

PC72107A

2-AMINO-6-METIL-4,4a,5,6-TETRAHIDROPIRANO[3,4-d][1,3]TIAZIN-8a(8H)-IL-1,3-TIAZOL-4-ILAMIDAS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de moléculas pequeñas y sus sales farmacéuticamente aceptables que son inhibidores de la enzima de escisión 1 (BACE1) de la proteína precursora amiloide de sitio β (APP) e inhibidores de BACE2. Esta invención se refiere a la inhibición de la producción de A-beta péptidos que pueden contribuir a la formación de deposiciones neurológicas de proteína amiloide. La presente invención también se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD, Alzheimer's Disease) y de otros trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, así como al tratamiento de diabetes en mamíferos, incluyendo seres humanos. Más en particular, esta invención se refiere a compuestos de tioamidina y sus sales farmacéuticamente aceptables útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como AD y síndrome de Down, relacionados con la producción de péptidos A-beta.

Antecedentes de la invención

La demencia resulta de una amplia variedad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más comunes causantes de la demencia son la enfermedad de Alzheimer (AD), la angiopatía amiloide cerebral (CM; cerebral amyloid angiopathy) y las enfermedades mediadas por priones (Véase, por ejemplo, Haan et al., Clin. Neurol. Neurosurg., 1990, 92(4):305-310; Glenner et al., J. Neurol. Sci., 1989, 94:1-28). La AD es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por un deterioro de la memoria y por una disfunción cognitiva. La AD afecta casi la mitad de las personas de más de 85 años de edad, que es la proporción más rápidamente creciente de la población de los EE.UU. Como tal, se prevé que la cantidad de pacientes de AD en los EE.UU. aumentará de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones en 2050.

Se cree que la acumulación de amiloide- β (A β -péptidos) es una de las causas subyacentes de la Enfermedad de Alzheimer (AD), que es la causa más común de la declinación cognitiva en las personas mayores (Hardy & Allsop, Trends Pharmacol Sci., 1991; 12(10):383-8; Selkoe, Behav. Brain Res., 2008; 192(1):106-13). La A β , la principal proteína constitutiva de las placas amiloides, deriva del clivaje secuencial de la proteína de membrana integral de tipo I, la proteína precursora de amiloide (APP; amyloid precursor protein) en dos proteasas, β - y γ -secretasa. El clivaje proteolítico de

APP por las enzimas de clivaje de APP (BACE1 y BACE2) genera un ectodominio N terminal de APP (sAPP β) y el fragmento C terminal C99. El subsiguiente clivaje del fragmento C99 ligado por membrana por la γ -secretasa libera las diversas especies de péptido A β , de las que A β 40 y A β 42 son las formas más predominantes (Vassar et al, J. Neurosci., 2009; 29(41):12787-94; Marks & Berg, Neurochem. Res., 2010; 35:181-210). Por ello, limitar la generación de A β directamente mediante la inhibición de BACE1 es uno de los enfoques más atractivos para el tratamiento del AD, ya que los inhibidores de BACE1 podrían inhibir de manera efectiva la formación de todos los A β péptidos predominantes.

Además, se ha determinado que los ratones knock-out de BACE1 tenían una liberación marcadamente reforzada de residuos axonales y de mielina, una regeneración axonal acelerada, y una reinervación más temprana de las uniones neuromusculares en comparación con los ratones de controles compañeros de camada. Estos datos sugieren la inhibición de BACE1 como un enfoque terapéutico para acelerar la regeneración y recuperación después del daño en los nervios periféricos. (Véase Farah et al., J. Neurosci., 2011, 31(15): 5744-5754).

