 3,48 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,76-3,86 (3H, m), 6,94-7,03 (3H, m), 7,07 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,17-7,28 (3H, m), 7,36-7,45 (1H, m).

Anal. calc. para $C_{19}H_{19}N_2O_3SCl$: C. 58,38; H. 4,90; N. 7,17. Exp.: C. 58,39; H. 4,91; N. 7,11.

[0694]

Ejemplo 204

2,2-dióxido de 8-metoxi-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0695]

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

Una mezcla de carbonato de sodio (122 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (160 mg) y 3-yodo-4-metoxipiridin-2-amina (144 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (124 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 293,1.

[0696]

B) 2,2-dióxido de 8-metoxi-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de 4-metoxi-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (124 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60%, 85,0 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,133 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua y hexano se añadieron para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y EtOAc luego se cristalizó en THF-IPE para dar el compuesto del título (60,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,32-3,39 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,52-4,65 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,05-7,25 (5H, m), 7,36-7,49 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,6 Hz).

pf 269-270 °C

Anal. calc. para $C_{20}H_{18}N_2O_4S$-0,25H_2O: C.62,08; H. 4,82; N. 7,24. Exp.: C. 62,08; H. 4,76; N. 7,23.

[0697]

Ejemplo 205

2,2-dióxido de 8-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0698]

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

Una mezcla de carbonato de sodio (122 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (160 mg) y 4-cloro-3-yodopiridin-2-amina (146 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con

EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (111 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 297,1.

[0699]

B) 2,2-dióxido de 8-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de 4-cloro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (124 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60%, 84,0 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,131 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua y hexano se añadieron para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y EtOAc y luego se cristalizó en THF-IPE para dar el compuesto del título (60,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,39-3,49 (2H, m), 4,57-4,67 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,99-7,25 (7H, m), 7,39-7,49 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,6 Hz).

pf 283-284 °C

Anal. calc. para $C_{19}H_{15}ClN_2O_3S$-0,25H_2O-0,25AcOEt: C. 58,11; H. 4,27; N. 6,78.

Exp.: C. 58,26; H. 4,08; N. 6,81.

[0700]

Ejemplo 206

2,2-dióxido de 7-fluoro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0701]

A) 5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (122 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (160 mg) y 3-bromo-5-

fluoropiridin-2-amina (110 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en colúmna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.
MS (ESI+), hallado: 281,1.

[0702]

B) 2,2-dióxido de 7-fluoro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de 5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina (124 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60%, 88,0 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,139 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua y hexano se añadieron para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y EtOAc, luego se recristalizó en EtOAc-EtOH para dar el compuesto del título (29,0 mg) en forma de un sólido blanco.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,51 (2H, m), 4,57-4,65 (2H, m), 7,00-7,12 (4H, m), 7,15-7,24 (1H, m), 7,38-7,48 (2H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,3, 3,0 Hz), 8,04-8,14 (1H, m).
pf 91,9-92,0 °C
Anal. calc. para $C_{19}H_{15}N_2O_3SF$-1,0H_2O: C. 58,75; H. 4,41; N. 7,21. Exp.: C. 58,85; H. 4,05; N. 6,82.

[0703]

Ejemplo 207

2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0704]

A) 5-metil-3-(4-fenoxifenil)pirazin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (122 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (33,2 mg), ácido 4-fenoxifenilborónico (160 mg) y 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (108 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (148 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 278,1.

[0705]

B) 2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una solución de 5-metil-3-(4-fenoxifenil)pirazin-2-amina (124 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60%, 89,0 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,140 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua y hexano se añadieron para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y EtOAc luego se recristalizó en EtOAc-EtOH para dar el compuesto del título (86,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30 (3H, s), 3,46-3,56 (2H, m), 4,54-4,63 (2H, m), 7,01-7,13 (4H, m), 7,16-7,24 (1H, m), 7,39-7,49 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,98-8,07 (2H, m).

pf 92,0-92,5 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{17}N_3O_3S$-0,5H_2O: C.60,62; H. 4,82; N. 11,16. Exp.: C. 60,67; H. 4,61; N. 10,87.

[0706]

Ejemplo 208

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

[0707]

A) 3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (760 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (207 mg), 3-cloro-4-isopropoxifenilborónico (1,00 g) y 3-bromopiridin-2-amina (621 mg) en DME (10 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (770 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 264,2.

[0708]

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

Una solución de 3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)piridin-2-amina (770 mg) en THF (seco) (10 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60%, 586 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,919 mL) en THF (seco) (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua y hexano se añadieron para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y EtOAc y se cristalizó en THF-IPE para dar el compuesto del título (600 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,43-3,50 (2H, m), 4,60-4,79 (3H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J

= 7,2, 1,9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

pf 239-240 °C

Anal. calc. para $C_{16}H_{17}N_2O_3SCl$: C. 54,46; H. 4,86; N. 7,94. Exp.: C. 54,28; H. 4,86; N. 7,86.

[0709]

Ejemplo 209

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

[0710]

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

Una mezcla de carbonato de sodio (0,978 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,267 g), ácido 4-butoxifenilborónico (1,16 g) y 3-bromopiridin-2-amina (0,799 g,) en DME (23 mL) y agua (4,6 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (0,690 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 243,1.

[0711]

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

Una solución de 3-(4-butoxifenil)piridin-2-amina (690 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60%, 569 mg) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,893 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua y hexano se añadieron para dar un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y EtOAc y luego se recristalizó en IPE-EtOH para dar el compuesto del

título (502 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38-1,52 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 3,39-3,49 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,59-4,69 (2H, m), 6,68 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,8, 1,9 Hz).

pf 230-232 °C

Anal. calc. para $C_{17}H_{20}N_2O_3S$-0,1IPE: C.61,69; H. 6,30; N. 8,18. Exp.: C. 61,85; H. 6,34; N. 8,01.

[0712]

Ejemplo 210

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

[0713]

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

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,268 g) se añadió a una suspensión de 3-cloropirazin-2-amina (1,00 g), ácido 4-fenoxifenilborónico (2,15 g) y carbonato de sodio (1,64 g) en DME (37,5 mL) y agua (7,5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,97 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 264,1.

[0714]

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

Una solución de 3-(4-fenoxifenil)pirazin-2-amina (1,97 g) en THF (seco) (20 mL) se añadió a una suspensión de NaH (60%, 1,50 g) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (2,35 mL) en THF (seco) (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche ten a 80 °C durante 4 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se añadió con agua y EtOAc. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y EtOAc y luego se recristalizó en EtOH-EtOAc para dar el compuesto del título (1,68 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,51-3,60 (2H, m), 4,59-4,67 (2H, m), 7,02-7,14 (4H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,39-7,48 (2H, m), 7,65-7,76 (2H, m), 7,99-8,07 (2H, m).

Anal. calc. para $C_{18}H_{15}N_3O_3S$-0,5H_2O: C. 59,66; H. 4,45; N. 11,59. Exp.: C. 59,50; H. 4,33; N. 11,40.

[0715]

Ejemplo 211

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

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (96,0 mg) y óxido de platino (IV) (15,0 mg) en EtOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h bajo H_2. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró, se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc), luego se recristalizó en EtOAc-IPE para dar el compuesto del título (32,0 mg) en polvo blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,85-2,95 (2H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,26-3,43 (4H, m), 3,75-3,88 (2H, m), 4,49 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,91-7,06 (4H, m), 7,10-7,20 (1H, m),

7,30-7,45 (4H, m).

Anal. calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_3S$-0,2H_2O: C. 59,88; H. 5,42; N. 11,64. Exp.: C. 60,13; H. 5,52; N. 11,46.

[0716]

Ejemplo 212

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

Ejemplo 213

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

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (1,24 g) y óxido de platino (IV) (124 mg) en EtOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h bajo H_2. La mezcla se filtró por Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se separó por SFC (columna; CHIRALPAK IC (MB001), 20 mmID x 250 mmL, DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., eluyente; CO_2/MeOH = 660/340) para dar dos materiales (tiempo de retención; corto (510 mg) y tiempo de retención; largo (420 mg)). El material (tiempo de retención; short)(510 mg) se recristalizó en MeOH-IPE para dar 2,2-dióxido de (9S)-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (386 mg) en forma de un sólido blanco. El material (tiempo de retención; largo) (420 mg) se recristalizó en MeOH-EtOAc para dar 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (149 mg) en forma de un sólido blanco.

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,85-2,93 (2H, m), 3,02-3,11

(1H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,76-3,86 (2H, m), 4,48 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,93-7,05 (4H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,32-7,44 (4H, m).

pf 124-125 °C

Anal. calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_3S$-0,25H_2O: C. 59,73; H. 5,43; N. 11,61. Exp.: C. 59,62; H. 5,57; N. 11,40.

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

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83-2,94 (2H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,34-3,43 (2H, m), 3,75-3,87 (2H, m), 4,49 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,93-7,06 (4H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,31-7,45 (4H, m).

pf 124-125 °C

Anal. calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_3S$: C.60,49; H. 5,36; N. 11,76. Exp.: C. 60,25; H. 5,56; N. 11,60.

[0717]

Ejemplo 214

trifluorometansulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo

A una suspensión de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (1,00 g) y carbonato de potasio (1,23 g) en DMF (seca) (30 mL) se añadió cloruro de trifluorometansulfonilo (0,939 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se añadió con agua. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a 60 °C al vacío para dar el compuesto del título (1,27 g) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69-1,84 (3H, m), 2,01 (1H, dd, J = 8,7, 5,3 Hz), 3,23-3,34 (2H, m), 3,39-3,57 (2H,

m), 3,72-3,95 (3H, m), 7,24-7,55 (4H, m).

Anal. calc. para $C_{14}H_{15}N_2O_5S_2F_3$: C.40,77; H. 3,67; N. 6,79. Exp.: C. 40,85; H. 3,69; N. 6,72.

[0718]

Ejemplo 215

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

Una mezcla de ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (912 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (5,00 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (37,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,80 (3H, m), 1,94-2,07 (1H, m), 2,19 (3H, s), 3,23-3,30 (2H, m), 3,47 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,72-3,87 (3H, m), 6,82-6,96 (3H, m), 7,16-7,29 (3H, m), 7,38-7,46 (1H, m).

192-193 °C

Anal. calc. para $C_{20}H_{21}N_2O_3SCl$: C. 59,33; H. 5,23; N. 6,92. Exp.: C. 59,09; H. 5,30; N. 6,67.

[0719]

Ejemplo 216

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

Una mezcla de ácido (3,4-dimetilfenil)borónico (802 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-

hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (5,00 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) luego se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título (40,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69-1,79 (3H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,20 (6H, s), 3,24-3,30 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,69-3,88 (3H, m), 6,75 (1H, dd, J = 8,1, 2,8 Hz), 6,83-6,92 (3H, m), 7,09-7,21 (3H, m).

pf 170-171 °C

Anal. calc. para $C_{21}H_{24}N_2O_3S$-0,1H_2O: C.65,29; H. 6,31; N. 7,25. Exp.: C. 65,18; H. 6,29; N. 7,14.

[0720]

Ejemplo 217

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

Una mezcla de ácido (4-etilfenil)borónico (1,34 g), 2,2-dióxido de (9R)-9-(4-hidroxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (500 mg), diacetoxicobre (648 mg), trietilamina (1,24 mL) y tamices moleculares 4A en polvo (1,50 g) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) luego se recristalizó en EtOAc-IPE para dar el compuesto del título (53,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,67-1,81 (3H, m), 1,93-2,07 (1H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 3,47 (2H, dq, J = 12,3, 6,4 Hz), 3,70-3,88 (3H, m), 6,86-6,99 (4H, m), 7,14-7,27 (4H, m).

pf 152-153 °C

Anal. calc. para $C_{21}H_{24}N_2O_3S$: C.65,60; H. 6,29; N. 7,29. Exp.: C. 65,48; H. 6,30; N. 7,21.

[0721]

Ejemplo 218

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

Una mezcla de ácido (4-etilfenil)borónico (802 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (5,00 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) luego se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,69-1,80 (3H, m), 1,95-2,03 (1H, m), 2,59 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,24-3,30 (2H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,72-3,85 (3H, m), 6,87-6,98 (4H, m), 7,15-7,25 (4H, m).

pf 156-157 °C

Anal. calc. para $C_{21}H_{24}N_2O_3S$: C.65,60; H. 6,29; N. 7,29. Exp.: C. 65,39; H. 6,30; N. 7,17.

[0722]

Ejemplo 219

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

Una mezcla de ácido (3-metoxifenil)borónico (813 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (5,00 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) luego se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título (80,0 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74 (3H, d, J = 3,4 Hz), 1,95-2,06 (1H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 3,42-3,54 (2H, m), 3,71-3,87 (6H, m), 6,52-6,62 (2H, m), 6,69-6,75 (1H, m), 6,88-7,04 (2H, m), 7,11-7,37 (3H, m).

pf 139-140 °C

Anal. calc. para $C_{20}H_{22}N_2O_4S$: C.62,16; H. 5,74; N. 7,25. Exp.: C. 62,05; H. 5,75; N. 7,18.

[0723]

Ejemplo 220

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

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,0 mg) se añadió a una mezcla de ácido (2-clorofenil)borónico (76,0 mg), trifluorometansulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo (100 mg) y carbonato de sodio (51,4 mg) en EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF

(seca) (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C bajo nitrógeno durante 19 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc), disuelto en MeCN/DMSO (4700/300 µM) y se purificó por HPLC preparativa (C18, eluido con agua en acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en MeCN-THF/hexano para dar el compuesto del título (38,4 mg) en forma de cristales incoloros.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,88 (3H, m), 1,93-2,19 (1H, m), 3,41-3,65 (2H, m), 3,68-4,02 (3H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,37-7,46 (5H, m), 7,51-7,65 (1H, m). Los picos de dos protones se ocultaron detrás del agua.

[0724]

Ejemplo 221

El compuesto de Ejemplo 221 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 220.

[0725]

Ejemplo 222

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

[0726]

A) (E)-3-(4-estirilfenil)piridin-2-amina

$Pd(dppf)Cl_2$ (0,141 g) se añadió a una mezcla de (E)-1-bromo-4-estirilbenceno (1,00 g), acetato de potasio (1,14 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,03 g) en DMF (seca) (10 mL).

La mezcla se agitó a 90 °C bajo nitrógeno durante 12 h. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de Celite (eluido con EtOAc). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El carbón activado en polvo y gel de sílice se añadieron y la mezcla se agitó, se sonicó y se filtró a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró al vacío para dar el (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-estirilfenil)-1,3,2-dioxaborolano crudo. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,186 g) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (0,557 g), el (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-estirilfenil)-1,3,2-dioxaborolano preparado y carbonato de sodio (1,02 g) en DME (20 mL) y agua (4 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (532 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 273,1.

[0727]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[(E)-2-feniletenil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,410 mL) se añadió a una mezcla de NaH (60%, 390 mg) en THF (seco) (8 mL) a 0 °C bajo flujo de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla de (E)-3-(4-estirilfenil)piridin-2-amina (531 mg) en THF (seco) (20 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente bajo una atmósfera durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua a 0 °C y agua, se añadieron EtOAc y THF. El material insoluble se recogió por filtración y se cristalizó en DMSO-EtOH para dar el compuesto del título (340 mg) en forma de cristales de color amarillo ligeramente pálido.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,42-3,53 (2H, m), 4,59-4,72 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,22-7,44 (5H, m), 7,51-7,70 (7H, m), 7,78 (1H, dd, J = 6,6, 1,3 Hz).

[0728]

Ejemplo 223

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

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,0 mg) se añadió a una mezcla de ácido (4-clorofenil)borónico (76,0 mg), trifluorometansulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo (100 mg) y carbonato de sodio (51,4 mg) en EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seca) (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C bajo nitrógeno durante 16 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se cristalizó en MeCN-THF/IPE para dar el compuesto del título (26,7 mg) en forma de un cristal incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,87 (3H, m), 1,91-2,13 (1H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,41-3,60 (2H, m), 3,75-3,92 (3H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0729]

Ejemplo 224

El compuesto de Ejemplo 224 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 223.

[0730]

Ejemplo 225

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

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,0 mg) se añadió a una mezcla de (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (85,0 mg), trifluorometansulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo (100 mg) y carbonato de sodio (51,4 mg) en EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seca) (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C bajo nitrógeno durante 16 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró. El residuo se disolvió en MeCN/DMSO (1900/100 µM) y se purificó por HPLC preparativa (C18, eluido con agua en acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con sat. $NaHCO_3$ ac., se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (5,00 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81-2,03 (3H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 3,27-3,34 (2H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,86-4,02 (3H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28-7,36 (2H, m), 7,39-7,53 (3H, m).

[0731]

Ejemplo 226

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

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg) se añadió a una mezcla de ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (85 mg), trifluorometansulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo (100 mg) y carbonato de sodio (51,4 mg) en EtOH (3 mL), agua (1,5 mL) y DMF (seca) (2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C bajo nitrógeno durante 16 h. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc), disuelto en MeCN/DMSO (2500/300 µM) y se purificó por HPLC preparativa (C18, eluido con agua en acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81-2,03 (3H, m), 2,08-2,24 (1H, m), 3,27-3,34 (2H, m), 3,41-3,57 (2H, m), 3,86-4,03 (3H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 7,44-7,49 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J = 6,8, 2,3 Hz).

[0732]

Ejemplo 227

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

Una mezcla de ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (1882 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (1000 mg), piridina (7,21 mL), carbonato de cesio (1162 mg), diacetoxicobre (1296 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (10,0 g) en MeCN (36 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) luego se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título (196 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,83 (3H, m), 1,90-2,09 (1H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,39-3,57 (2H, m), 3,71-3,90 (3H, m), 6,95-7,13 (4H, m), 7,19-7,34 (2H, m).

pf 180-181 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{17}N_2O_3SF_3$: C. 55,60; H. 4,18; N. 6,83. Exp.: C. 55,66; H. 4,22; N. 6,68.

[0733]

Ejemplo 228

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

Diacetoxicobre (648 mg) se añadió a una mezcla de piridina (0,433 mL), ácido (4-bromofenil)borónico (1075 mg), carbonato de cesio (581 mg) y 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg) en MeCN (35 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca (tubo de cloruro de calcio anhidro) durante 19 h. Los precipitados insolubles de color azul celeste se eliminaron por filtración a través de un taco de Celite (eluido con EtOAc). Se añadió gel de sílice al filtrado

y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en THF/IPE para dar el compuesto del título (50,6 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,82 (3H, m), 1,93-2,11 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 3,74-3,86 (3H, m), 6,94-7,04 (4H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51-7,59 (2H, m).