La resistencia a la insulina y una homeostasis deteriorada de la glucosa son indicadores importantes de la diabetes de Tipo 2 y son factores tempranos de AD. En particular, hay un mayor riesgo de AD esporádico en pacientes con diabetes de tipo 2 y los pacientes de AD son más propensos a diabetes de tipo 2 (Butler, Diabetes, 53:474-481, 2004.). Recientemente se ha propuesto que el AD debería ser considerado como diabetes de tipo 3 (de la Monte, J. Diabetes Sci. Technol., 2008; 2(6):1101-1113). Es de especial interés que el AD y la diabetes de tipo 2 comparten mecanismos patógenos en común y eventualmente tratamientos (Park SA., J. Clin. Neurol., 2011;7:10-18; Raffa, Br. J. Clin. Pharmacol 2011/ 71:3 / 365-376). Los elevados niveles plasmáticos de A β , el producto de las actividades de BACE, fueron recientemente asociados con hiperglicemia y obesidad en los seres humanos (Véase Meakin et al., Biochem J., 2012, 441(1):285-96.; Martins, Journal of enfermedad de Alzheimer, 8 (2005) 269-282). Además, una producción incrementada de A β incita a la iniciación de la falta de tolerancia a la glucosa y a una resistencia contra la insulina en los ratones (Cózar-Castellano, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 302:E1373-E1380, 2012.; Delibegovic, Diabetologia (2011) 54:2143-2151). Finalmente, también se sugiere que el A β circulante podría participar en el desarrollo de la aterosclerosis tanto en humanos como en ratones (De Meyer, Atherosclerosis 216 (2011) 54-58; Catapano, Atherosclerosis 210 (2010) 78-87; Roher, Biochimica et Biophysica Acta

1812 (2011) 1508-1514).

Por ello se cree que los niveles de BACE1 podrían desempeñar un rol crítico en la homeostasis de glucosa y lípidos en condiciones de exceso crónico de nutrientes. Específicamente, los inhibidores de BACE1 pueden ser potencialmente útiles para incrementar la sensibilidad a la insulina en los músculos esqueléticos e hígado como se ilustra por el hecho de que la reducción en BACE1 disminuye el peso corporal, protege contra la obesidad inducida por dieta y refuerza la sensibilidad a la insulina en los ratones (Véase Meakin et al., *Biochem. J.* 2012, 441(1):285-96). También es de interés la identificación de LRP1 como un sustrato de BACE1 y como enlace potencial hacia la aterosclerosis (Strickland, *Physiol. Rev.*, 88: 887-918, 2008; Hyman, *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, No. 18, 17777-17785, 2005).

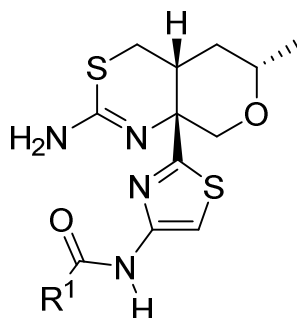
De manera similar se propone la inhibición de BACE2 como un tratamiento para la diabetes de tipo 2 con el potencial de conservar y restaurar la masa de las células beta y estimular la secreción de insulina en pacientes prediabéticos y diabéticos (WO 2011/020806). BACE2 es una proteasa enriquecida de células beta que regula la función y masa de las células beta pancreáticas y que es un homólogo cercano del BACE1. La inhibición farmacológica de BACE2 incrementa la masa y la función de las células beta, lo que conduce a la estabilización de Tmem27. (Véase Esterhazy et al., *Cell Metabolism* 2011, 14(3): 365-377). Se ha sugerido que los inhibidores de BACE2 son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la inhibición de BACE2 (por ejemplo, diabetes de tipo 2, con el potencial de preservar y restaurar la masa de las células beta y de estimular la secreción de insulina en pacientes prediabéticos y diabéticos) (WO 2011/020806).

Los compuestos de aminodihidrotiazina o tioamidina se describen en los documentos US2009/0082560, WO 2009/091016 y WO 2010/038686 como inhibidores útiles de la enzima β -secretasa. En la solicitud PCT copendiente, PCT/IB2012/054198, presentada por Pfizer Inc el 17 de agosto de 2012, también se describen compuestos de aminodihidrotiazina que son inhibidores útiles de la enzima β -secretasa. La presente invención está orientada a novedosos compuestos tioamidina y a su utilización en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, lo que incluye AD, así como también para el tratamiento de enfermedades metabólicas y condiciones tales como diabetes y obesidad.

Síntesis de la invención

Una primera forma de realización de un primer aspecto de la presente

invención es un compuesto de la fórmula I



I

en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R²;

cicloalquilo C₃₋₉ opcionalmente sustituido con uno a tres R²; y

un heteroarilo de 5 a 10 miembros, que tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O o S, en donde al menos uno de los heteroátomos es N y en donde dicho N está opcionalmente sustituido con R³; y en donde dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido en el carbono con uno a tres R²;

R² en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquénil C₃₋₆-oxi, alquinilo C₃₋₆, alquinil C₃₋₆-oxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquénil C₃₋₆-oxi, alquinilo C₃₋₆, alquinil C₃₋₆-oxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o dos grupos R² tomados juntos pueden ser un alqueno C₃₋₅;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆,

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o R³ y R² tomados juntos pueden ser un alquileo C₃₋₅; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Otra forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende compuestos de la fórmula I o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden usar para inhibir la producción de la proteína amiloide-β y para inhibir la enzima de escisión de la proteína precursora amiloide de sitio beta 1 (BACE1); para tratar una enfermedad neurodegenerativa y, en particular, enfermedad de Alzheimer; para inhibir la actividad de BACE1 y/o BACE2 para el tratamiento terapéutico y/o preventivo de enfermedades y trastornos caracterizados por niveles elevados de β-amiloide, incluyendo diabetes o diabetes de tipo 2; para incrementar la sensibilidad insulínica en el músculo esquelético y el hígado en un mamífero, incluyendo seres humanos; y para tratar y/o prevenir obesidad.

La presente invención también se refiere a métodos de tratamiento que emplean los compuestos de la fórmula I tales como:

(1) Métodos para inhibir la actividad de la enzima BACE, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tioamidina de cualquiera de las formas de realización de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de un vehículo farmacéuticamente aceptable, a un mamífero o a un paciente que lo necesite.

(2) Métodos para tratar condiciones o enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurológicos en los que interviene la enzima β-secretasa (tal como migraña, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión cerebral, accidente cerebrovascular, enfermedades cerebrovasculares (lo que incluye arteriosclerosis cerebral, angiopatía cerebral amiloide, hemorragia cerebral hereditaria, e hipoxia isquémica del cerebro); trastornos cognitivos (lo que incluye amnesia, demencia senil, demencia asociada a VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia del cuerpo de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, disquinesia tardía, mioclonos, distonía, delirio, enfermedad de Pick,

enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad de VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasmos musculares o debilidad, lo que incluye temblores, y deterioro cognitivo moderado ("MCI"); deficiencia mental (lo que incluye espasmos, síndrome de Down y síndrome de X frágil; trastornos del sueño (lo que incluye hipersomnia, trastorno de sueño de ritmo circadiano, insomnio, parasomnio, y privación del sueño) y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (lo que incluye trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés pos-traumático, agorafobia, y trastorno obsesivo compulsivo), trastorno facticio (lo que incluye manía alucinatoria aguda); trastorno de control de los impulsos (lo que incluye el juego compulsivo y el trastorno explosivo intermitente), trastornos del estado de ánimo (lo que incluye trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, síndrome premenstrual (PMS), enfermedad disfórico premenstrual (PDD), y depresión postparto), enfermedad sicomotora, trastornos psicóticos (lo que incluye esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, y enfermedad delusional); drogadicción (lo que incluye adicción a los narcóticos, alcoholismo, adicción a las anfetaminas, adicción a la cocaína, adicción a la nicotina, y síndrome de privación de drogas); trastornos de la alimentación (lo que incluye anorexia, bulimia, enfermedad de alimentación por borrachera, hiperfagia, obesidad, trastorno de alimentación compulsiva y patofagia); trastornos de disfunción sexual, incontinencia urinaria, trastornos de daño neuronal (lo que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, acúfeno, deterioro y pérdida de la audición, edema de cerebro), tratamiento de lesiones nerviosas (lo que incluye acelerar la regeneración y recuperación después de daño de los nervios periféricos) y trastornos psiquiátricos pediátricos (lo que incluye trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit/hiperactividad de la atención, trastorno de la conducta, y autismo) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula I también pueden ser útiles para mejorar la memoria (tanto a corto plazo como a largo plazo) y la capacidad de aprendizaje. La revisión del texto de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) provee una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en la presente. El experto en el arte

reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en la presente, lo que incluye aquellos descritos como DMS-IV-TR, y comprenderá que dicha terminología y sistemas de clasificación evolucionan junto con el progreso científico médico;