[0734]

Ejemplo 229

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

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(4-hidroxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (736 mg) y cloruro de N-bencil-N,N-dietiletanaminio (59,8 mg) en THF (seco) (20 mL) y NaOH ac. 8 N (3,28 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de CHF_2Cl durante la noche. Et_2O se añadió y la fase acuosa se eliminó. A continuación, EtOAc se añadió y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se cristalizó en THF/hexano para dar el compuesto del título (22,5 mg) en forma de cristales incoloros.

[0735]

Ejemplo 230

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

Un racemato (45 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-

c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (AK001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : metanol / dietilamina = 1000 / 1) para dar el compuesto del título (20 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,81 (3H, m), 1,85-2,09 (4H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,43-3,55 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,6 Hz).

[0736]

Ejemplo 231

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

Un racemato (45 mg) de 2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (AK001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : metanol / dietilamina = 1000/1) para dar el compuesto del título (21 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,83 (3H, m), 1,85-2,09 (4H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 3,39-3,61 (2H, m), 3,73-3,93 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,6 Hz).

[0737]

Ejemplo 232

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

Un racemato (255 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IC (MB001), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / metanol = 770 / 115 / 115) para dar el compuesto del título (115 mg) con un tiempo de retención más corto en forma de un sólido blanco. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,83 (3H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,39-3,57 (2H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 7,03-7,18 (4H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 174-176 °C.

Anal. calc. para $C_{20}H_{19}N_2O_3SF_3$: C. 56,60; H. 4,51; N. 6,60. Exp.: C. 56,51; H. 4,59; N. 6,43.

[0738]

Ejemplo 233

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

Un racemato (255 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por SFC (columna: CHIRALPAK IC (MB001), 20 mmID×250 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : dióxido de carbono / acetonitrilo / metanol = 770/115/115) para dar el compuesto del título (120 mg) con un tiempo de retención más largo en forma de un sólido blanco. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70-1,82 (3H, m), 1,95-2,09

(1H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,39-3,55 (2H, m), 3,75-3,87 (3H, m), 7,03-7,18 (4H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 177-179 °C.

Anal. calc. para $C_{20}H_{19}N_2O_3SF_3$: C. 56,60; H. 4,51; N. 6,60. Exp.: C. 56,53; H. 4,53; N. 6,50.

[0739]

Ejemplo 234

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

Un racemato (45,0 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (AK001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : isopropanol / dietilamina = 1000/1) para dar el compuesto del título (20,0 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,82 (3H, m), 1,86-2,12 (4H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,39-3,59 (2H, m), 3,66-3,93 (3H, m), 6,95-7,11 (4H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 153-154 °C.

[0740]

Ejemplo 235

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

Un racemato (45,0 mg) de 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (AK001), 50 mmID×500 mmL,

fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : isopropanol / dietilamina = 1000/1) para dar el compuesto del título (22,0 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61-1,82 (3H, m), 1,86-2,12 (4H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 3,69-3,91 (3H, m), 6,95-7,12 (4H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz).

pf 154-155 °C.

[0741]

Ejemplo 236

2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de (3-fluoro-5-metilfenil)borónico (824 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (5,0 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano ten MeOH en EtOAc) luego se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título (267 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,69-1,83 (3H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,29 (3H, s), 3,23-3,30 (2H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 6,61-6,71 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 9,7, 2,1 Hz), 6,95-7,03 (2H, m), 7,13-7,33 (2H, m).

pf 158-159 °C

Anal. calc. para $C_{20}H_{21}N_2O_3SF$: C.61,84; H. 5,45; N. 7,21. Exp.: C. 61,64; H. 5,41; N. 7,03.

[0742]

Ejemplo 237

2,2-dióxido de 9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 15.

[0743]

Ejemplo 238

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos 59 y 60.

[0744]

Ejemplo 239

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

[0745]

Ejemplo 240

2,2-dióxido de 9-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 15.

[0746]

Ejemplo 241

2,2-dióxido de 9-{[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)naftalen-2-il]oxi}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A) 7-[(2-aminopiridin-3-il)oxi]naftalen-2-ol

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 15, etapa A.
MS (API+), hallado: 253,1
[0747]
B) 3-{[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)naftalen-2-il]oxi}piridin-2-amina

A una mezcla de hidruro de sodio (60%, 116 mg), 7-[(2-aminopiridin-3-il)oxi]naftalen-2-ol (477 mg) y THF deshidratado (10 mL) se añadió una mezcla de 4-metilbencensulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (370 mg) y THF deshidratado (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante el fin de semana, DMSO (10,00 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (82 mg) en forma de un producto viscoso de color amarillo pálido.
MS (API+), hallado: 335,0
C) 2,2-dióxido de 9-{[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)naftalen-2-il]oxi}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B.
[0748]
Ejemplo 242
2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma

manera que en el Ejemplo 66.

[0749]

Ejemplo 243

2,2-dióxido de 9-[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

[0750]

Ejemplo 244

4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]ciclohexanona

Una mezcla de 2,2-dióxido de 9-[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (130 mg), ácido clorhídrico 1 M (15 mL) y THF deshidratado (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (109 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

[0751]

Ejemplo 245

2,2-dióxido de 9-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-7-cloro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B.

[0752]

Ejemplo 246

2,2-dióxido de 9-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

[0753]

Ejemplo 247

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

[0754]

Ejemplo 248

2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

[0755]

Ejemplo 249

2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

[0756]

Ejemplo 250

2,2-dióxido de 9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

[0757]

Ejemplo 251

2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-

c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

[0758]

Ejemplo 252

2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

[0759]

Ejemplo 253

2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 66.

[0760]

Ejemplo 254

2,2-dióxido de 9-(4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

[0761]

Ejemplo 255

2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

[0762]

Ejemplo 256

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-

dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

[0763]

Ejemplo 257

2,2-dióxido de 9-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

[0764]

Ejemplo 258

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

A) 5-bromo-2,3'-bipiridin-2'-amina

n-Butil-litio (1,6 M en hexano, 48,3 mL) se añadió gota a gota a una solución de N1,N1,N2,N2-tetrametiletan-1,2-diamina (8,08 g) y piridin-2-ilcarbamato de ter-butilo (5 g) en THF (seco) (50 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C bajo N_2 durante 2 h. El triisopropilborato (16,95 g) se añadió a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C bajo N_2 durante 30 min. La mezcla se neutralizó con NH_4Cl ac. sat. a 0 °C y se añadió con Et_2O para dar un precipitado amarillo (11,68 g, húmedo). Una mezcla de carbonato de potasio (438 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (61,0 mg), 2,5-dibromopiridina (250 mg) y el precipitado (250 mg) en tolueno (10 mL) y MeOH (5 mL) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante la noche. Se añadió gel de sílice NH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (132 mg) en forma de un sólido amarillo.

MS (API+), hallado: 250,0

[0765]

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

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 79.

[0766]

Ejemplo 259

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

[0767]

Ejemplo 260

2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 79.

[0768]

Ejemplo 261

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (48,0 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23-1,53 (6H, m), 1,72-2,14 (8H, m), 3,20-3,37 (2H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 3,82 (1H, t, J = 5,1 Hz), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,08-4,30 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0769]

Ejemplo 262

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (36,5 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72-1,83 (3H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,44-3,56 (2H, m), 3,76-3,88 (3H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,24-7,36 (4H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,58-7,66 (1H, m).

[0770]

Ejemplo 263

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

2-Cloropiridina (0,132 mL) se añadió a una solución de 4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (300 mg) y carbonato de potasio (390 mg) en DMSO (6 mL). La mezcla se agitó a 120 °C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) y se cristalizó en THF-IPE para dar el compuesto del título (3,3 mg) en forma de cristales incoloros.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,37-3,45 (2H, m), 4,63-4,71 (2H, m), 6,54-6,63 (1H, m), 6,90-7,05 (2H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,60-7,76 (3H, m), 8,22 (1H, dd, J = 4,5, 2,3 Hz).

[0771]

Ejemplo 264

El compuesto de Ejemplo 264 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 88.

[0772]

Ejemplo 265

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (49,7 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,66-1,79 (3H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,78-3,87 (2H, m), 4,74 (2H, q, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[0773]

Ejemplo 266

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

[0774]

A) 3-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (206 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (400 mg) y 1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (701 mg).

MS (ESI+), hallado: 331,0.

[0775]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma

manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,51 (2H, m), 4,59-4,72 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,03-7,12 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31-7,43 (1H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,62-7,72 (2H, m), 7,75-7,86 (2H, m).

[0776]

Ejemplo 267 - 269

Los compuestos de los Ejemplos 267 - 269 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 88.

[0777]

Ejemplo 270

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

[0778]

A) 3-(4-(2-metoxifenoxi)fenil)piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (113,4 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg) y 1-yodo-2-metoxibenceno (754 mg).

MS (ESI+), hallado: 293,3.

[0779]

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,60-4,67 (2H, m), 6,66-6,72 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,96-7,29 (4H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0780]

Ejemplo 271

El compuesto de Ejemplo 271 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 88.

[0781]

Ejemplo 272

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

[0782]

A) 3-((4-ciclopentilfenoxi)metil)piridin-2-amina

Diisopropilazodicarboxilato (0,714 mL) se añadió a una solución de trifenilfosfina (951 mg), (2-aminopiridin-3-il)metanol (300 mg) y 4-ciclopentilfenol (392 mg) en THF (seco) (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 h. Se eliminaron las sustancias volátiles al vacío con gel de sílice. La mezcla soportada por sílice se purificó por cromatografía en columna (primero; NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano, segundo; gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (55,4 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI+), hallado: 269,1.

[0783]

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38-1,81 (6H, m), 1,87-2,05 (2H, m), 2,82-2,99 (1H, m), 3,42-3,55 (2H, m), 4,56-4,72 (2H, m), 4,85 (2H, s), 6,68 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,7 Hz).

[0784]

Ejemplo 273

El compuesto de Ejemplo 273 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 186.

[0785]

Ejemplo 274

El compuesto de Ejemplo 274 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 88.

[0786]

Ejemplo 275

El compuesto de Ejemplo 275 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 92.

[0787]

Ejemplo 276

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

[0788]

A) 3-(3-clorobenciloxi)piridin-2-amina

A la mezcla de 2-aminopiridin-3-ol (500 mg) y DMF (seca) (15 mL) se añadió NaH (60%, 200 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. 1-(Bromometil)-3-clorobenceno (933 mg) se añadió y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,01 g) en forma de un sólido cristalino marrón.

MS (ESI+), hallado: 235,1.

[0789]

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,39-3,47 (2H, m), 4,52-4,66 (2H, m), 5,12 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J = 7,6, 6,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,31-7,58 (5H, m).

[0790]

Ejemplo 277

2,2-dióxido de 9-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0791]

A) 2,2-dióxido de 9-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 276.
MS (ESI+), hallado: 427,1.

[0792]

B) 2,2-dióxido de 9-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (61,4 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,63-2,05 (4H, m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,35-3,44 (2H, m), 3,64-3,79 (2H, m), 4,02 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,77-5,03 (2H, m), 7,96-8,11 (3H, m).

[0793]

Ejemplo 278

2,2-dióxido de 7-metil-9-(3-fenoxiazetidin-1-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0794]

A) 5-metil-3-(3-fenoxiazetidin-1-il)pirazin-2-amina

Carbonato de potasio (18,53 mg) se añadió a una mezcla de 3-fenoxiazetidina (20 mg) y 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (25 mg) en DMF (seca) (1 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 257,1.

[0795]

B) 2,2-dióxido de 7-metil-9-(3-fenoxiazetidin-1-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97-2,12 (3H, m), 3,40-3,44 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,31-4,44 (2H, m), 4,59-4,80 (2H, m), 4,96-5,14 (1H, m), 6,78-6,90 (3H, m), 6,99 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,25-7,40 (2H, m).

[0796]

Ejemplo 279

El compuesto de Ejemplo 279 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 278.

[0797]

Ejemplo 280

El compuesto de Ejemplo 280 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

[0798]

Ejemplo 281

2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-

hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (93,2 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,87 (3H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,42-3,61 (2H, m), 3,73-3,94 (6H, m), 6,36 (1H, dd, J = 3,0, 0,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,27-7,39 (3H, m).

[0799]

Ejemplo 282

El compuesto de Ejemplo 282 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

[0800]

Ejemplo 283

2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (28 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72-1,83 (3H, m), 1,95-2,09 (1H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 3,45-3,54 (2H, m), 3,76-3,89 (3H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,45-7,51 (2H, m), 8,42 (1H, d, J = 5,7 Hz).

[0801]

Ejemplo 285

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

[0802]

A) 5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-

c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-1H-indol-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

MS (ESI+), hallado: 400,2.

[0803]

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

A una mezcla de 5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-1H-indol-1-carboxilato de ter-butilo (500 mg) en THF (seco) (80 mL) se añadió NaOH ac. 8 M (8 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. MeOH (20 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (324,1 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 300,1.

[0804]

C) 2,2-dióxido de 9-(1-etil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de 2,2-dióxido de 9-(1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (131 mg) en DMF (seca) (15 mL) se añadió NaH (60%, 18,38 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Yodoetano (0,039 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel

de sílice, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (34,6 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,36-3,45 (2H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,62-4,71 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,54-6,64 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,46-7,55 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,1 Hz).

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (24,1 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(1-etil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,64-1,88 (3H, m), 1,97-2,12 (1H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,76-3,90 (3H, m), 4,12-4,25 (2H, m), 6,37 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28-7,43 (3H, m).

[0805]

Ejemplo 286

7-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

[0806]

A) 7-(2-aminopiridin-3-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 267,2.

[0807]

B) 7-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15 (6H, s), 1,96 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,00 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,40-3,52 (2H, m), 4,58-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,71 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 1,9 Hz).

[0808]

Ejemplo 287

5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

[0809]

A) 5-(2-aminopiridin-3-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 253,1.

[0810]

B) 5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (6H, s), 3,04 (2H, s), 3,44-3,54 (2H, m), 4,63-4,72 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,53-7,58 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,67-7,72 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0811]

Ejemplo 288

7-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (220,1 mg) se obtuvo a partir de 7-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (6H, s), 1,63-1,86 (3H, m), 1,88-2,05 (3H, m), 2,94 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,17-3,27 (2H, m), 3,41-3,63 (2H, m), 3,70-3,96 (3H, m), 7,19-7,33 (1H, m), 7,33-7,45 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz).

[0812]

Ejemplo 289

5-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (163,3 mg) se obtuvo a partir de 5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (6H, s), 1,65-1,86 (3H, m), 1,93-2,13 (1H, m), 2,99 (2H, s), 3,26-3,30 (2H, m), 3,41-3,61 (2H, m), 3,68-4,00 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,40 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0813]

Ejemplo 290

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

[0814]

A) 2,2-dióxido de 9-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

MS (ESI+), hallado: 327,1.

[0815]

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (165,7 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,87 (3H, m), 1,93-2,13 (1H, m), 3,24-3,29 (2H, m), 3,44-3,62 (2H, m), 3,74-3,95 (3H, m), 6,45-6,62 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,66-7,84 (3H, m), 8,47 (1H, d, J = 3,0 Hz).

[0816]

Ejemplo 291

1-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona

[0817]

A) 1-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

MS (ESI+), hallado: 303,1.

[0818]

B) 1-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (278,6 mg) se obtuvo a partir de

1-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67-1,85 (3H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 2,57 (3H, s), 3,24-3,31 (2H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 3,74-3,96 (3H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0819]

Ejemplo 292

El compuesto de Ejemplo 292 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 284.

[0820]

Ejemplo 293

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

[0821]

A) 5-bromo-1-isobutil-1H-indol

A una mezcla de 5-bromo-1H-indol (1 g) en DMF (seca) (10 mL) se añadió NaH (60%, 0,612 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 10 min. 1-Yodo-2-metilpropano (0,587 mL) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Otro 1-yodo-2-metilpropano (0,587 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (554 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,04-2,27 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,42 (1H,

d, J = 2,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,16-7,22 (1H, m), 7,24-7,25 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,5 Hz).

[0822]

B) 3-(1-isobutil-1H-indol-5-il)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 266,2.

[0823]

C) 2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,16 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,41-3,50 (2H, m), 3,99 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,61-4,71 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,67-6,74 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,38 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59-7,64 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0824]

Ejemplo 294

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (49,7 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-(1-butil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85-0,92 (3H, m), 1,17-1,31 (2H, m), 1,67-1,84 (5H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 3,25-3,30 (2H, m), 3,43-3,59 (2H, m), 3,77-3,91 (3H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,36 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,30-7,41 (3H, m).

[0825]

Ejemplo 295

2,2-dióxido de 9-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-indol-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

A una mezcla de carbonato de cesio (435 mg) y 2,2-dióxido de 9-(1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (200 mg) en DMSO (5 mL) se añadió 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (136 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con MeOH en EtOAc), se concentró y se disolvió en THF (seco) (25 mL) y MeOH (25 mL). A continuación, óxido de platino (IV) (46 mg) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (primero: gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc, segundo: gel de sílice, eluido con EtOAc) para dar el compuesto del título (5,7 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,75-2,23 (4H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,24-3,35 (2H, m), 3,36-3,58 (2H, m), 3,88-4,03 (3H, m), 4,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,36 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,87-7,14 (5H, m), 7,23 (1H, s), 7,35-7,40 (1H, m).

[0826]

Ejemplo 296

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (5,3 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,62-1,87 (3H, m), 1,93-2,20 (2H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,42-3,58 (2H, m), 3,72-3,91 (3H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,26-7,34 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz).

[0827]

Ejemplo 297

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

[0828]

A) 3-(4-(1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaborinin-2(3H)-il)fenil)piridin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (57,7 mg) se añadió a una suspensión de 3-bromopiridin-2-amina (432 mg), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaborinina (1016 mg) y carbonato de sodio decahidratado (1429 mg) en DME (10 mL) y agua (2 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 3 h y a 70 °C durante la noche. Se añadió carbón activado y el sólido insoluble se eliminó por filtración a través de taco de NH-gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por

cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (397 mg) en forma de un sólido marrón.

MS (ESI+), hallado: 337,2.

[0829]

B) Ácido 4-(2-aminopiridin-3-il)fenilborónico

HCl ac. 6 N (1,1 mL) se añadió a una mezcla de 3-(4-(1H-nafto[1,8-de][1,3,2]diazaborinin-2(3H)-il)fenil)piridin-2-amina (396 mg) en THF (seco) (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se añadió con $NaHCO_3$ ac. sat., EtOAc y NaOH ac. 2 N y la fase acuosa separada se acidificó con HCl ac. 6 N, luego se controló el pH a aproximadamente 8 por $NaHCO_3$ ac. sat. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (52,4 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 215,1.

[0830]

C) 3-(3'-metoxibifenil-4-il)piridin-2-amina

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,49 mg) se añadió a una suspensión de 1-yodo-3-metoxibenceno (68,8 mg), ácido 4-(2-aminopiridin-3-il)fenilborónico (52,4 mg) y carbonato de sodio decahidratado (210 mg) en DME (5 mL), agua (1 mL) y THF (seco) (5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió gel de sílice y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (49,1 mg) en forma de un sólido

blanco.

MS (ESI+), hallado: 277,1.

[0831]

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

A una suspensión de NaH (60%, 35,5 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0,056 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura. Una solución de 3-(3'-metoxibifenil-4-il)piridin-2-amina (49 mg) en THF (seco) (5 mL) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con agua. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,56 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,58-4,76 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 7,7, 2,1 Hz), 7,21-7,31 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,56-7,65 (2H, m), 7,65-7,76 (3H, m), 7,76-7,86 (1H, m).

[0832]

Ejemplo 298

El compuesto de Ejemplo 298 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

[0833]

Ejemplo 299

2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0834]

A) 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

1-Ciclopropil-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona (1,330 g) se añadió a una mezcla de clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (1,65 g) y AcOH (10 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. AcOH se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano) para dar 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (2,2059 g) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,60-0,93 (2H, m), 0,93-1,15 (2H, m), 1,68-1,88 (1H, m), 6,22 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,63 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[0835]

B) 3-(4-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 345,1.

[0836]

C) 2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79-0,95 (2H, m), 0,95-1,11 (2H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 3,43-3,58 (2H, m), 4,59-4,76 (2H, m), 6,66 (1H, s), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,60-7,78 (5H, m), 7,83 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

[0837]

Ejemplo 300

El compuesto de Ejemplo 300 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 299.

[0838]

Ejemplo 301

2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (60,3 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,73-0,93 (2H, m), 0,93-1,07 (2H, m), 1,68-1,91 (4H, m), 1,99-2,14 (1H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,44-3,60 (2H, m), 3,76-4,01 (3H, m), 6,62 (1H, s), 7,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[0839]

Ejemplo 302

2,2-dióxido de 9-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (176 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73-1,85 (3H, m), 1,94-2,15 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,42-3,62 (2H, m), 3,73-3,99 (3H, m), 6,76 (1H, s), 7,35-7,46 (2H, m), 7,46-7,56 (2H, m).

[0840]

Ejemplo 303

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (6,50 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,67-1,91 (6H, m), 1,96-2,20 (2H, m), 2,57-2,80 (4H, m), 2,80-2,96 (1H, m), 3,11-3,29 (2H, m), 3,29-3,49 (2H, m), 3,74-3,90 (2H, m), 4,03-4,25 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 9,4, 3,8 Hz), 6,56-6,75 (2H, m), 6,86-7,02 (1H, m).

[0841]

Ejemplo 304

[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](fenil)metanona

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (11,3 mg) se obtuvo a partir de [4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](fenil)metanona. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,71-1,84 (3H, m), 1,95-2,13 (1H, m), 3,32-3,35 (2H, m), 3,42-3,59 (2H, m), 3,76-3,96 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,51-7,61 (2H, m), 7,64-7,80 (5H, m).

[0842]

Ejemplo 305

2,2-dióxido de 9-{[4-(trifluorometil)fenoxi]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (1,40 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{[4-(trifluorometil)fenoxi]metil}-3,4-

dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,73-1,96 (2H, m), 1,97-2,22 (2H, m), 2,87-3,00 (1H, m), 3,14-3,33 (2H, m), 3,33-3,51 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 9,4, 7,5 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 9,4, 3,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[0843]

Ejemplo 306

[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](3-metoxifenil)metanona

[0844]

A) (4-bromofenil)(3-metoxifenil)metanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 136, etapa A.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,86 (3H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,28-7,84 (7H, m).

[0845]

B) [4-(2-aminopiridin-3-il)fenil](3-metoxifenil)metanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 305,1.

[0846]

C) [4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](3-metoxifenil)metanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,54 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,60-4,74 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,22-7,36 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,64-7,90 (6H, m).

[0847]

Ejemplo 307

2,2-dióxido de 9-{4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0848]

A) 3-{4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (482 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg) y 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno (770 mg).

MS (ESI+), hallado: 345,1.

[0849]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,43 (3H, d, J = 1,5 Hz), 3,41-3,52 (2H, m), 4,55-4,71 (2H, m), 6,72 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,08-7,20 (3H, m), 7,53-7,83 (5H, m).

[0850]

Ejemplo 308

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (187 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,86 (3H, m), 1,91-2,09

(1H, m), 2,41 (3H, d, J = 1,5 Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 3,39-3,55 (2H, m, J = 6,4, 6,4, 6,4 Hz), 3,69-3,92 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,98-7,16 (3H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz).

[0851]

Ejemplo 309

2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0852]

A) 3-{4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (456 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg) y 2-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (770 mg).

MS (ESI+), hallado: 345,1.

[0853]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30 (3H, s), 3,40-3,50 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,92-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,47-7,66 (5H, m), 7,77 (1H, dd, J = 6,6, 1,7 Hz).

[0854]

Ejemplo 310

2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (173 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,84 (3H, m), 1,92-2,10 (1H, m), 2,28 (3H, s), 3,23-3,29 (2H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,70-3,90 (3H, m), 6,84-6,96 (2H, m, J = 8,7 Hz), 7,11-7,29 (3H, m), 7,42-7,51 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[0855]

Ejemplo 311

2,2-dióxido de 9-{4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0856]

A) 3-{4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}piridin-2-amina

Fosfato tripotásico (3,42 g) se añadió a una mezcla de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (1,00 g) y 1-bromo-4-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (1,57 g) en DMSO (15 mL). La mezcla se agitó a 140 °C bajo nitrógeno durante 7 h. Agua y EtOAc se añadieron y la capa orgánica extraída se lavó con salmuera. Se añadió gel de sílice a la capa orgánica y las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla soportada en gel de sílice se purificó por cromatografía en columna (NH-gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) y se concentró para dar 3-{4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}piridin-2-amina (1,52 g) en forma de un aceite anaranjado.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ5,60 (2H, s), 6,66 (1H, dd, J

= 7,2, 4,9 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 9,0, 3,0 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,2, 1,9 Hz), 7,44-7,54 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).

[0857]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,41-3,51 (2H, m), 4,59-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,56-7,69 (3H, m), 7,78 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,0 Hz).

[0858]

Ejemplo 312

El compuesto de Ejemplo 312 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 136.

[0859]

Ejemplo 313

2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0860]

A) 3-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-6-iloxi)fenil]piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (295 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (500 mg) y 6-bromo-2,3-dihidrobenzofurano (641 mg).

MS (ESI+), hallado: 305,0.

[0861]

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,16 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,40-3,50 (2H, m, J = 6,4 Hz), 4,51-4,71 (4H, m), 6,47-6,55 (2H, m), 6,70 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,3 Hz).

[0862]

Ejemplo 314

El compuesto de Ejemplo 314 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 313.

[0863]

Ejemplo 315

El compuesto de Ejemplo 315 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 310.

[0864]

Ejemplo 316

El compuesto de Ejemplo 316 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 313.

[0865]

Ejemplo 317

2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

[0866]

A) 3-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-5-metilpiridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (361 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)fenol (500 mg) y 4-

bromo-1-fluoro-2-metoxibenceno (614 mg).

MS (ESI+), hallado: 325,1.

[0867]

B) 2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,14 (3H, s), 3,39-3,44 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,56-4,62 (2H, m), 6,58 (1H, dt, J = 8,7, 3,2 Hz), 6,97-7,04 (3H, m), 7,24 (1H, dd, J = 11,2, 8,9 Hz), 7,49-7,56 (3H, m), 7,63 (1H, s).

[0868]

Ejemplo 318

El compuesto de Ejemplo 318 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 310.

[0869]

Ejemplo 319

El compuesto de Ejemplo 319 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 313.

[0870]

Ejemplo 320

El compuesto de Ejemplo 320 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 310.

[0871]

Ejemplo 321

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

[0872]

A) trifluorometansulfonato de 4-[1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]fenilo

Anhídrido trifluorometansulfónico (0,350 mL) se añadió a una solución de 4,4'-(ciclobutan-1,1-

diil)difenol (500 mg) y piridina (0,505 mL) en MeCN (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se neutralizó con 1N HCl a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar trifluorometansulfonato de 4-[1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]fenilo (160 mg) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,89-2,03 (2H, m), 2,59-2,78 (4H, m), 4,56-4,61 (1H, m), 6,72-6,80 (2H, m), 7,11-7,19 (4H, m), 7,29-7,36 (2H, m).

[0873]

B) 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(1-fenilciclobutil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Pd-C (40,0 mg) se añadió a una mezcla de trifluorometansulfonato de 4-[1-(4-hidroxifenil)ciclobutil]fenilo (160 mg) en MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 2 h. El sólido insoluble se eliminó por filtración a través de un taco de gel de sílice / Celite (eluido con EtOAc) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (5 mL) y TEA (0,119 mL) y cloruro de trifluorometansulfonilo (0,054 mL) se añadieron a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El cloruro de trifluorometansulfonilo (0,054 mL) y TEA (0,119 mL) se añadieron a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca (tubo de cloruro de calcio anhidro) durante 1 día. MeOH (1 mL) se añadió y

las sustancias volátiles se eliminaron al vacío para dar un residuo anaranjado. Este material (153 mg) se disolvió en DMF (seca) (5 mL) y se añadió acetato de potasio (126 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (164 mg) y $Pd(dppf)Cl_2$ (15,7 mg). La mezcla se agitó a 90 °C bajo nitrógeno durante 6 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (26,7 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (12H, s), 1,87-2,04 (2H, m), 2,75 (4H, t, J = 7,6 Hz), 7,07-7,16 (1H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,26-7,37 (5H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz).

[0874]

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 31 y Ejemplo 98.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,62-2,19 (6H, m), 2,67-2,79 (4H, m), 3,21-3,33 (2H, m), 3,35-3,49 (2H, m), 3,77-3,97 (3H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,13 (1H, s), 7,21-7,25 (2H, m), 7,27-7,32 (4H, m).

[0875]

Ejemplo 322

El compuesto de Ejemplo 322 se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 31 y Ejemplo 98.

[0876]

Ejemplo 323

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

[0877]

A) 3-(4-(4-(1,1-difluoroetil)fenoxi)fenil)piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa A, el compuesto del título (347 mg) se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)fenol (400 mg) y 1-bromo-4-(1,1-difluoroetil)benceno (570 mg).

MS (ESI+), hallado: 327,1.

[0878]

B) 2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97 (3H, t, J = 18,9 Hz), 3,40-3,54 (2H, m), 4,60-4,71 (2H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,04-7,18 (4H, m), 7,53-7,67 (5H, m), 7,78 (1H, dd, J = 6,4, 1,5 Hz).

[0879]

Ejemplo 324

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

[0880]

A) 3-(4-(4-metilbencil)fenil)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 275,1.

[0881]

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.
MS (ESI+), hallado: 365,1.

[0882]

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (18,4 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilbencil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61-1,80 (3H, m), 1,86-2,08 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,22-3,29 (2H, m), 3,37-3,54 (2H, m), 3,64-3,91 (5H, m), 6,91-7,20 (8H, m).

[0883]

Ejemplo 325

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

[0884]

A) trifluorometansulfonato de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo

Anhídrido trifluorometansulfónico (1,99 mL) se añadió gota a gota a una solución de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenol (1,68 g) y piridina (1,277 mL) en MeCN (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se neutralizó con 0,1 N HCl ac. a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de un taco de sílice-Celite (eluido con EtOAc) y se concentró al vacío para dar trifluorometansulfonato de 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo (2,65 g) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,68 (6H, s), 7,11-7,25 (5H, m), 7,26-7,34 (4H, m).

[0885]

B) 3-(4-(2-fenilpropan-2-il)fenil)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 289,1.

[0886]

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67 (6H, s), 3,37-3,52 (2H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 6,69 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,07-7,35 (7H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,0, 1,7 Hz), 7,71-7,83 (1H, m).

[0887]

Ejemplo 326

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (214 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64 (6H, s), 1,66-1,75 (3H, m), 1,87-2,08 (1H, m), 3,22-3,28 (2H, m), 3,39-3,52 (2H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,75-3,87 (2H, m), 7,03-7,20 (5H, m), 7,20-7,33 (4H, m).

[0888]

Ejemplo 328

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

[0889]

A) 3-[4-(pentafluorosulfanil)fenil]piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 297,0.

[0890]

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,44-3,52 (2H, m), 4,62-4,70 (2H, m), 6,75 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,69-7,77 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,7 Hz).

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

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (2,7 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-[4-(pentafluorosulfanil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,72-1,84 (3H, m), 1,96-2,11 (1H, m), 3,41-3,58 (4H, m), 3,79-3,86 (2H, m), 3,89-3,98 (1H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[0891]

Ejemplo 329

El compuesto de Ejemplo 329 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 325.

[0892]

Ejemplo 330

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

c][1,2,4]tiadiazina

De la misma manera que en el Ejemplo 98, el compuesto del título (63,5 mg) se obtuvo a partir de 2,2-dióxido de 9-{4-[1-metil-1-(4-metilfenil)etil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61 (6H, s), 1,65-1,78 (3H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,22-3,29 (2H, m), 3,39-3,52 (2H, m, J = 4,1 Hz), 3,70 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,75-3,88 (2H, m), 7,03-7,16 (8H, m).

[0893]

Ejemplo 331

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

[0894]

A) 3-(4-(1,1-difluoroetil)fenil)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 101, etapa A.

MS (ESI+), hallado: 235,1.

[0895]

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

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 85, etapa B.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,00 (3H, t, J = 18,8 Hz), 3,41-3,51 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 6,73 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,56-7,69 (5H, m), 7,81 (1H, dd, J = 6,8, 1,5 Hz).

[0896]

Ejemplo 332

El compuesto de Ejemplo 332 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 186.

[0897]

Ejemplo 333 - 337

Los compuestos de los Ejemplos 333 - 337 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 67.

[0898]

Ejemplo 338

2,2-dióxido de (9S)-8-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (129 mg), carbonato de potasio (100 mg) y yodometano (0,022 mL) en DMF (4 mL) se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se añadió con gel de sílice NH, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con EtOAc en hexano, luego 20% de MeOH en EtOAc), luego HPLC preparativa (C18, MeCN en H_2O con 0,1% de TFA). Las fracciones recolectadas combinadas se concentraron al vacío. La solución acuosa resultante se añadió con $NaHCO_3$ y NaCl, luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en EtOAc - IPE para dar el compuesto del título (18 mg) en forma de un sólido blanco.

1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 2,11 (3H, s), 2,55-2,67 (1H, m), 2,90-3,01 (1H, m), 3,13-3,29 (2H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,55-3,69 (1H, m), 3,79-3,90 (2H, m), 3,96 (1H, s), 6,90-6,99 (2H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,11-7,21 (1H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,35-7,46 (2H, m).

[0899]

Ejemplo 339

El compuesto de Ejemplo 339 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 338.

[0900]

Ejemplo 340

2,2-dióxido de (9S)-8-acetil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina

Una mezcla de 2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (129 mg), trietilamina (0,100 mL) y cloruro de acetilo (0,026 mL) en THF (4 mL) se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se añadió con agua y el precipitado se filtró. El sólido recogido se purificó por recristalización en MeOH - EtOAc ten HPLC preparativa (C18, MeCN en H_2O con 10 mM NH_4HCO_3). Las fracciones recolectadas combinadas se concentraron al vacío. El sólido resultante se recristalizó en EtOAc - IPE para dar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07-2,14 (3H, m), 3,34-3,69 (5H, m), 3,80-3,96 (3H, m), 5,95 (1H, s), 6,96-7,08 (4H, m), 7,12-7,21 (1H, m), 7,30-7,47 (4H, m).

[0901]

Ejemplo 341

El compuesto de Ejemplo 341 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 340.

[0902]

Ejemplo 342

El compuesto de Ejemplo 342 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

[0903]

Ejemplo 343

El compuesto de Ejemplo 343 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14 y Ejemplo 98.

[0904]

Ejemplo 344

El compuesto de Ejemplo 344 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 14.

[0905]

Ejemplo 345

El compuesto de Ejemplo 345 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

[0906]

Ejemplo 346

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

[0907]

A) 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo

Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (1,13 g) y dicarbonato de di-ter-butilo (1,59 mL) en THF (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío, luego se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (1,45 g) en forma de un polvo amorfo incoloro.

MS (ESI+), hallado: 460,2.

B) 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-9-metil-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo

Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (0,71 g), yodometano (0,115 mL) y NaH (60%, 93 mg) en DMF (16 mL) se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano). El material obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI+), hallado: 474,2.

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

Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-9-metil-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (150 mg) y 4 N HCl/EtOAc (5 mL) en EtOAc (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminar el solvente, el residuo se recristalizó en MeOH para dar el compuesto del título (65 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,99 (3H, s), 2,92-3,21 (1H, m), 3,28-4,25 (7H, m), 7,31-7,85 (8H, m), 10,77 (2H, brs).

[0908]

Ejemplo 347

El compuesto de Ejemplo 347 se produjo de la

misma manera que en el Ejemplo 98.

[0909]

Ejemplo 348

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

[0910]

A) 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)(9-2H)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo

Una suspensión de NaH (60%, 35 mg) y 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (200 mg) en DMF (3 mL) se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se añadió D_2O (3,0 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (95 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro.

MS (ESI+), hallado: 461,2.

[0911]

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

Una suspensión de 2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)(9-2H)-3,4,6,7-tetrahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (95 mg) y 4N HCl/EtOAc (1 mL)

en EtOAc (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras eliminar el solvente, el residuo se recristalizó en EtOAc-EtOH para dar el compuesto del título (61 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,31-3,52 (4H, m), 3,64-4,04 (4H, m), 7,31-7,81 (8H, m), 9,20-10,64 (2H, m).

[0912]

Ejemplo 349

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

[0913]

A) 3-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)piridin-2-amina

Una mezcla de carbonato de sodio (7,18 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,957 g), ácido 4-(benciloxi)-3-fluorofenilborónico (10 g) y 3-bromopiridin-2-amina (5,86 g) en DME (120 mL) y agua (24 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se añadió con gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (9,97 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 295,1.

[0914]

B) 4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorotenol

Una mezcla de 3-(4-(benciloxi)-3-fluorofenil)piridin-2-amina (8,5 g) y óxido de platino (IV) (400 mg) en EtOH (200 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante el fin de semana. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (3,20 g) en forma de un sólido

amarillo pálido.

MS (ESI+), hallado: 205,0.

[0915]

C) 3-(3-fluoro-4-propoxifenil)piridin-2-amina

De la misma manera que en el Ejemplo 67, el compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(2-aminopiridin-3-il)-2-fluorofenol y 1-yodopropano.

MS (ESI+), hallado: 261,1.

[0916]

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

De la misma manera que en el Ejemplo 14, etapa B, el compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(3-fluoro-4-propoxifenil)piridin-2-amina.