(3) Métodos para tratar un trastorno neurológico (tal como migraña, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Niemann-Pick de tipo C; lesión cerebral, accidente cerebro vascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cognitiva; trastorno del sueño) o un trastorno psiquiátrico (tal como ansiedad, trastorno facticio, trastorno del control de los impulsos, enfermedad del estado de ánimo, trastorno sicomotor; trastorno sicótico; drogadicción; enfermedad de la alimentación, y trastorno psiquiátrico pediátrico) en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(4) Métodos para el tratamiento (por ejemplo, para retardar la progresión o presentación) de diabetes o de trastornos relacionados con diabetes, inclusive diabetes de Tipo 1 y de Tipo 2, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, y complicaciones diabéticas tales como aterosclerosis, enfermedad de las coronarias, apoplejía, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y retinopatía;

(5) Métodos para el tratamiento de morbosidades que acompañan a la obesidad, tales como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, condiciones o trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo 2), enfermedad de las coronarias e insuficiencia cardíaca. Para una información más detallada sobre el síndrome metabólico, véase, por ejemplo, Zimmet, P.Z. et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Ethnologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?", *Medscape Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); y Alberti, K.G. et al., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition", *Lancet*, 366, 1059-62 (2005); y

(6) Métodos para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease) y de la resistencia hepática a la insulina;

La presente invención también se refiere a terapias de combinación, en las que los compuestos de la presente invención también pueden ser utilizados en conjunción

con agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos descritos en la presente. Por ello también se proveen métodos para el tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos;

Todas las patentes, solicitudes de patente y referencias mencionadas en la presente se incorporan en la presente en su totalidad a título de referencia.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas que describen la invención. Se da por entendido que tanto lo que precede como la siguiente descripción detallada se dan a título de ejemplo solamente y no restringen la invención reivindicada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención podrá entenderse con mayor claridad haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de formas de realización dadas a título de ejemplo de la invención y a los ejemplos incluidos en la misma. Debe entenderse que esta invención no se limita a métodos de síntesis específicos, que por supuesto pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente tiene solamente por finalidad describir formas de realización particulares y no tiene por ser objeto ser limitante.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a la cantidad de términos que deberán ser definidos por tener los siguientes significados:

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “trastornos de la alimentación” se refiere a enfermedades en las que el paciente sufre trastornos en su comportamiento alimenticio y pensamientos y emociones relacionados. Los ejemplos representativos de trastornos alimenticios relacionados con la obesidad incluyen comer en exceso, bulimia, trastornos de alimentación por borrachera, dieta compulsiva, trastorno alimenticio relacionado con sueño nocturno, pica, síndrome de Prader-Willy, y síndrome de alimentación nocturna.

El término “paciente” se refiere a animales de sangre caliente tales como por ejemplo cobayos, ratones, ratas, gerbos, gatos, perros, ganado, caprinos, ovinos, monos, chimpancés y seres humanos.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que la sustancia o composición ha de ser compatible desde el punto de vista químico y/o toxicológico, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero

tratado con la misma.

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que: (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno específicos; (ii) atenúa, ocasiona una mejoría o eliminación en uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno en particular; o: (iii) impide o retarda la presentación de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno en particular descritos en la presente.

El término “tratar” tal como se lo utiliza en la presente y a menos que se indique otra cosa, significa revertir, ocasionar una mejoría, inhibir la progresión o retardar la progresión o presentación, o impedir el trastorno o condición al que se aplica dicho término, o de uno o más síntomas de dicho trastorno o condición. Tal como se lo utiliza en la presente, el término “tratamiento”, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de “tratar” anteriormente definido. El término “tratamiento” también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto. Para evitar dudas, en la presente una referencia a “tratamiento” incluye una referencia a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, y a la administración de un medicamento destinado a ser utilizado en tal tratamiento.