[0917]

Ejemplo 350

El compuesto de Ejemplo 350 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

[0918]

Ejemplo 351

El compuesto de Ejemplo 351 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 349.

[0919]

Ejemplo 352

El compuesto de Ejemplo 352 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

[0920]

Ejemplo 353

El compuesto de Ejemplo 353 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 349.

[0921]

Ejemplo 354

El compuesto de Ejemplo 354 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 76.

[0922]

Ejemplo 355

El compuesto de Ejemplo 355 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 67.

[0923]

Ejemplo 356

El compuesto de Ejemplo 356 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

[0924]

Ejemplo 357

El compuesto de Ejemplo 357 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 203.

[0925]

Ejemplo 358

El compuesto de Ejemplo 358 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 98.

[0926]

Ejemplo 359

El compuesto de Ejemplo 359 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 214.

[0927]

Ejemplo 360

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

To 2,2-dióxido de 9-bromo-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (26 mg) se añadieron una solución de ácido 2,4-diclorofenilborónico (38 mg) en etanol (0,5 mL), tolueno (0,5 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (11 mg) y carbonato de cesio (98 mg) y la mezcla se agitó a 100

°C durante la noche. A la solución de reacción se añadieron solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (1 mL) y acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se pasó a través de un filtro de separación de fases y el solvente se evaporó de la solución separada por medio de un aparato de soplado de aire. El residuo se purificó por HPLC (C18, fase móvil : acetonitrilo/10 mM de solución acuosa de acetato de amonio) para dar el compuesto del título (20,7 mg).

MS (ESI+): [M+H]+ 329.

[0928]

Ejemplos 361 - 398, 400 - 403, 405 - 412, 414 - 432

Los compuestos de los Ejemplos 361 - 398, 400 - 403, 405 - 412, 414 - 432 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 360.

[0929]

Ejemplo 433

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

To 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol (28 mg) se añadieron una solución de 2-clorofenilborónico (47 mg) en acetonitrilo (1 mL), piridina (0,2 mL), carbonato de cesio (32 mg) y acetato de cobre (II) (36 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

A la solución de reacción se añadieron solución acuosa de cloruro de amonio (1 mL) y acetato de etilo (3 mL) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se pasó a través de un filtro de separación de fases y el solvente se evaporó de la solución separada por medio

de un aparato de soplado de aire. El residuo se purificó por HPLC (C18, fase móvil : acetonitrilo/10 mM solución acuosa de acetato de amonio) para dar el compuesto del título (4,1 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 391.

[0930]

Ejemplo 434 - 456

Los compuestos de los Ejemplos 434 - 456 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 433.

[0931]

Ejemplo 457

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

Una mezcla de (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (933 mg), 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenol (500 mg), piridina (3,60 mL), carbonato de cesio (581 mg), diacetoxicobre (648 mg) y tamices moleculares 4A en polvo (4 g) en MeCN (18 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se añadió con gel de sílice NH, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice NH, eluido con MeOH en EtOAc) luego se recristalizó en EtOAc-THF/IPE para dar 2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina (290,6 mg) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,85 (3H, m), 1,88-2,10 (1H, m, J = 6,0 Hz), 3,23-3,29 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,71-3,91 (3H, m), 6,94-7,10 (3H, m), 7,18-7,34 (3H, m), 7,44 (1H, t, J = 9,1 Hz).

pf 154-156 °C.

Anal. calc. para $C_{19}H_{18}N_2O_3SClF$: C. 55,81; H. 4,44; N. 6,85. Exp.: C. 55,83; H. 4,43; N. 6,68.

[0932]

Ejemplo 458 - 460

Los compuestos de los Ejemplos 458 - 460 se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 433.

[0933]

Ejemplo 461

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

Un racemato (67,7 mg) de 2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : metanol 100%) para dar el compuesto del título (30,4 mg) con un tiempo de retención más corto. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74-1,92 (1H, m), 1,93-2,11 (3H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,70-3,97 (5H, m), 5,03 (1H, t, J = 3,4 Hz), 7,04 (2H, ddd, J = 17,3, 8,9, 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (2H, dd, J = 8,9, 4,0 Hz). El pico de 2H se ocultó detrás del agua.

pf 153-154 °C.

[0934]

Ejemplo 462

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

Un racemato (67,7 mg) de 2,2-dióxido de 9-[(7-

metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina se separó por HPLC (columna: CHIRALPAK AD (LF001), 50 mmID×500 mmL, fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., fase móvil : metanol 100%) para dar el compuesto del título (30,5 mg) con un tiempo de retención más largo. La cristalización en THF y éter diisopropílico dio un sólido blanco.

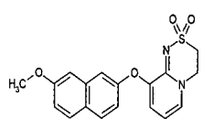
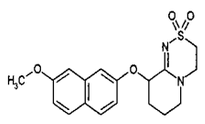
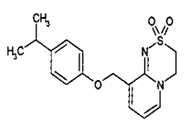
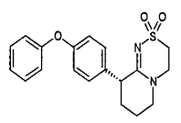
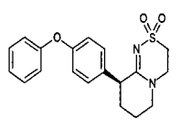
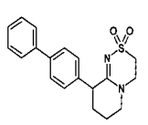
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,75-1,90 (1H, m), 1,94-2,08 (3H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 3,73-3,91 (5H, m), 4,95-5,07 (1H, m), 7,04 (2H, ddd, J = 17,3, 8,9, 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (2H, dd, J = 8,9, 4,0 Hz). El pico de 2H se ocultó detrás del agua.

pf 154-155 °C.

Los compuestos de los Ejemplos 59 - 283, 285 - 326, 328 - 398, 400 - 403, 405 - 412 y 414 - 462 se indican en las siguientes tablas. En las tablas, MS significa experimental.

En las fórmulas estructurales en las Tablas, la indicación de átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno se puede omitir.

Tabla 8

Ej. N.°	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	MS
59	2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			357,1
60	2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			361,3
61	2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metiletil)fenoxi]metil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
62	(9R)-2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			357,3
63	2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			357,3
64	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,3

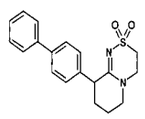
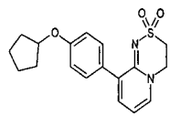
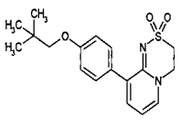
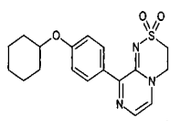
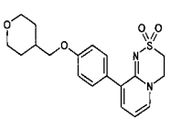
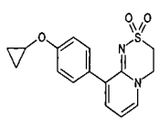
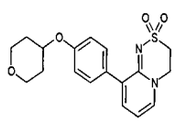
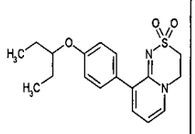
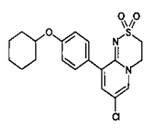
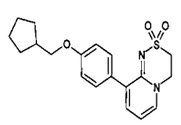
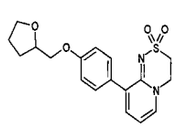
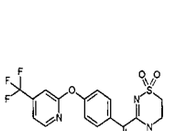
65	2,2-dióxido de 9-bifenil-4-il-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,3
66	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopentiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,1
67	2,2-dióxido de 9-[4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			347,1
68	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			360,1
69	2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			375,1
70	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			317,0

Tabla 9

71	2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			361,2
72	2,2-dióxido de 9-[4-(1-etilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			347,1
73	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			393,1
74	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopentilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1
75	2,2-dióxido de 9-[4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			361,1
76	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			456,0

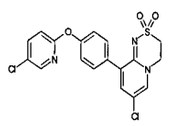
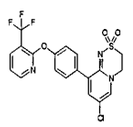
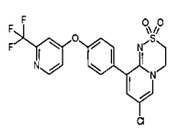
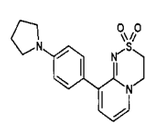
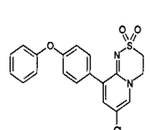
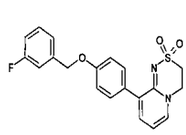
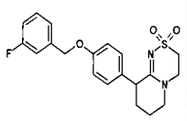
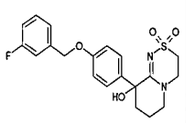
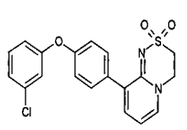
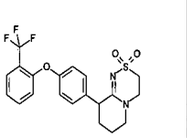
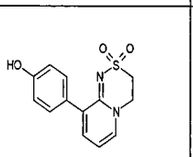
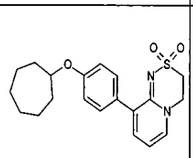
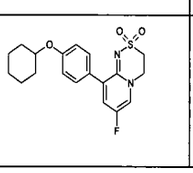
77	2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			422,1
78	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			456,0
79	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			456,1
80	2,2-dióxido de 9-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			330,1
81	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,0
82	2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,2

Tabla 10

83	2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,2
84	2,2-dióxido de 9-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-ol			405,2
85	2,2-dióxido de 9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,1
86	2,2-dióxido de 9-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1
87	4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenol			277,0
88	2,2-dióxido de 9-[4-(cicloheptiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			373,1
89	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-fluoro-3,4-			377,2

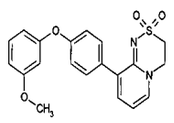
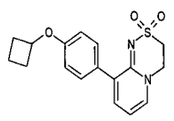
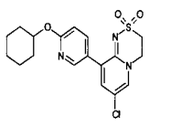
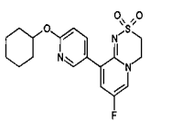
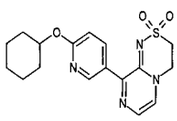
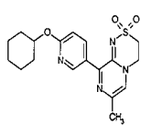
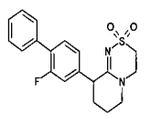
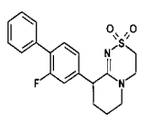
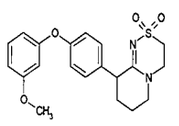
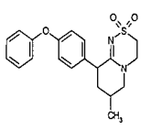
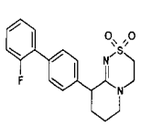
	dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
90	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			383,1
91	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclobutiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			331,1
92	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			394,1
93	2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			378,2
94	2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			361,2

Tabla 11

95	2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			375,2
96	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,0
97	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,0
98	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,2
99	2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,2
100	2,2-dióxido de 9-(2'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1

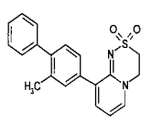
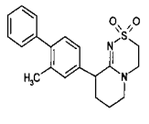
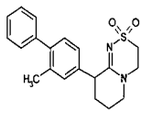
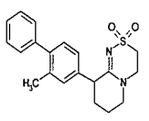
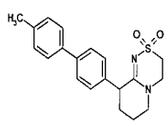
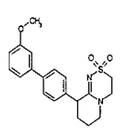
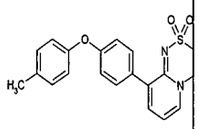
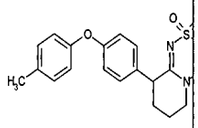
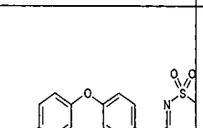
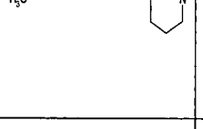
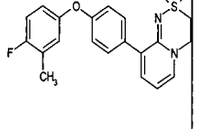
101	2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			351,1
102	2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,2
103	2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,1
104	2,2-dióxido de 9-(2-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,1
105	2,2-dióxido de 9-(4'-metilbifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,1
106	2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1

Tabla 12

107	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
108	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1
109	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1
110	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1
111	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
112	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1

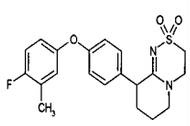
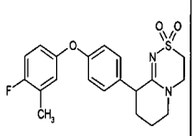
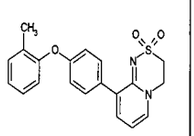
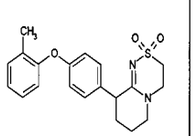
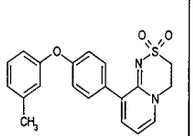
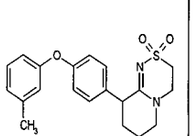
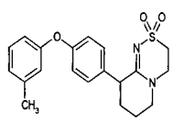
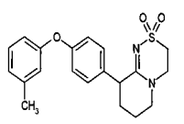
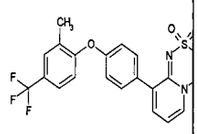
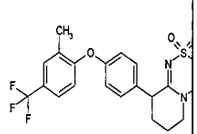
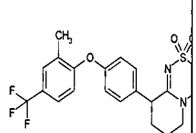
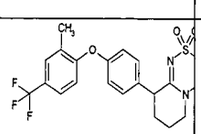
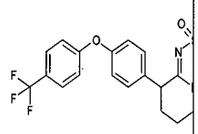
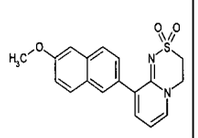
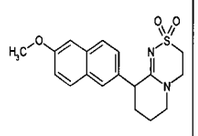
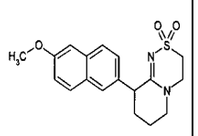
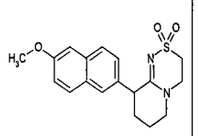
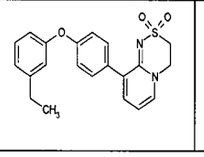
113	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1
114	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1
115	2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
116	2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1
117	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
118	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1

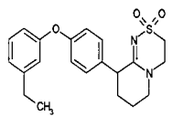
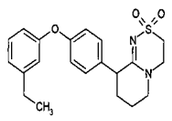
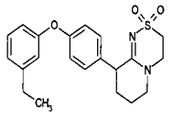
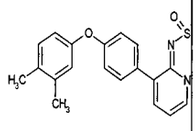
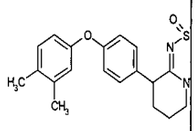
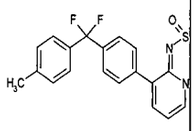
Tabla 13

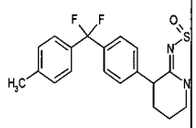
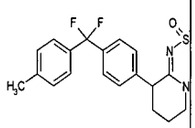
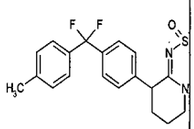
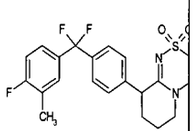
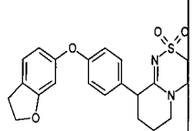
119	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1
120	2,2-dióxido de 9-[4-(3-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1
121	2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,1
122	2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			439,1
123	2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			439,1
124	2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-4-			439,1

	(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
125	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1
126	2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,0
127	2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,1
128	2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,1
129	2,2-dióxido de 9-(6-metoxinaftalen-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,1
130	2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-			381,1

	c][1,2,4]tiadiazina			

Tabla 14

131	2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,2
132	2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
133	2,2-dióxido de 9-[4-(3-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
134	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			381,1
135	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
136	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-			401,1

	c][1,2,4]tiadiazina			
137	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			405,1
138	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			405,1
139	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			405,1
140	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-fluoro-3-metilfenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			423,1
141	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-			399,1

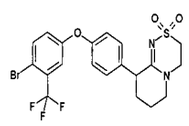
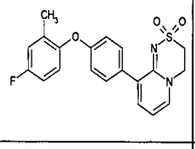
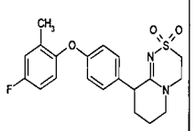
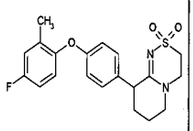
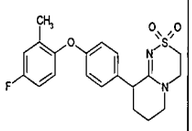
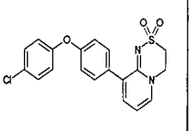
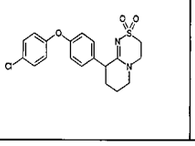
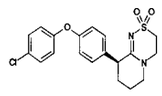
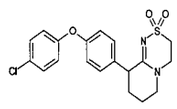
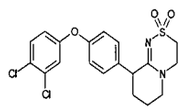
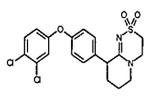
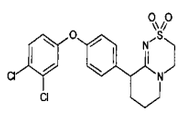
	c][1,2,4]tiadiazina			
142	2,2-dióxido de 9-{4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			503,0 505,0

Tabla 15

143	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
144	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1
145	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1
146	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1
147	2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,1
148	2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-			391,1

	hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
149	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,0
150	2,2-dióxido de 9-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,0
151	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			426,1
152	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,0 427,0
153	2,2-dióxido de 9-[4-(3,4-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,0 427,0

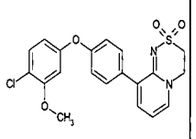
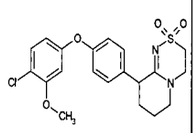
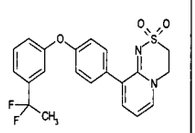
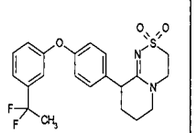
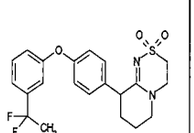
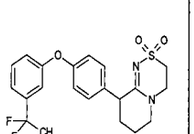
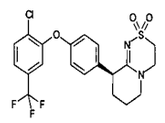
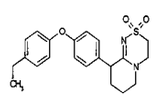
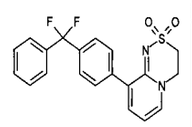
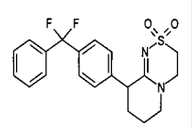
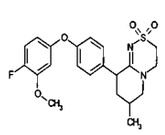
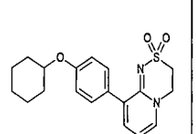
154	2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			417,0

Tabla 16

155	2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
156	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			417,1
157	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
158	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,3
159	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,3

160	2,2-dióxido de (9S)-9-{4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			459,1
161	2,2-dióxido de 9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
162	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(fenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,1
163	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(fenil)metil]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,1
164	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			419,1
165	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1

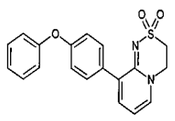
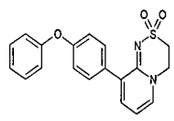
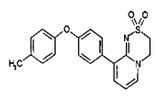
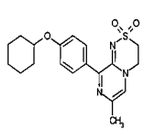
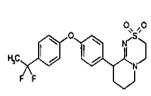
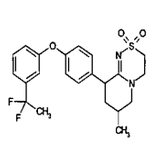
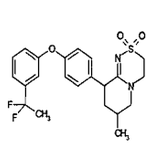
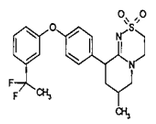
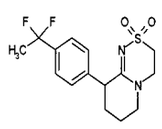
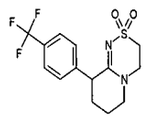
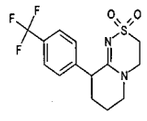
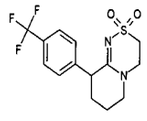
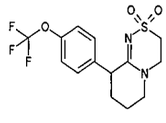
166	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,1