El término “alquilo” se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido de un hidrocarburo por eliminación de un hidrógeno); en una forma de realización, que contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo, y similares.

La expresión “alcoxi” se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificado unido a un radical de oxígeno (es decir, un sustituyente obtenido de un alcohol hidrocarbonado por eliminación de hidrógeno de OH); en una forma de realización, que contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de tales sustituyentes incluyen metoxi, etoxi, propoxi (incluyendo *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (incluyendo *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi), pentoxi, hexoxi, y similares.

La expresión “alquenilo” se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificado (es decir, un sustituyente obtenido de un hidrocarburo por eliminación de un hidrógeno) que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono; en una forma de realización, que contiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de tales sustituyentes incluyen alilo, propenilo, butenilo,

isobutenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, y similares. La expresión “alquenilo” se refiere a un grupo alqueno unido a un radical de oxígeno.

La expresión “alquino” se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificado (es decir, un sustituyente obtenido de un hidrocarburo por eliminación de un hidrógeno) que contiene al menos un enlace triple de carbono-carbono; en una forma de realización, que contiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de tales sustituyentes incluyen propino, butino, isobutino, pentino, hexino, y similares. La expresión “alquino” se refiere a un grupo alquino unido a un radical de oxígeno.

La expresión “alqueno” se refiere a un grupo alcano (es decir, un sustituyente obtenido de un hidrocarburo por eliminación de dos hidrógenos); en una forma de realización, que contiene de tres a cinco carbonos. Los ejemplos no limitativos de tales grupos incluyen propeno, buteno y penteno.

En ciertas instancias, la cantidad de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (es decir, alquilo, cicloalquilo, etc.) se indica con el prefijo “C_x-C_y” o “C_{x-y}”, en donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. De esta manera, por ejemplo, “alquilo C₁-C₆” o “alquilo C₁₋₆” se refiere a un sustituyente de alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para mayor ilustración, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a grupo cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos del anillo de carbono.

La expresión “cicloalquilo” se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido por eliminación de un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada, por ejemplo, una que tiene tres a seis átomos de carbono o que tiene tres a nueve átomos de carbono. La expresión “cicloalquilo” incluye carbociclos mono-, bi- y tricíclicos saturados, así como carbociclos de anillos en puente y fusionados y también sistemas de anillos carbocíclicos espirofusionados. La expresión “cicloalquilo C₃₋₉” significa un radical de un sistema de anillos de tres a nueve miembros que incluye los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, biciclopentilo, biciclohexilo, bicicloheptilo, biciclooctilo, biciclonoilo, espiropentilo, espirohexilo, espiroheptilo, espirooctilo y espiroonoilo. La expresión “cicloalquilo C₃₋₆” implica un radical de un sistema de anillos de tres a seis miembros que incluye los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclopentilo, biciclohexilo, espiropentilo y espirohexilo. La expresión “cicloalcoxi C₃₋₆” se refiere a un grupo cicloalquilo de tres a seis miembros unido a un radical de oxígeno. Los ejemplos incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi y ciclohexoxi.

En algunas instancias, la cantidad de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica con el prefijo “de x a y miembros”, en donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. De esta manera, por ejemplo, “heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros” se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 4 a 6 átomos, incluyendo uno a tres heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo. Del mismo modo, la frase “heteroarilo de 5 a 6 miembros” se refiere a un heteroarilo que contiene de 5 a 6 átomos y “heteroarilo de 5 a 10 miembros” se refiere a un heteroarilo que contiene de 5 a 10 átomos, donde cada uno incluye uno o varios heteroátomos, en el resto cíclico del heteroarilo. Por otra parte, las frases “heteroarilo de 5 miembros” y “heteroarilo de 6 miembros” se refiere a un sistema de anillos heteroaromáticos de 5 miembros y un sistema de anillos heteroaromáticos de seis miembros, respectivamente. Los heteroátomos presentes en estos sistemas de anillos se seleccionan de N, O y S.