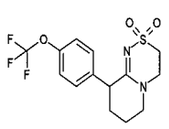
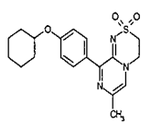
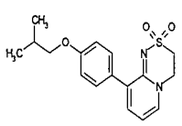
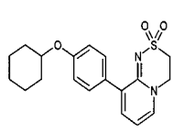
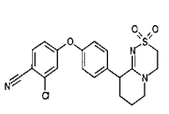
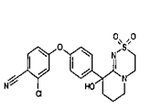
Tabla 17

167	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,1
168	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
169	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			374,1
170	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
171	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,1
172	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-			435,3

	c][1,2,4]tiadiazina			
173	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-7-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,3
174	2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			329,1
175	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
176	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,0
177	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			332,9
178	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-			348,9

	hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			

Tabla 18

179	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			349,0
180	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			374,1
181	2,2-dióxido de 9-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
182	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1
183	2-cloro-4-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzonitrilo			416,1
184	2-cloro-4-[4-(9-hidroxi-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzonitrilo			432,1

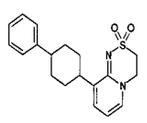
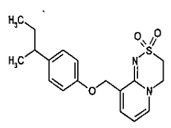
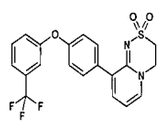
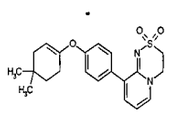
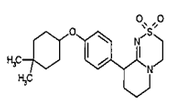
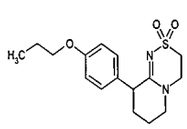
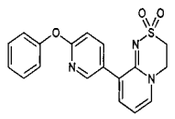
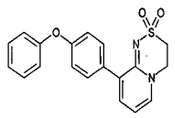
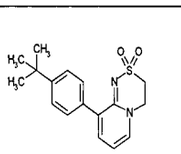
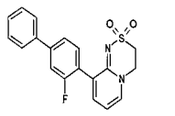
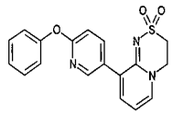
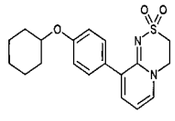
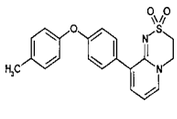
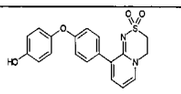
185	2,2-dióxido de 9-(4-fenilciclohexil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			343,1
186	2,2-dióxido de 9-{[4-(1-metilpropil)fenoxi]metil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			347,1
187	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
188	2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
189	2,2-dióxido de 9-{4-[(4,4-dimetilciclohexil)oxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,2
190	2,2-dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			323,1

Tabla 19

191	2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			354,1
192	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,2
193	2,2-dióxido de 9-(4-ter-butilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			317,2
194	2,2-dióxido de 9-(3-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,1
195	2,2-dióxido de 9-(6-fenoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			354,1
196	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,2
197	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
198	4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-			369,1

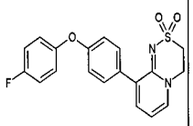
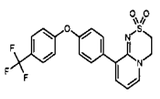
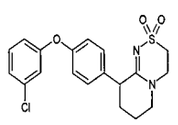
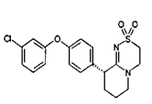
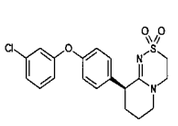
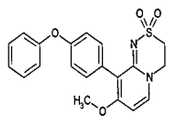
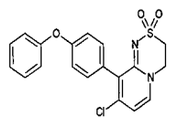
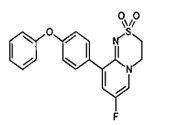
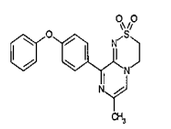
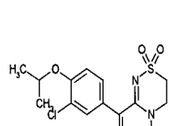
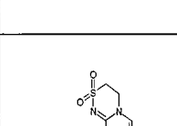
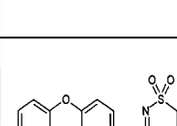
	c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]fenol			
199	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,0
200	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
201	2,2-dióxido de 9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,1
202	2,2-dióxido de (9R)-9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,1

Tabla 20

203	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,1

204	2,2-dióxido de 8-metoxi-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			383,1
205	2,2-dióxido de 8-cloro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,1
206	2,2-dióxido de 7-fluoro-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			371,1
207	2,2-dióxido de 7-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			368,1
208	2,2-dióxido de 9-[3-cloro-4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			353,2
209	2,2-dióxido de 9-(4-butoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
210	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			354,1

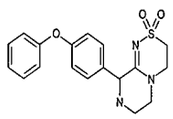
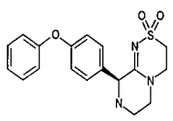
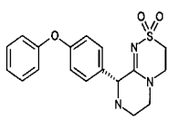
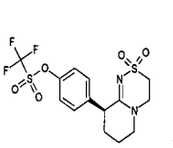
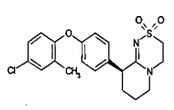
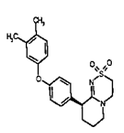
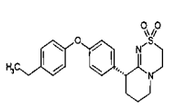
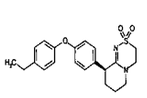
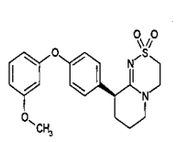
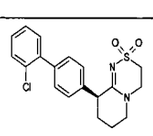
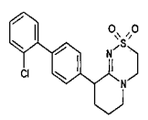
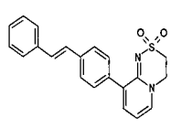
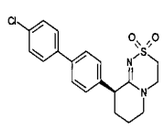
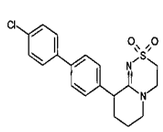
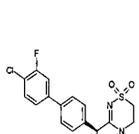
211	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			358,1
212	2,2-dióxido de (9S)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			358,1
213	2,2-dióxido de (9R)-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			358,1
214	trifluorometansulfonato de 4-[(9S)-2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il]fenilo			413,1

Tabla 21

215	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			405,1
216	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
217	2,2-dióxido de (9R)-9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,2
218	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			385,1
219	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			387,1
220	2,2-dióxido de (9S)-9-(2'-clorobifenil-4-il)-			375,1

	3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
221	2,2-dióxido de 9-(2'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			375,1
222	2,2-dióxido de 9-{4-[(E)-2-feniletenil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			363,1
223	2,2-dióxido de (9S)-9-(4'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			375,1
224	2,2-dióxido de 9-(4'-clorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			375,1
225	2,2-dióxido de (9S)-9-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			393,1

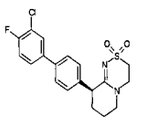
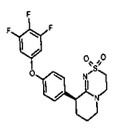
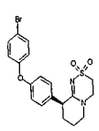
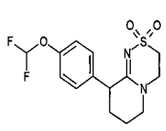
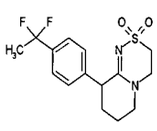
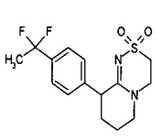
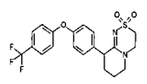
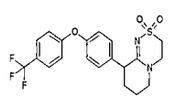
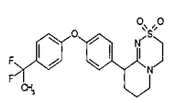
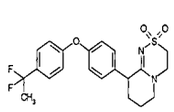
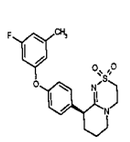
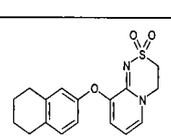
226	2,2-dióxido de (9S)-9-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			393,1

Tabla 22

227	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3,4,5-trifluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			411,1
228	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-bromofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,0 437,0
229	2,2-dióxido de 9-[4-(difluorometoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			331,0
230	2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			329,1
231	2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			329,1

232	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1
233	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1
234	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
235	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
236	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-fluoro-5-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1
237	2,2-dióxido de 9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-			331,1

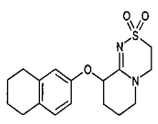
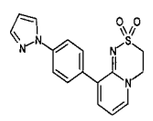
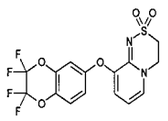
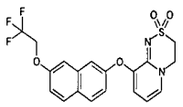
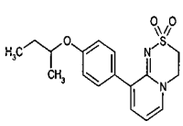
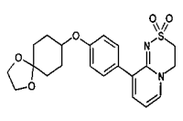
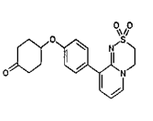
	iloxi)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
238	2,2-dióxido de 9-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			335,1

Tabla 23

239	2,2-dióxido de 9-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			327,1
240	2,2-dióxido de 9-[(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			407,0
241	2,2-dióxido de 9-{[7-(2,2,2-trifluoroetoxi)naftalen-2-il]oxi}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1
242	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metilpropoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
243	2,2-dióxido de 9-[4-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			417,1
244	4-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]ciclohexanona			373,1

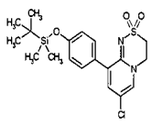
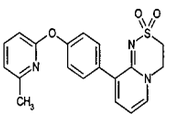
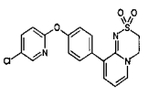
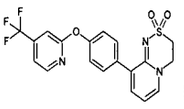
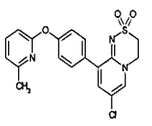
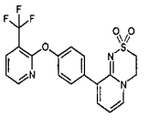
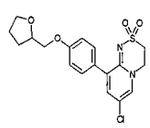
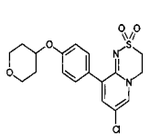
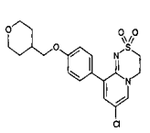
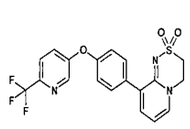
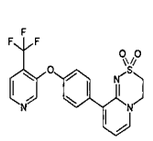
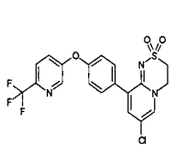
245	2,2-dióxido de 9-(4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-7-cloro-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1
246	2,2-dióxido de 9-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			368,1
247	2,2-dióxido de 9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			388,0
248	2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			422,1
249	2,2-dióxido de 7-cloro-9-{4-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			402,0
250	2,2-dióxido de 9-(4-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			422,1

Tabla 24

251	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			395,1
252	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			395,1
253	2,2-dióxido de 7-cloro-9-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			409,2
254	2,2-dióxido de 9-(4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			422,1
255	2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			422,0
256	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-			456,0

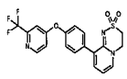
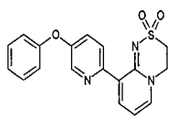
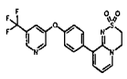
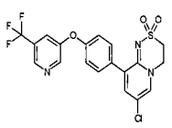
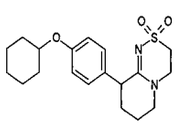
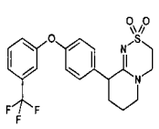
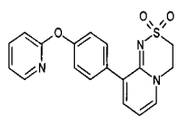
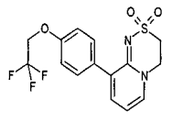
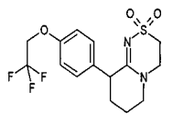
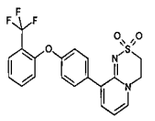
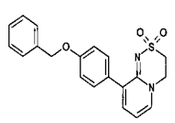
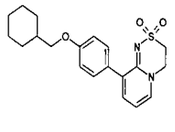
	c][1,2,4]tiadiazina			
257	2,2-dióxido de 9-(4-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			422,1
258	2,2-dióxido de 9-(5-fenoxipiridin-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			354,1
259	2,2-dióxido de 9-(4-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			422,1
260	2,2-dióxido de 7-cloro-9-(4-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			456,0
261	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			363,2
262	2,2-dióxido de 9-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			425,1

Tabla 25

263	2,2-dióxido de 9-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			354,1
264	2,2-dióxido de 9-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1
265	2,2-dióxido de 9-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			363,1
266	2,2-dióxido de 9-{4-[2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1
267	2,2-dióxido de 9-[4-(benciloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
268	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			373,1

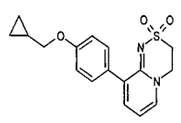
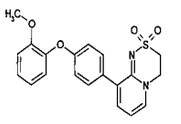
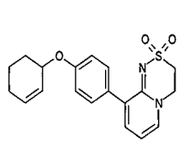
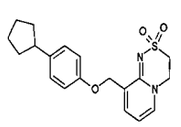
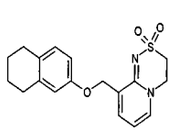
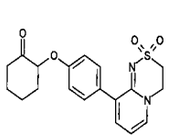
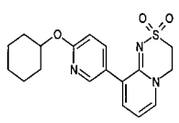
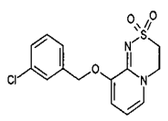
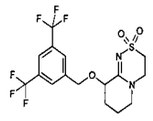
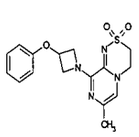
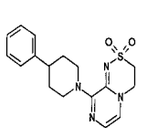
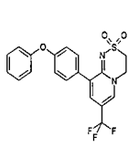
269	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			331,1
270	2,2-dióxido de 9-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			383,1
271	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohex-2-en-1-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			357,1
272	2,2-dióxido de 9-[(4-ciclopentilfenoxi)metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,0
273	2,2-dióxido de 9-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,0
274	2-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]ciclohexanona			373,2

Tabla 26

275	2,2-dióxido de 9-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			360,2
276	2,2-dióxido de 9-[(3-clorobencil)oxi]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			325,1
277	2,2-dióxido de 9-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			431,2
278	2,2-dióxido de 7-metil-9-(3-fenoxiazetidin-1-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			347,2
279	2,2-dióxido de 9-(4-fenilpiperidin-1-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			345,2
280	2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			421,1

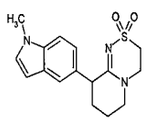
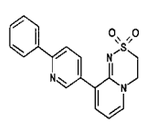
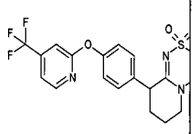
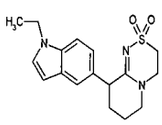
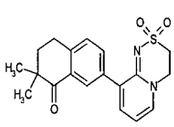
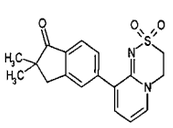
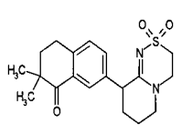
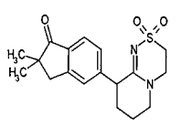
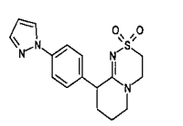
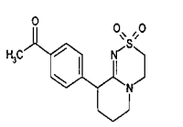
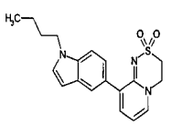
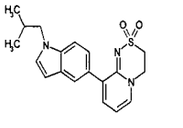
281	2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			318,2
282	2,2-dióxido de 9-(6-fenilpiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			338,1
283	2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			426,2
285	2,2-dióxido de 9-(1-etil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			332,2
286	7-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona			357,2
287	5-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona			343,1

Tabla 27

288	7-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona			361,2
289	5-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona			347,2
290	2,2-dióxido de 9-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			331,1
291	1-[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona			307,1
292	2,2-dióxido de 9-(1-butil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			356,2
293	2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4-			356,1

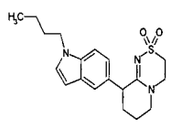
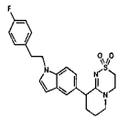
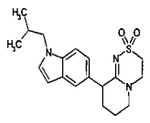
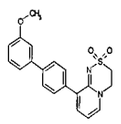
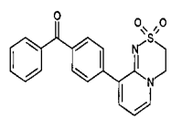
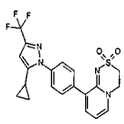
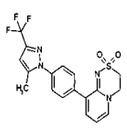
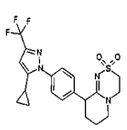
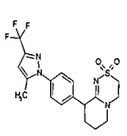
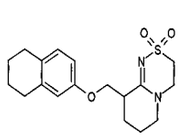
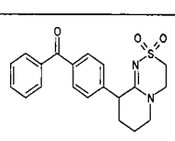
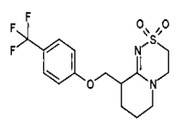
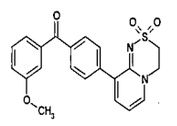
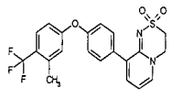
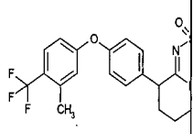
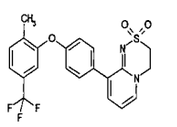
	dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
294	2,2-dióxido de 9-(1-butil-1H-indol-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			360,1
295	2,2-dióxido de 9-{1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-indol-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			426,2
296	2,2-dióxido de 9-[1-(2-metilpropil)-1H-indol-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			360,2
297	2,2-dióxido de 9-(3'-metoxibifenil-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
298	[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](fenil)metanona			365,1
299	2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,1

Tabla 28

300	2,2-dióxido de 9-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			409,1
301	2,2-dióxido de 9-{4-[5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			439,1
302	2,2-dióxido de 9-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			413,1
303	2,2-dióxido de 9-[(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)metil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			349,1
304	[4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-			369,1

	c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](fenil)metanona			
305	2,2-dióxido de 9-{[4-(trifluorometil)fenoxi]metil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			363,1
306	[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil](3-metoxifenil)metanona			395,1
307	2,2-dióxido de 9-{4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,1
308	2,2-dióxido de 9-{4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			439,1
309	2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			435,0

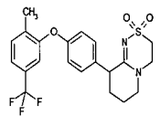
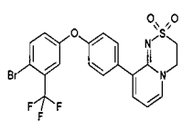
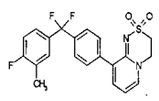
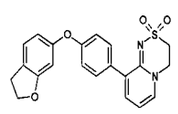
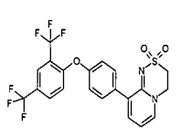
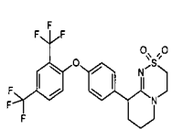
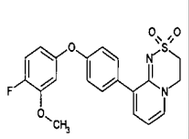
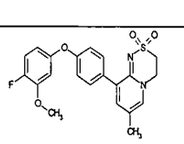
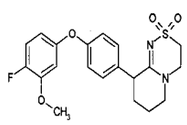
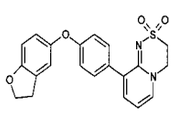
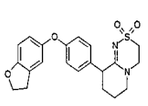
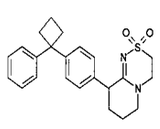
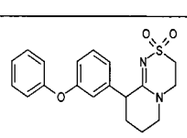
310	2,2-dióxido de 9-{4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			439,1
311	2,2-dióxido de 9-{4-[4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			499,0 501,0

Tabla 29

312	2,2-dióxido de 9-{4-[difluoro(4-fluoro-3-metilfenil)metil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			419,1
313	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			395,1
314	2,2-dióxido de 9-{4-[2,4-bis(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			489,1
315	2,2-dióxido de 9-{4-[2,4-bis(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			493,1
316	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			401,1
317	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-			415,1

	metoxifenoxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
318	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			405,1
319	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-iloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			395,1
320	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-iloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			399,1
321	2,2-dióxido de 9-[4-(1-fenilciclobutil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			395,1
322	2,2-dióxido de 9-(3-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-			357,1

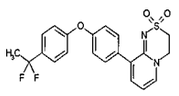
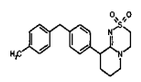
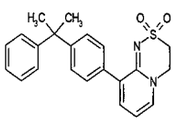
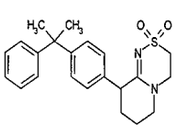
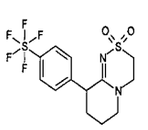
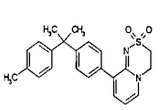
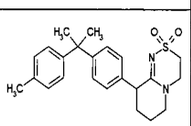
	hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
323	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(1,1-difluoroetil)fenoxi]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			417,1

Tabla 30

324	2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilbencil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			369,2
325	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			379,1
326	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metil-1-feniletil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			383,1
328	2,2-dióxido de 9-[4-(pentafluoro-lambda^6-sulfanil)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,0
329	2,2-dióxido de 9-{4-[1-metil-1-(4-metilfenil)etil]fenil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			393,2
330	2,2-dióxido de 9-{4-[1-metil-1-(4-metilfenil)etil]fenil}-			397,2

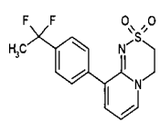
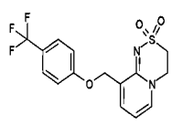
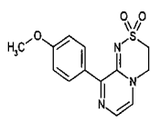
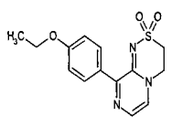
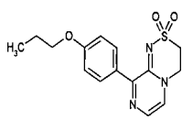
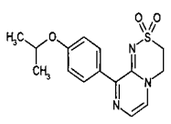
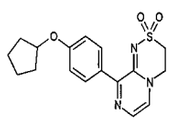
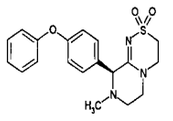
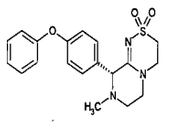
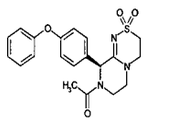
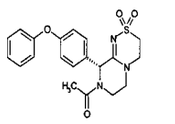
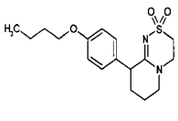
	3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
331	2,2-dióxido de 9-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			325,1
332	2,2-dióxido de 9-{[4-(trifluorometil)fenoxi]metil}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			359,1
333	2,2-dióxido de 9-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			292,1
334	2,2-dióxido de 9-(4-etoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			306,0
335	2,2-dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			320,1
336	2,2-dióxido de 9-[4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			320,1

Tabla 31

337	2,2-dióxido de 9-[4-(ciclopentiloxi)fenil]-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			346,1
338	2,2-dióxido de (9S)-8-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			372,1
339	2,2-dióxido de (9R)-8-metil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			372,1
340	2,2-dióxido de (9S)-8-acetil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			400,1
341	2,2-dióxido de (9R)-8-acetil-9-(4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			400,1
342	2,2-dióxido de 9-(4-butoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-			337,1

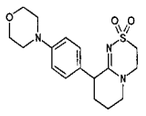
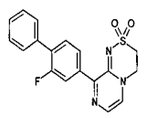
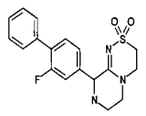
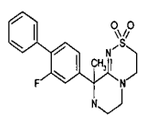
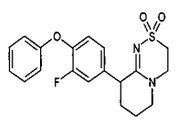
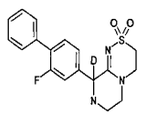
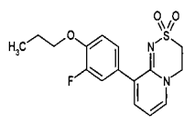
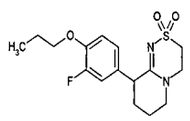
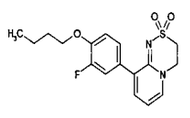
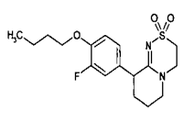
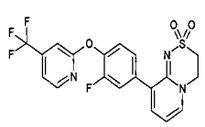
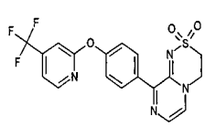
	c][1,2,4]tiadiazina			
343	2,2-dióxido de 9-(4-morfolin-4-ilfenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			350,1
344	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			356,1
345	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			360,1
346	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)-9-metil-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		HCl	374,1
347	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			375,1
348	2,2-dióxido de 9-(2-fluorobifenil-4-il)(9-~2~H)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina		HCl	361,1

Tabla 32

349	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-propoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			337,1
350	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-propoxifenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,1
351	2,2-dióxido de 9-(4-butoxi-3-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			351,2
352	2,2-dióxido de 9-(4-butoxi-3-fluorofenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			355,1
353	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			440,1
354	2,2-dióxido de 9-(4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			423,1

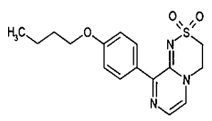
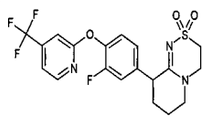
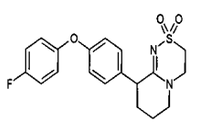
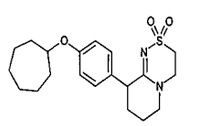
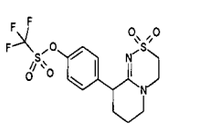
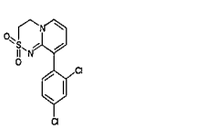
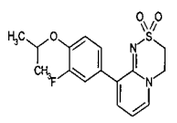
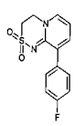
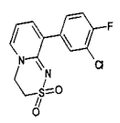
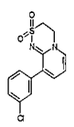
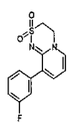
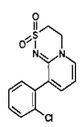
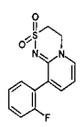
355	2,2-dióxido de 9-(4-butoxifenil)-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			334,1
356	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}fenil)-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			444,1
357	2,2-dióxido de 9-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			375,1
358	2,2-dióxido de 9-[4-(cicloheptiloxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			377,2
359	trifluorometansulfonato de 4-(2,2-dióxido-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenilo			413,1
360	2,2-dióxido de 9-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			330,9

Tabla 33

361	2,2-dióxido de 9-[3-fluoro-4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			338,1
362	2,2-dióxido de 9-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			279,1
363	2,2-dióxido de 9-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			312,9
364	2,2-dióxido de 9-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			295,0
365	2,2-dióxido de 9-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			279,1
366	2,2-dióxido de 9-(2-clorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			294,9
367	2,2-dióxido de 9-(2-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			279,1

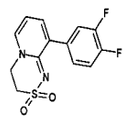
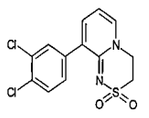
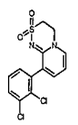
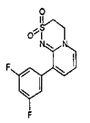
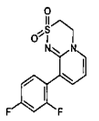
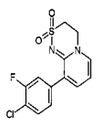
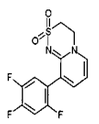
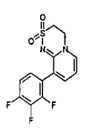
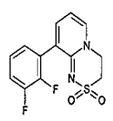
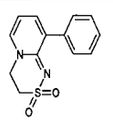
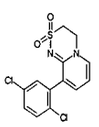
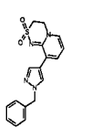
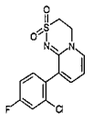
368	2,2-dióxido de 9-(3,4-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			297,0
369	2,2-dióxido de 9-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			330,9
370	2,2-dióxido de 9-(2,3-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			330,9
371	2,2-dióxido de 9-(3,5-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			298,0
372	2,2-dióxido de 9-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			297,0

Tabla 34

373	2,2-dióxido de 9-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			314,0
374	2,2-dióxido de 9-(2,4,5-trifluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			315,0
375	2,2-dióxido de 9-(2,3,4-trifluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			315,0
376	2,2-dióxido de 9-(2,3-difluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			297,0
377	2,2-dióxido de 9-fenil-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			261,1
378	2,2-dióxido de 9-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			330,9
379	2,2-dióxido de 9-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			341,0
380	2,2-dióxido de 9-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-			312,9

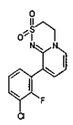
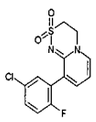
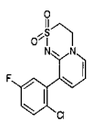
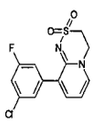
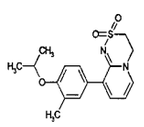
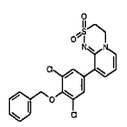
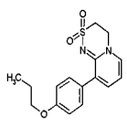
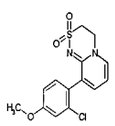
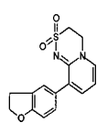
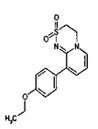
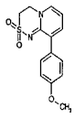
	c][1,2,4]tiadiazina			
381	2,2-dióxido de 9-(3-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			312,9
382	2,2-dióxido de 9-(5-cloro-2-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			312,9
383	2,2-dióxido de 9-(2-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			312,9
384	2,2-dióxido de 9-(3-cloro-5-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			312,9

Tabla 35

385	2,2-dióxido de 9-[3-metil-4-(1-metiletoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
386	2,2-dióxido de 9-[4-(benciloxi)-3,5-diclorofenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			437,0
387	2,2-dióxido de 9-(4-propoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			319,1
388	2,2-dióxido de 9-(2-cloro-4-metoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			325,0
389	2,2-dióxido de 9-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			303,1
390	2,2-dióxido de 9-(4-etoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			306,1
391	2,2-dióxido de 9-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-			291,0

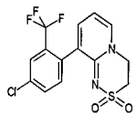
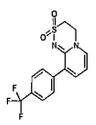
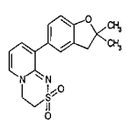
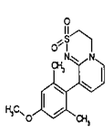
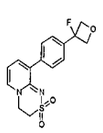
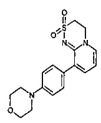
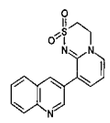
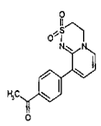
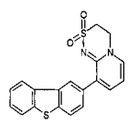
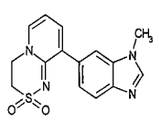
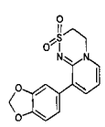
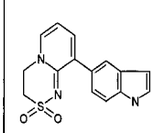
	c][1,2,4]tiadiazina			
392	2,2-dióxido de 9-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			364,0
393	2,2-dióxido de 9-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			330,0
394	2,2-dióxido de 9-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			331,1
395	2,2-dióxido de 9-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			319,1
396	2,2-dióxido de 9-[4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			335,1

Tabla 36

397	2,2-dióxido de 9-(4-morfolin-4-ilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			346,1
398	2,2-dióxido de 9-quinolin-3-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			312,1
400	1-[4-(2,2-dióxido-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]etanona			303,1
401	2,2-dióxido de 9-dibenzo[b,d]tioten-2-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			367,1
402	2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			315,1
403	2,2-dióxido de 9-(1,3-benzodioxol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			305,1
405	2,2-dióxido de 9-(1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			300,1

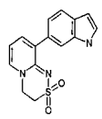
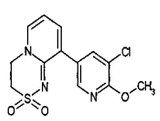
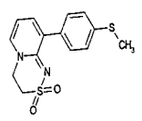
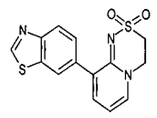
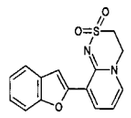
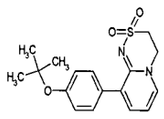
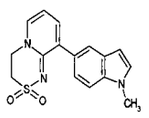
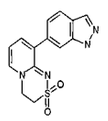
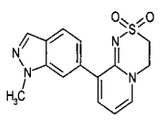
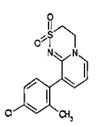
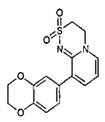
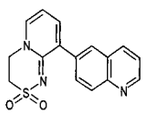
406	2,2-dióxido de 9-(1H-indol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			300,1
407	2,2-dióxido de 9-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			327,1
408	2,2-dióxido de 9-[4-(metilsulfanil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			307,0
409	2,2-dióxido de 9-(1,3-benzotiazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			318,0
410	2,2-dióxido de 9-(1-benzofuran-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			302,1

Tabla 37

411	2,2-dióxido de 9-(4-ter-butoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			333,1
412	2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			314,1
414	2,2-dióxido de 9-(1H-indazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			301,1
415	2,2-dióxido de 9-(1-metil-1H-indazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			315,1
416	2,2-dióxido de 9-(4-cloro-2-metilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			309,0
417	2,2-dióxido de 9-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			319,1
418	2,2-dióxido de 9-quinolin-6-il-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			312,1

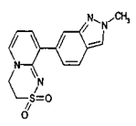
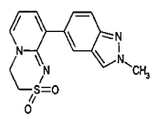
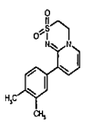
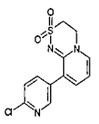
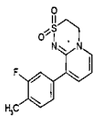
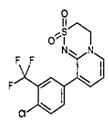
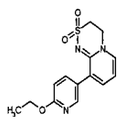
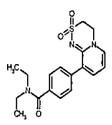
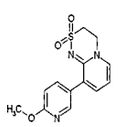
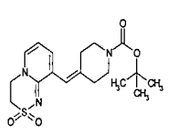
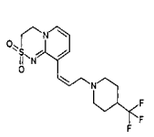
419	2,2-dióxido de 9-(2-metil-2H-indazol-6-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			315,1
420	2,2-dióxido de 9-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			315,1
421	2,2-dióxido de 9-(3,4-dimetilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			289,1
422	2,2-dióxido de 9-(6-cloropiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			296,0
423	2,2-dióxido de 9-(3-fluoro-4-metilfenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			293,1

Tabla 38

424	2,2-dióxido de 9-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			363,0
425	2,2-dióxido de 9-(6-etoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			306,1
426	2,2-dióxido de 4-(-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)-N,N-dietilbenzamida			360,1
427	2,2-dióxido de 9-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			292,1
428	4-[(2,2-dióxido de -3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)metiliden]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo			280,1
429	2,2-dióxido de 9-{(1Z)-3-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]prop-1-en-1-il}-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			376,1

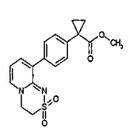
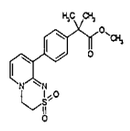
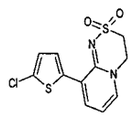
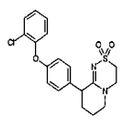
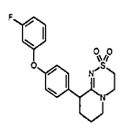
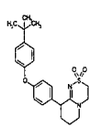
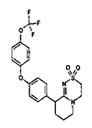
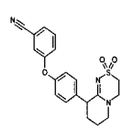
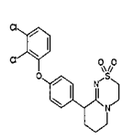
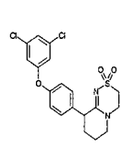
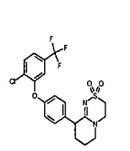
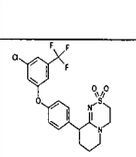
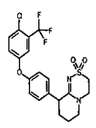
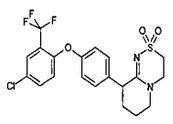
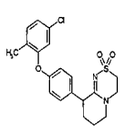
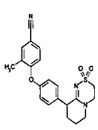
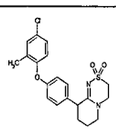
430	2,2-dióxido de 1-[4-(-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]ciclopropancarboxilato de metilo			359,1
431	2,2-dióxido de 2-[4-(-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenil]-2-metilpropanoato de metilo			361,1
432	2,2-dióxido de 9-(5-clorotioten-2-il)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			300,9
433	2,2-dióxido de 9-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			391,1
434	2,2-dióxido de 9-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			376,1
435	2,2-dióxido de 9-[4-(4-ter-butilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			413,2

Tabla 39

436	2,2-dióxido de 9-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			441,1
437	2,2-dióxido de 3-[4-(3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]benzonitrilo			382,1
438	2,2-dióxido de 9-[4-(2,3-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			426,1
439	2,2-dióxido de 9-[4-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			428,1
440	2,2-dióxido de 9-{4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			459,1
441	2,2-dióxido de 9-{4-[3-cloro-5-			459,1

	(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
442	2,2-dióxido de 9-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			459,1
443	2,2-dióxido de 9-{4-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			459,1
444	2,2-dióxido de 9-[4-(5-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			405,1
445	2,2-dióxido de 4-[4-(-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazin-9-il)fenoxi]-3-metilbenzonitrilo			396,1
446	2,2-dióxido de 9-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)fenil]-			405,1

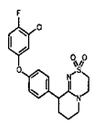
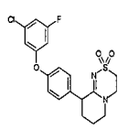
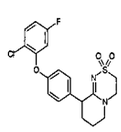
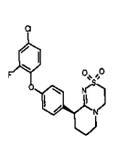
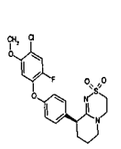
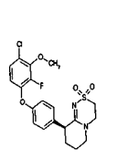
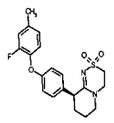
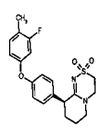
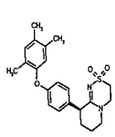
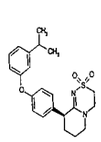
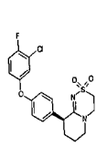
	3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			
447	2,2-dióxido de 9-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			409,1

Tabla 40

448	2,2-dióxido de 9-[4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			409,1
449	2,2-dióxido de 9-[4-(2-cloro-5-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			409,1
450	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			409,1
451	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			439,1
452	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			439,1

453	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1
454	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			389,1
455	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(2,4,5-trimetilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			399,2
456	2,2-dióxido de (9S)-9-{4-[3-(1-metiletil)fenoxi]fenil}-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			400,2
457	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			409,1

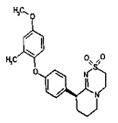
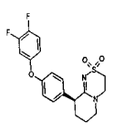
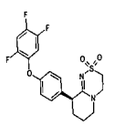
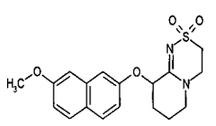
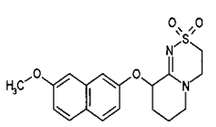
458	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(4-metoxi-2-metilfenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			401,2
459	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			393,1

Tabla 41

460	2,2-dióxido de (9S)-9-[4-(2,4,5-trifluorofenoxi)fenil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			411,1
461	2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			360,9
462	2,2-dióxido de 9-[(7-metoxinaftalen-2-il)oxi]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina			361,0

Ejemplo experimental 1

(1) Construcción de gen de expresión

cADN de GluR1 flip humano se amplificó por PCR usando cebador delantero ACTGAATTCGCCACCATGCAGCACATTTTTGCCTTCTTCTGC (SEQ ID NO: 1) y cebador inverso CCGCGGCCGCTTACAATCCCGTGGCTCCCAAG (SEQ ID NO: 2) sintetizado artificialmente usando cADN derivado de cerebro humano (BD Bio science) como una plantilla. El producto amplificado se digirió con enzimas de restricción EcoRI, NotI (TAKARA SHUZO CO. LTD.) y se incorporaron en el mismo sitio de pcDNA3,1(+) (Invitrogen) para construir pcADN3.1(+)/gen slip GluR1 humano. Se amplificó cADN de estargazina humana por PCR usando cebador delantero

GGTCTCGAGGCCACCATGGGGCTGTTTGATCGAGGTGTTCA (SEQ ID NO: 3) y cebador inverso GTTGGATCCTTATACGGGGGTGGTCCGGCGGTTGGCTGTG (SEQ ID NO: 4) sintetizado artificialmente usando cADN de hipocampo humano como una plantilla. El producto amplificado se digirió con enzimas de restricción XhoI, BamHI (TAKARA SHUZO CO. LTD.) y se incorporaron en el mismo sitio de pcDNA3.1(-) (Invitrogen) para construir pcADN3.1 Zeo(-)/gen de estargazina humana.