La expresión “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a -OH. Cuando se usan en combinación con otros términos, el prefijo “hidroxi” indica que el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con uno o varios sustituyentes hidroxi. Los compuestos que llevan un carbono al que están unidos uno o varios sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

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

La expresión “heterocicloalquilo” se refiere a un sustituyente obtenido por eliminación de un hidrógeno de una estructura de anillos saturados o parcialmente saturados que contiene un total de la cantidad de átomos especificada, tales como átomos de 4 a 6 anillos, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando seleccionados los demás átomos del anillo, de modo independiente, del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. En un grupo que tiene un sustituyente de heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente de heterocicloalquilo que está ligado al grupo puede ser un heteroátomo de nitrógeno o puede ser un átomo de carbono del anillo. De modo similar, si el sustituyente de heterocicloalquilo está sustituido, a su vez, con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente se puede ligar con un heteroátomo de nitrógeno o se puede ligar con un átomo de carbono del anillo.

La expresión “heteroarilo” se refiere a una estructura de anillo aromático que

contiene la cantidad específica de los átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), donde los demás átomos del anillo están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de sustituyentes de heteroarilo incluyen sustituyentes de heteroarilo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; y sustituyentes de heteroarilo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo. El grupo heteroarilo también puede ser un grupo heteroaromático bicíclico tales como indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, y similares. En un grupo que tiene un sustituyente de heteroarilo, donde el átomo del anillo del sustituyente de heteroarilo que está unido con el grupo puede ser uno de los heteroátomos o puede ser un átomo de carbono del anillo. De modo similar, si el sustituyente de heteroarilo está sustituido, a su vez, con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido con uno de los heteroátomos o puede estar unido con un átomo de carbono del anillo. El término “heteroarilo” también incluye piridil *N*-óxidos y grupos que contienen un anillo piridin *N*-óxido. Además, el grupo heteroarilo también puede contener un grupo oxo tales como los presentes en un grupo piridona. Otros ejemplos incluyen furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridin-2(1*H*)-onilo, piridazin-2(1*H*)-onilo, pirimidin-2(1*H*)-onilo, pirazin-2(1*H*)-onilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo y pirazolo[1,5-*a*]piridinilo. El heteroarilo también puede estar sustituido como se define en la presente.

Los ejemplos de heteroarilos y heterocicloalquilos de anillo simple incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiaoxadiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo), piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo, piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo, as-triazinilo y v-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 2*H*-1,2-oxazinilo, 6*H*-1,3-oxazinilo o 2*H*-

1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo o p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 2*H*-1,2,4-oxadiazinilo o 2*H*-1,2,5-oxadiazinilo), morfolinilo.

La expresión “heteroarilo” también puede incluir, cuando se especifica, sistemas de anillos con dos anillos en los que tales anillos pueden estar fusionados y en donde un anillo es aromático y el otro anillo no es parte completa del sistema aromático conjugado (es decir, el anillo heteroaromático se puede fusionar en un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo). Los ejemplos no limitativos de tales sistemas de anillos incluyen 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridinilo, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazolilo, 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazolilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazolilo. Se ha de entender que, si un resto carbocíclico o heterocíclico se puede ligar o unir de otro modo con un sustrato designado a través de diferentes átomos del anillo sin denotar un punto específico de unión, entonces se pretenden todos los posibles puntos, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, la expresión “piridilo” significa 2-, 3- o 4-piridilo, la expresión “tienilo” significa 2- o 3-tienilo, etc.

Si se describen sustituyentes que “independientemente” tienen más de una variable, cada caso de un sustituyente se selecciona independientemente del otro de entre una lista de variables disponibles. Por ello, cada sustituyente puede ser idéntico a o diferente de, otro(s) sustituyente(s).

Si se describen sustituyentes como “seleccionados de modo independiente” de un grupo, cada instancia de un sustituyente se selecciona de modo independiente entre sí. Por ello, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente de otro(s) sustituyente(s).