(2) Construcción de célula que expresa GluR1 flip/estargazina

Células CHO-K1 pasadas en un medio de cultivo (medio F12 de Ham (Invitrogen) añadido con 10% de suero bovino fetal inactivado (Morgate) y penicilina, estreptomicina (Invitrogen)) se separaron con 0,05% de tripsina, 0,53 mM de EDTA (Invitrogen) diluidos con D-PBS(-). Las células separadas se suspendieron en un medio de cultivo en un medio de cultivo y se recuperó por operación de centrifugación a 1.000 rpm. Las células recuperadas se suspendieron nuevamente en D-PBS(-) y se añadieron a una cubeta de electroporación de 0,4 cm (BioRad). Se añadieron pcADN3.1(+)/gen GluR1 flip humano (5 µg) y pcADN3.1 Zeo(-)/gen de estargazina humano (15 µg) y la mezcla se introdujo en células CHO-K1 usando Gene Pulser II (BioRad) en las condiciones de 950 µFd, 250 mV. Las células introducidas se cultivaron durante la noche en un medio de cultivo y, al día siguiente, se plaquearon en una placa de 96 cavidades a 250 células/cavidad usando un medio de selección (medio de cultivo añadido con zeocina (Invitrogen) hasta 250 µg/mL). Se seleccionaron los clones que mostraban una

resistencia al fármaco y se seleccionaron genes que expresaban y GluR1 flip/estargazina por medio de un método de ensayo usando influjo de calcio como un índice tal como se muestra más abajo.

(3) Método de medición de la función receptora de AMPA que mejora la actividad del compuesto usando influjo de calcio como índice

Las células que expresan CHO-K1/GluR1 flip/estargazina se plaquearon en una placa de fondo transparente negro de 96 cavidades (Costar) a 2×10^4 células/cavidad y se cultivaron en un incubadora a 37 °C, CO_2 (SANYO Electric Co., Ltd.) durante 2 días. El medio en la placa de células se eliminó y se añadió tampón de ensayo A (D-MEM (Invitrogen), 0,1% de BSA (proteína serológica), 20 mM de HEPES (Invitrogen)) a 50 µL/cavidad. Se añadió un indicador de calcio (Calcium 4 Assay Kit, Invitrogen) agregado con 2,5 mM de Probenecid (Invitrogen) a 50 µL/cavidad y la cavidad se dejó reposar en una incubadora a 37 °C, CO_2 durante 1 h. La placa de células se fijó en CellLux (PerkinElmer), se añadió una mezcla (50 µL) de 9 mM de ácido glutámico diluido con tampón de ensayo B (HBSS (Invitrogen), 0,1% de BSA, 20 mM de HEPES) (concentración final 3 mM) y un compuesto de ensayo (concentración del compuesto de ensayo 30 µM) y se midió la cantidad de cambio del nivel de fluorescencia en 3 min. En la definición aquí, se calculó la cantidad de cambio del nivel de fluorescencia de la cavidad añadida con ácido glutámico a la concentración final 3 mM y 300 µM de ciclotiazida (TOCRIS) es del 100%, la cantidad de cambio del nivel de fluorescencia de la

cavidad añadida sólo con ácido glutámico a la concentración final 3 mM es del 0% y la actividad del compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula.

Actividad (%)=(X-C)/(T-C) x 100

T: cantidad de cambio en el nivel de fluorescencia de la cavidad añadido con ácido glutámico a la concentración final de 3 mM y 300 μM de ciclotiazida

C: cantidad de cambio en el nivel de fluorescencia de la cavidad añadido con ácido glutámico a la concentración final de 3 mM

X: cantidad de cambio en el nivel de fluorescencia de la cavidad añadido con el compuesto de ensayo

[0935]

Los resultados se indican en las siguientes tablas.

Tabla 42

Ejemplo N.°	Actividad (%)
1	66
4	85
14	78
23	104
24	78
25	98
26	87
28	80
31	79
34	78
37	95
43	81
46	80
51	87
52	67
57	86
59	72
60	63
61	75
63	77
64	73
65	78
67	68
68	77
69	71
70	86
72	80
73	75
75	81

78	72
79	90
80	88
81	86
82	65
83	57
85	84
86	67
87	51
88	75
89	85

Tabla 43

Ejemplo N.°	Actividad (%)
90	78
91	81
94	71
96	74
97	86
98	71
99	73
101	84
102	71
103	81
105	87
106	98
107	69
108	68
109	88
111	58
112	79
113	86
115	80
116	69
117	90
118	79
119	92
121	71
122	58
123	57
125	53
126	72
127	79

128	98
129	100
130	69
131	58
132	75
134	77
135	59
136	77
137	61
138	71
141	80

Tabla 44

Ejemplo N.°	Actividad (%)
142	70
143	76
144	76
145	84
147	70
148	73
149	77
151	67
152	80
154	75
155	63
156	90
157	89
158	76
159	90
160	78
161	57
162	56
163	74
164	69
171	87
172	74
173	68
174	79
175	53
177	69
179	69
180	70
182	80

183	91
185	36
187	72
191	74
198	87
199	79
201	74
203	85
204	70
205	67
206	84

Tabla 45

Ejemplo N.°	Actividad (%)
207	78
208	79
210	82
211	71
215	67
216	71
218	74
219	83
220	93
221	96
226	79
227	68
228	78
230	59
231	78
232	60
235	84
236	74
237	66
238	87
239	88
244	76
246	73
251	81
253	80
254	81
255	84
256	86
257	84

258	79
259	90
260	91
261	72
264	80
266	84
274	85
282	84
287	73
290	79
292	90

Tabla 46

Ejemplo N.°	Actividad (%)
293	80
294	82
295	64
298	99
299	88
300	93
301	76
303	82
304	87
306	89
313	95
316	89
321	64
323	85
324	63
325	99
329	82
344	74
345	63
347	76
348	64
349	83
350	74
352	76
357	77
361	85
396	82
397	83
400	83

408	85
411	86
412	91
423	80
433	55
447	78
462	69

[0936]

Ejemplo experimental 2

(1) Animales

CLEA Japan, Inc (Japón) suministró ratones machos ICR. Después de llegar al vivario, se dejó aclimatar a los animales durante 1 semana como mínimo. Se alojaron en un ciclo de 12:12 h de luz/oscuridad en un laboratorio con temperatura y humedad controlada y se dejó comida y agua ad libitum.

(2) Administración del fármaco

Un compuesto de ensayo se suspendió en 0,5% de metilcelulosa en agua destilada y se administró por vía oral (p.o.). Metanfetamina (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) se disolvió en solución fisiológica y se administró por vía subcutánea (s.c.). Todos los fármacos se dosificaron en un volumen de 10 mL/kg de peso corporal por ratón.

(3) Inhibición de hiperlocomoción inducida por metanfetamina (MAP)

Los modelos de psicosis en animales ampliamente usados fueron la medida de la extensión de la hiperlocomoción inducida por psicoestimulantes (por ejemplo, anfetamina, cocaína, metanfetamina, MK-801 y tenciclidina) en roedores (Psichopharmacology 1999, vol. 145: 237-250). Se ensayaron 4 compuestos (A, B, C, D)

en cuanto a su capacidad de antagonizar la hiperlocomoción inducida por MAP en ratones. Se habituaron ratones machos ICR en las cámaras de locomoción con sensores infrarrojos (BrainScienceIdea Co., Ltd. Japón) al experimento. Después de la habituación, los animales se trataron con vehículo o los compuestos (10 mg/kg, p.o.) y MAP (2 mg/kg, s.c.) se administró 60 min más tarde. Se midieron las actividades de locomoción y se calcularon los recuentos acumulados (120 min después de la administración de MAP) en cada grupo de tratamiento. Todos los datos se representaron como medios más los errores estándar de los medios (n = 3-9) y se analizaron usando la prueba t de Student con significancia fijada en **P < 0,01 y ***P < 0,001 o la prueba t de Welch con significancia fijada en $P < 0,05, $$P < 0,01 y $$$P < 0,001.

El compuesto A es 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina, el compuesto B es 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina, el compuesto C es 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina y el compuesto D es 2,2-dióxido de 9-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina.

Los gráficos de la Fig. 1 muestran la inhibición de la hiperlocomoción inducida por metanfetamina (MAP) por el compuesto A, B, C y D. Por tratamiento administrado 60 min antes de MAP (2 mg/kg, s.c.), el compuesto A, B, C y D produjo una significativa inhibición de hiperlocomoción inducida por MAP (0-120 min).

[0937]

Ejemplo de formulación 1

(1)	compuesto del Ejemplo 1	50 mg
(2)	lactosa	34 mg
(3)	almidón de maíz	10,6 mg
(4)	almidón de maíz (pasta)	5 mg
(5)	estearato de magnesio	0,4 mg
(6)	carboximetilcelulosa cálcica	20 mg
	total	120 mg

Los puntos (1) a (6) antes mencionados se mezclan de acuerdo con un método convencional y la mezcla se comprime por medio de una máquina tableteadora para dar un comprimido.

[Aplicabilidad industrial]

[0938]

El compuesto de la presente invención tiene una función mejoradora del receptor AMPA y es de utilidad como un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención (ADHD), y similares.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente N.° 2010-179577 presentada en Japón, cuyos contenidos están comprendidos por completo en la totalidad.

[Texto libre de listado de secuencias]

[0939]

SEQ ID NO: 1 es un cebador delantero para cADN GluR1 flip.

SEQ ID NO: 2 es un cebador inverso para cADN GluR1 flip.

SEQ ID NO: 3 es un cebador delantero para cADN de estargazina.

SEQ ID NO: 4 es un cebador inverso para cADN de

estargazina.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Compuesto heterocíclico y su uso

<130> 091746

<160> 4

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 42
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador delantero para cADN flip de GluR1

<400> 1
actgaattcg ccaccatgca gcacattttt gccttcttct gc 42

<210> 2
<211> 32
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador inverso para cADN flip de GluR1

<400> 2
ccgcggccgc ttacaatccc gtggctccca ag 32

<210> 3
<211> 41
<212> ADNA
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador delantero para cADN de estargazina

<400> 3
ggtctcgagg ccaccatggg gctgtttgat cgaggtgttc a 41

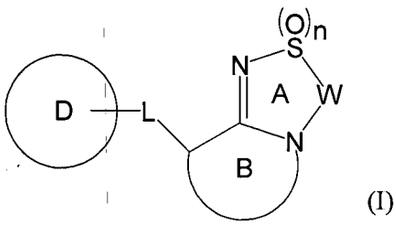
<210> 4
<211> 40
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador inverso para cADN de estargazina

<400> 4
gttggatcct tatacggggg tggtccggcg gttggctgtg 40

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque

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

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

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

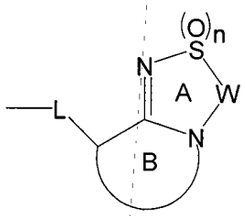
W es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido o alquenileno C_{2-3} opcionalmente sustituido,

L es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8, y

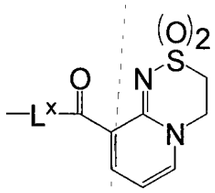
n es 0, 1 ó 2,

siempre que, cuando

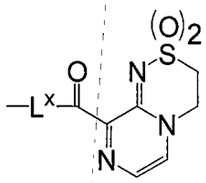
una fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



o



en donde L^x es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 7, uno o ambos anillos A y anillos B tengan sustituyentes, excluyendo los siguientes compuestos;

2,2,2-tricloro-N-(7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]tiadiazol-3-iliden)acetamida,

ácido {4-(acetilamino)-8-[(3-{2-[4-(acetilamino)-2,2-dióxido-7-(sulfonatometil)-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-il]etenil}-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-il)metiliden]-2,2-dióxido-8H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-7-il}metansulfónico,

3-ter-butil-5-[(7-ter-butil-2,2-dióxido-3,4-dihidro-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-il)diazenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo,

2-[(4-{[(2-butoxi-4-octilfenil)sulfonil]amino}-3-etil-7-metil-2,2-dióxido-6H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazin-8-il)diazenil]benzoato de etilo, y

2,2-dióxido de 7-metil-4,8-difenil-6H-

pirazolo[5,1-c][1,2,4]tiadiazina,
o una de sus sales.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo A y el anillo B son cada uno un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido,

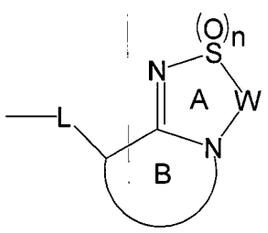
el anillo B tiene, como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, un átomo de nitrógeno y también opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno,

L es un enlace, -O-, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C_{1-6})-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6},
o una de sus sales.

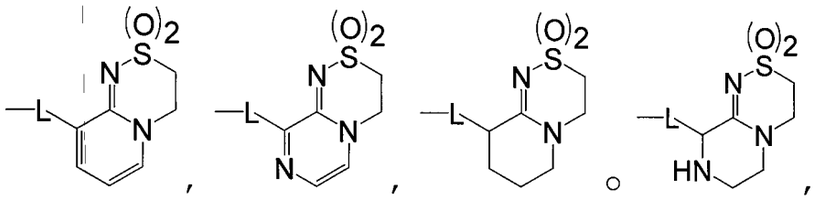
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque W es $-CH_2-CH_2-$ opcionalmente sustituido y

n es 2,
o una de sus sales.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de
un átomo de halógeno;
hidroxi;
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
alcoxi C_{1-6}; y
alquil C_{1-6}-carbonilo,
o una de sus sales.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque L es un enlace o una de sus sales.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el anillo D es un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un anillo hidrocarbonado no aromático de 6-14 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo no aromático monocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo aromático condensado de 8-14 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático condensado de 6-14 miembros opcionalmente sustituido o una de sus sales.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el anillo D es
cicloalcano C_{3-7} opcionalmente sustituido,
areno C_{6-14} opcionalmente sustituido,
dihidronaftaleno opcionalmente sustituido,
tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido,
dihidroindeno opcionalmente sustituido,
tiofeno opcionalmente sustituido,
azetidina opcionalmente sustituida,
piperidina opcionalmente sustituida,
furano opcionalmente sustituido,
piridina opcionalmente sustituida,
pirazol opcionalmente sustituido,
1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido,
dihidrobenzodioxina opcionalmente sustituida,
dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido,
benzodioxol opcionalmente sustituido,
benzofurano opcionalmente sustituido,
indol opcionalmente sustituido,
quinolina opcionalmente sustituida,
bencimidazol opcionalmente sustituido,
benzotiazol opcionalmente sustituido,
indazol opcionalmente sustituido o
dibenzotiofeno opcionalmente sustituido,
o una de sus sales.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14}, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol,

quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) ciano;

(3) hidroxi;

(4) oxo;

(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6} y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;

(7) alquil C_{1-6}-carbonilo;

(8) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6};

(9) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;

(10) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-6};

(11) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y cicloalquilo C_{3-7};

(12) pirrolidina;

(13) dihidrobenzofurano;

(14) morfolina;

(15) oxetano sustituido con un átomo de halógeno;

(16) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de

halógeno;
(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;
(19) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;
(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;
(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(23) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
(24) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
(25) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6};
(26) tetrahidrofuranoiloxi;
(27) tetrahidropiraniloxi; y
(28) dihidrobenzofuraniloxi,
o una de sus sales.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el anillo D es benceno opcionalmente sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de
(1) un átomo de halógeno;
(2) ciano;

(3) hidroxi;

(4) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6} y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;

(5) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;

(6) alquil C_{1-6}-carbonilo;

(7) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6};

(8) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;

(9) fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(10) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y cicloalquilo C_{3-7};

(11) pirrolidina;

(12) dihidrobenzofurano;

(13) morfolina;

(14) oxetano sustituido con un átomo de halógeno;

(15) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(16) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;

(17) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;

(18) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;

(19) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y

tetrahidropirano;

(20) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;

(21) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};

(22) feniloxi opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(23) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(24) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6};

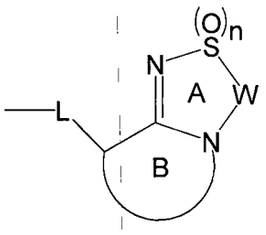
(25) tetrahidrofuranoiloxi;

(26) tetrahidropiraniloxi; y

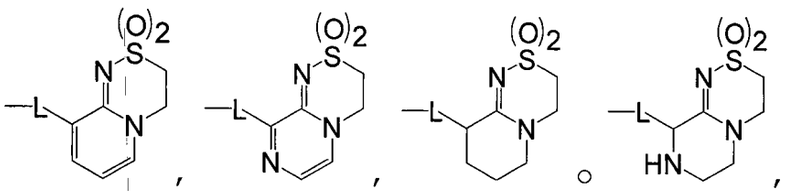
(27) dihidrobenzofuraniloxi,

o una de sus sales.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



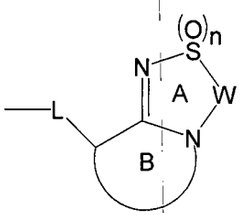
el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de
un átomo de halógeno;
hidroxi;
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
alcoxi C_{1-6}; y
alquil C_{1-6}-carbonilo,

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14}, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, cada uno opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de
(1) un átomo de halógeno;
(2) ciano;
(3) hidroxi;
(4) oxo;
(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;
(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;
(7) carbonilo sustituido;
(8) alquenilo C_{2-6} sustituido;
(9) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido;
(10) aralquilo C_{7-16} opcionalmente sustituido;
(11) pirazol opcionalmente sustituido;
(12) pirrolidina;
(13) dihidrobenzofurano;
(14) morfolina;
(15) oxetano sustituido;
(16) sulfanilo sustituido;