Tal como se lo utiliza en la presente, en lo que sigue la expresión “fórmula I” puede significar una referencia a “uno o más compuestos de la invención”, “la presente invención”, y “compuesto de la fórmula I”. Dichas expresiones incluyen por definición todas las formas del compuesto de la fórmula I, inclusive sus hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, y metabolitos. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Si el solvente o agua está ajustadamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida

independiente de la humedad. Sin embargo, si el solvente o agua está débilmente unido, como en el caso de los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la ausencia de estequiometría será la norma.

Los compuestos de la invención también pueden existir como clatratos u otros complejos. Dentro de los alcances de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en donde el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se hallan incluidos complejos de los compuestos de la invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, los que pueden estar presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. Pharm. Sci., 64(8), 1269-1288 por Halebian (agosto 1975).

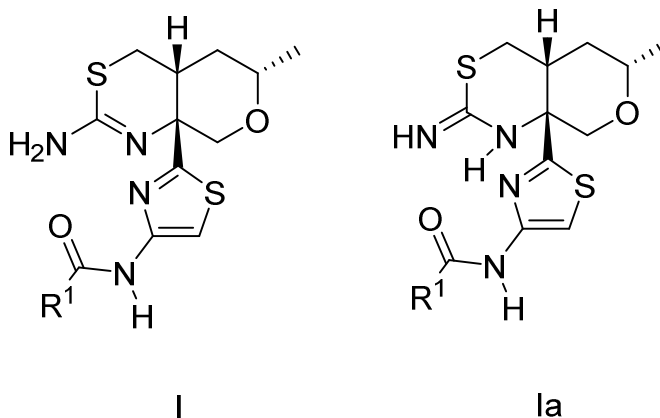
Los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de la invención pueden ilustrarse en la presente mediante una línea llena (——), una cuña llena (▲), o una cuña de rayas (▨). La utilización de una línea llena para ilustrar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que la totalidad de los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en dicho átomo de carbono están incluidos. La utilización de sea una cuña llena o de rayas para ilustrar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que solamente se considera incluido el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En dichos compuestos, la utilización de una línea llena para ilustrar enlaces a átomos de carbono asimétricos, tiene por objeto indicar que se considera incluida la totalidad de los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, y a menos que se indique otra cosa, se prevé que los compuestos de la fórmula I pueden existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y sus mezclas. La utilización de una línea llena para ilustrar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la fórmula I y la utilización de una cuña llena o de rayas para ilustrar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto tienen por objeto indicar que se halla presente una mezcla de diastereómeros.

Los estereoisómeros de la fórmula I incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, y tautómeros de los compuestos

de la invención, inclusive compuestos que presenten más de un tipo de isomería, y sus mezclas (tales como racematos y pares diastereoméricos). También se consideran incluidas sales por adición de ácido o por adición de base en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuando algún racemato se cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) al que se hace referencia en lo que precede y en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares cada uno de los cuales comprende un único enantiómero.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentar el fenómeno de tautomería; tales tautómeros también se consideran compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I pueden existir en diversas formas tautoméricas, inclusive la forma de 2-amino-dihidrotiazina, **I**, y la forma de 2-imino-tetrahidrotiazina, **Ia**. La totalidad de dichas formas tautoméricas, y sus mezclas, se hallan incluidas dentro de los alcances de los compuestos de la fórmula I. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautómero en solución. En forma sólida, usualmente predomina uno de los tautómeros. Si bien es posible que solamente se describa un solo tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de la fórmula I y de sus sales. Los ejemplos de tautómeros se describen por intermedio de los compuestos de la fórmula I y **Ia** y, de forma colectiva y genérica, y llevan la denominación de compuestos de la fórmula I.



Los compuestos de esta invención pueden utilizarse en la forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. En función del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas

de la sal, tales como una mayor estabilidad farmacéutica bajo diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, también puede utilizarse una sal del compuesto como un adyuvante en la aislación, purificación, y/o resolución del compuesto.