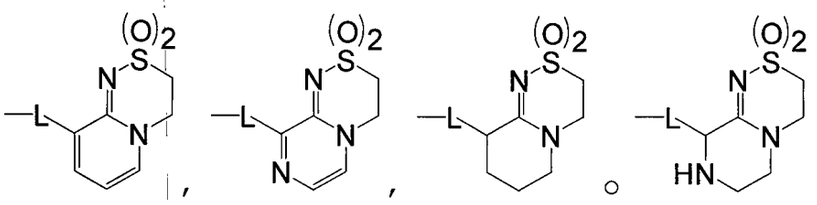
(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido;
(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;
(19) dioxaborolano sustituido;
(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido;
(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi;
(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido;
(23) aril C_{6-14}-oxi opcionalmente sustituido;
(24) aralquil C_{7-16}-oxi opcionalmente sustituido;
(25) piridiloxi opcionalmente sustituido;
(26) sililoxi sustituido;
(27) tetrahidrofuranoiloxi;
(28) tetrahidropiraniloxi; y
(29) dihidrobenzofuraniloxi y

L es un enlace, -O-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C_{1-6})-, -S-, -SO-, -SO_2-, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6},
o una de sus sales.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con

sustituyente seleccionado de
un átomo de halógeno;
hidroxi;
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;
alcoxi C_{1-6}; y
alquil C_{1-6}-carbonilo,

el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, areno C_{6-14}, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno, tiofeno, azetidina, piperidina, furano, piridina, pirazol, 1,2,4-oxadiazol, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzofurano, benzodioxol, benzofurano, indol, quinolina, bencimidazol, benzotiazol, indazol o dibenzotiofeno, opcionalmente sustituido con 1 - 4 sustituyentes seleccionados de
(1) un átomo de halógeno;
(2) ciano;
(3) hidroxi;
(4) oxo;
(5) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6} y 3) alcoxi C_{1-6}-carbonilo;
(6) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;
(7) alquil C_{1-6}-carbonilo;
(8) fenil-carbonilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6};
(9) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;
(10) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno,

alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y alcoxi C_{1-6};

(11) pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y cicloalquilo C_{3-7};

(12) pirrolidina;

(13) dihidrobenzofurano;

(14) morfolina;

(15) oxetano sustituido con un átomo de halógeno;

(16) sulfanilo sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(17) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;

(18) di-alquil C_{1-6}-carbamoílo;

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

(20) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

(21) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, oxo o alquilen C_{2-6}-dioxi;

(22) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};

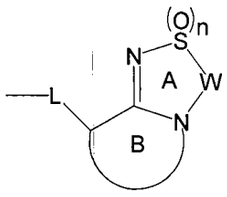
(23) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

(24) piridiloxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

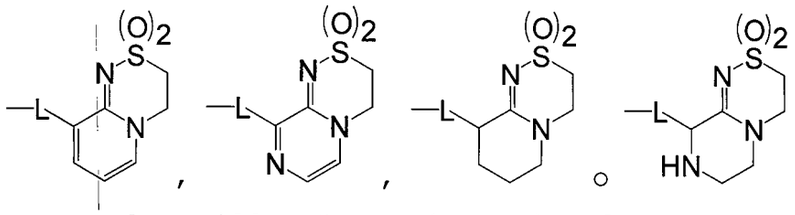
(25) sililoxi sustituido con alquilo C_{1-6};
(26) tetrahidrofuranoiloxi;
(27) tetrahidropiraniloxi; y
(28) dihidrobenzofuraniloxi,

L es un enlace, -O-, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -CO-NH-, -CO-N(alquilo C_{1-6})-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, alquileno C_{1-6}, alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6},
o una de sus sales.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6},

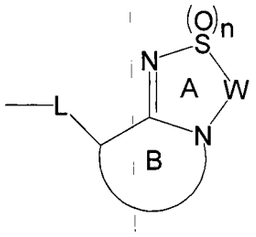
el anillo D es cicloalcano C_{3-7}, benceno, naftaleno, piridina o tiofeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
(1) un átomo de halógeno;
(2) hidroxi;
(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente seleccionado de 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyente

seleccionado de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6};
(4) cicloalquilo C_{3-7};
(5) fenil-carbonilo;
(6) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;
(7) fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};
(8) pirrolidina;
(9) dihidrobenzofurano;
(10) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;
(11) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
(12) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(13) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(14) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6};
(15) piridiloxi sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno;
(16) tetrahidrofuranoiloxi;
(17) tetrahidropiraniloxi; y
(18) dihidrobenzofuraniloxi, y

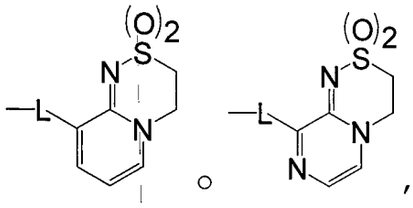
L es un enlace, -O-, $-O-CH_2-$, -CO-NH-, alquileno C_{1-6} o alquinileno C_{2-6},
o una de sus sales.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

2, caracterizado porque la fórmula estructural parcial representada por la fórmula (I):



es



el anillo B está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6},

el anillo D es benceno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno;

(2) hidroxi;

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente seleccionado de 1) un átomo de halógeno y 2) fenilo opcionalmente sustituido con sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno y alquilo C_{1-6};

(4) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6}-carbonilo o fenilo;

(5) fenil-carbonilo;

(6) alquenilo C_{2-6} sustituido con fenilo;

(7) fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6};

(8) pirrolidina;

(9) dihidrobenzofurano;

(10) alquil C_{1-6}-sulfoniloxi sustituido con un átomo de halógeno;

(11) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo sustituido con un átomo de halógeno, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
(12) cicloalquil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(13) cicloalquenil C_{3-7}-oxi opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6};
(14) feniloxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y alcoxi C_{1-6};
(15) piridiloxi sustituido con un átomo de halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno;
(16) tetrahidrofuranoiloxi;
(17) tetrahidropiraniloxi; y
(18) dihidrobenzofuraniloxi, y

L es un enlace,

o una de sus sales.

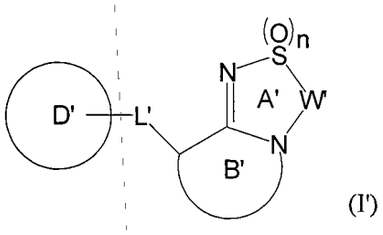
14. 2,2-dióxido de 9-(4-fenoxifenil)-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales.

15. 2,2-dióxido de 9-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales.

16. 2,2-dióxido de 9-[4-(Ciclohexiloxi)fenil]-3,4-dihidropirido[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales.

17. 2,2-dióxido de 9-[4-(Ciclohexiloxi)fenil]-7-metil-3,4-dihidropirazino[2,1-c][1,2,4]tiadiazina o una de sus sales.

18. Un medicamento que contiene un compuesto representado por la fórmula (I'):



(I')

caracterizado porque

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

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

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

W' es alquileno C_{1-3} opcionalmente sustituido o alquenilo C_{2-3} opcionalmente sustituido,

L' es un enlace o un espaciador que tiene la cadena principal con un número atómico de 1 - 8, y

n es 0, 1 ó 2

o una de sus sales.

19. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque es un potenciador del receptor de AMPA.

20. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque es un agente preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención.

21. Un método para la prevención o el tratamiento de depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales a un mamífero.

22. Uso de un compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales para la producción de un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención.

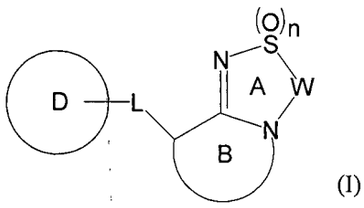
23. Uso de un compuesto representado por la fórmula (I') o una de sus sales para la prevención o el tratamiento de depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención.

Buenos Aires, agosto de 2011

p.p. TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Resumen

Se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):

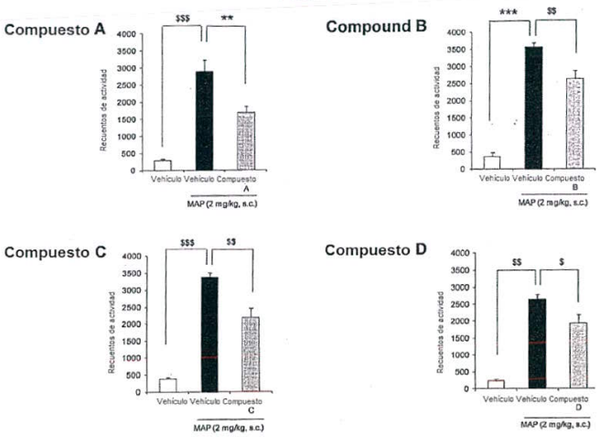


(I)

en donde cada símbolo es como se define en la memoria descriptiva o una de sus sales, que tiene una acción potenciadora del receptor de AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico). El compuesto de la presente invención es de utilidad como un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención (ADHD), y similares.

WPC14656/ID.236172

FIG. 1



603

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Heterocyclic compound and use thereof

<130> 091746

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Forward primer for GluR1 flip cDNA

<400> 1
actgaattcg ccaccatgca gcacattttt gccttcttct gc 42

<210> 2
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Reverse primer for GluR1 flip cDNA

<400> 2
ccgcggccgc ttacaatccc gtggctccca ag 32

<210> 3
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Forward primer for stargazin cDNA

<400> 3
ggtctcgagg ccaccatggg gctgtttgat cgaggtgttc a 41

<210> 4
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Reverse primer for stargazin cDNA

<400> 4
gttggatcct tatacggggg tggtccggcg gttggctgtg 40

605

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
08085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

© CAVELIER ABOGADOS

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

© CAVELIER ABOGADOS

607

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. DEC. 17. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

608

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年第　３３４　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　１６　年　１２　月　１４　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　藤田清臣　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

610

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成16年12月14日付

平成16年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

611

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares)

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

AU SE ABSTIENE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
S FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

614

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES • JAPÓN •

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~6410~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

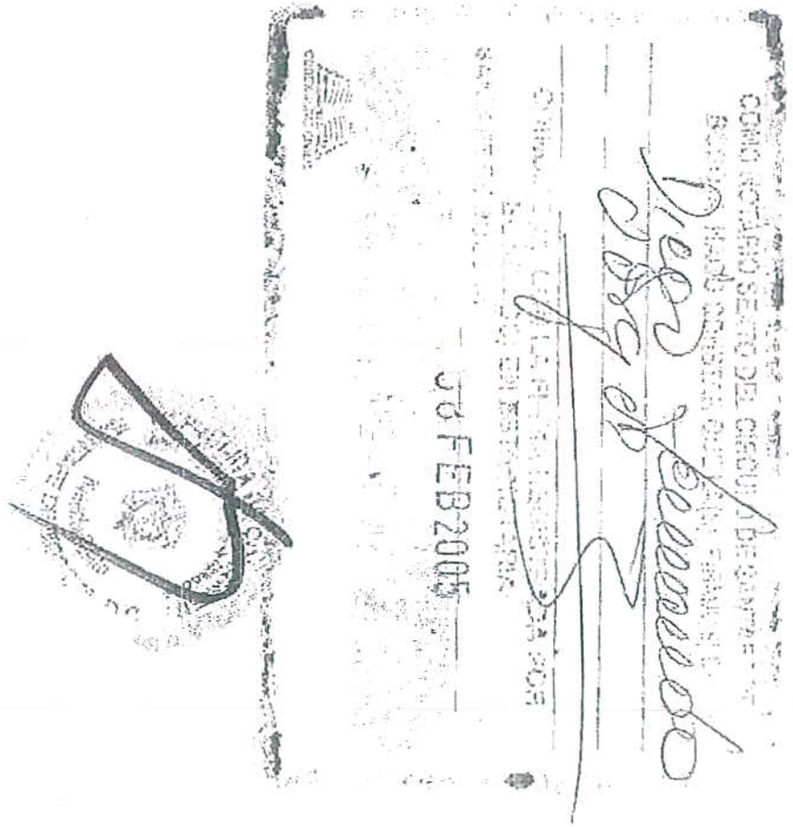
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313391

Diego Vargas
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

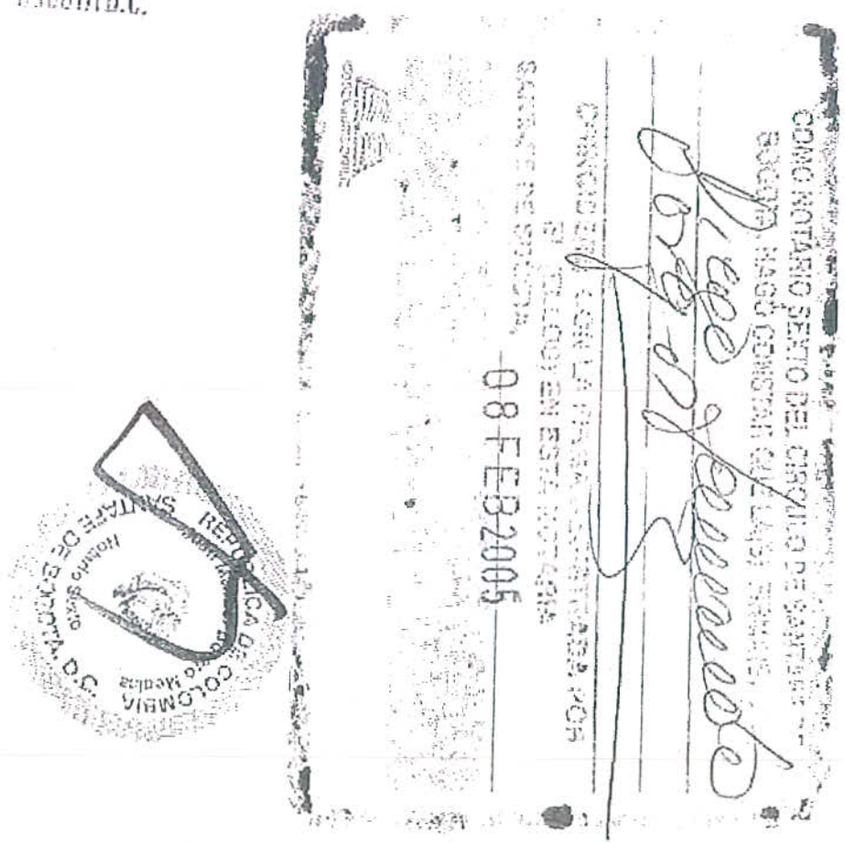
313395

Diego Cuevas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron) Emilio Romero

Williamson Luis Clemencia

Sanz de Santa

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

42801 TP 31921

3545634 TP 23565

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Romero

Williamson Clemencia Sanz de Santander

REPÚBLICA DE COLOMBIA

Amparo Quintero Arturo

NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Masakuni KORI
2. Toshihiro IMAEDA
3. Shinji NAKAMURA
4. Masashi TOYOFUKU
5. Eiji HONDA
6. Yasutomi ASANO
7. Osamu UJIKAWA
8. Michiyo MOCHIZUKI

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

COMPUESTO HETEROCICLICO Y SU USO

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japón

domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,

Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Masakuni KORI
2. Toshihiro IMAEDA
3. Shinji NAKAMURA
4. Masashi TOYOFUKU
5. Eiji HONDA
6. Yasutomi ASANO
7. Osamu UJIKAWA
8. Michiyo MOCHIZUKI

Of

1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-0024 Japan
2.-8. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa, Kanagawa 251-0012 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

state as well, that assign, without reservations or limitations in favor of

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,

Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Osaka, Japan

por/by Masakuni KORI

Firma/Signature Masakuni Kori

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Kanagawa, Japan

por/by Toshihiro IMAEDA

Firma/Signature Toshihiro Imaeda

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Kanagawa, Japan

por/by Shinji NAKAMURA

Firma/Signature Shinji Nakamura

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Kanagawa, Japan

por/by Masashi TOYOFUKU

Firma/Signature Masashi Toyofuku

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Kanagawa, Japan

por/by Eiji HONDA

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Kanagawa, Japan

por/by Yasutomi ASANO

Firma/Signature Yasutomi Asano

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Kanagawa, Japan

por/by Osamu UJIKAWA

Firma/Signature Osamu Ujikawa

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in Kanagawa, Japan

por/by Michiyo MOCHIZUKI

Firma/Signature Michiyo Mochizuki

619

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0022272

Bogotá D.C., Marzo 06 de 2013 - 07:06:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196871905	05/03/2013	19.939.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-046020- -00000-0000
Fecha: 2013-03-07 15:55:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 621

COLO 4656 - 845 - 100 - 4

620

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0022376

Bogotá D.C., Marzo 06 de 2013 - 12:04:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	19195	27/02/2013		320.000.00
RECIBO DE CA	999999999	20096	27/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	22228	06/03/2013		50.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
13	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	390.000.00
				$390.000.00

SON: **TRESCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-046020- -00000-0000
Fecha: 2013-03-07 15:55:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 621

CODO: J4656-841-100-4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

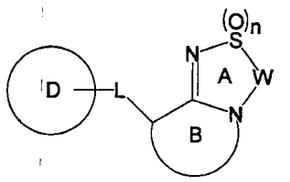
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD FASE NACIONAL PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 513/004**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2010-179577** **2010/08/10** **JP**	(72) Inventor(es) **MASAKUNI KORI Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/03/10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/08/09 No. de solicitud PCT/JP2011/068497	(87) Publicación internacional Fecha: 2012/02/16 N° publicación: ***WO 2012/020848 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTO HETEROCÍCLICO Y SU USO**

Resumen:

Se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde cada símbolo es como se define en la memoria descriptiva o una de sus sales, que tiene una acción potenciadora del receptor de AMPA (ácido α–amino–3–hidroxi–5–metil–4–isoxazolpropiónico). El compuesto de la presente invención es de utilidad como un fármaco preventivo o terapéutico para depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer o trastorno de hiperactividad de déficit de atención (ADHD), y similares.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD	Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1			
2			
3			
4	13-46020		
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

ANEXO CD

ANDRES CH

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ 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 INVENCIÓN 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 fue 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 ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-046020- -00000-0000

Fecha: 2013-03-07 15:55:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 621

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Heterocyclic compound and use thereof

<130> 091746

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Forward primer for GluR1 flip cDNA

<400> 1
actgaattcg ccaccatgca gcacattttt gccttcttct gc 42

<210> 2
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Reverse primer for GluR1 flip cDNA

<400> 2
ccgcggccgc ttacaatccc gtggctccca ag 32

<210> 3
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Forward primer for stargazin cDNA

<400> 3
ggtctcgagg ccaccatggg gctgtttgat cgaggtgttc a 41

<210> 4
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> Reverse primer for stargazin cDNA

<400> 4
gttggatcct tatacggggg tggtccggcg gttggctgtg 40