Cuando haya de administrarse una sal a un paciente (a diferencia de por ejemplo su utilización en un contexto *in vitro*), es preferible que la sal sea farmacéuticamente aceptable. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal que ha sido preparada mediante la combinación de un compuesto de la fórmula I con un ácido cuyo catión, o con una base cuyo catión, sean considerados generalmente adecuados para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los métodos de la presente invención debido a su mayor solubilidad en el agua en comparación con la solubilidad en el agua del compuesto genitor. Para su utilización en la medicina, las sales de esta invención son “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Las sales abarcadas dentro de la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención, que por lo general se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico.

Las sales obtenidas por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de la presente invención, cuando sean posibles, incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorbórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y sulfúrico y derivados de ácidos orgánicos tales como ácido acético, bencensulfónico, benzoico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometansulfónico, succínico, toluensulfónico, tartárico, y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen en términos generales por ejemplo la siguiente clase de ácidos orgánicos: alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, pantotenato, toluensulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato,

ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, y undecanoato.

Por otra parte, si los compuestos de la invención llevan una parte ácida, sus sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos más livianos, es decir, sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio, y sales formados con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternarias. En otra forma de realización, las sales de base se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, lo que incluye sales de aluminio, arginina, benztatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de sales de amina secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Los grupos básicos que contiene nitrógeno pueden ser cuaternizados mediante agentes tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, metil, etil, propil, y butil cloruros, bromuros e ioduros), dialquil sulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil, y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, decil, lauril, miristil, y estearil cloruros, bromuros e ioduros), arilalquil haluros (por ejemplo, bencil y fenetil bromuros), y otros.

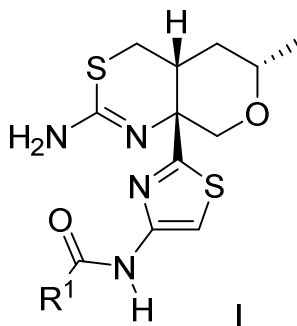
En una forma de realización, también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Dentro de los alcances de la presente invención también se incluyen los denominados “profármacos” del compuesto de la invención. Por lo tanto, determinados derivados del compuesto de la invención que de por sí tienen poca o ninguna actividad farmacológica pueden, cuando se los administra en o sobre el cuerpo, convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, por ejemplo mediante clivaje hidrolítico. Tales derivados reciben la denominación de “profármacos”. Puede encontrarse mayor información acerca del uso de profármacos en “Pro -drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. Stella) y “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse por ejemplo reemplazando funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de cualquiera de la fórmula I con determinadas propiedades conocidas de las personas expertas como “propartes” como se escribe por ejemplo en

“Design of Prodrugs” por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

La presente invención también incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la fórmula I, pero por el hecho de que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cromo, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuestos o de dicho profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/o otros isótopos de otros átomos se hallan incluidos dentro de los alcances de esta invención. Determinados compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C son útiles en los ensayos de fármacos y/o en los ensayos de distribución de tejidos sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, isótopos ^{14}C , son particularmente preferidos por la facilidad de su preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por otros isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proveer determinadas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos en materia de dosificación y, por lo tanto, en algunas circunstancias puede ser preferidas. En términos generales, los compuestos isotópicamente etiquetados de la fórmula I de esta invención y de sus profármacos pueden prepararse mediante los procedimientos revelados en los esquemas y preparaciones que se describen más adelante, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente etiquetado disponible por un reactivo no etiquetado isotópicamente.

Una segunda forma de realización de un primer aspecto de la presente invención es un compuesto de la fórmula I:



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R²;

cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres R²; y

un heteroarilo de 5 a 10 miembros, que tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O o S, en donde al menos uno de los heteroátomos es N y en donde dicho N está opcionalmente sustituido con R³; y en donde dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido en el carbono con uno a tres R²;

R² en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquenil C₃₋₆-oxi, alquinilo C₃₋₆, alquinil C₃₋₆-oxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquenil C₃₋₆-oxi, alquinilo C₃₋₆, alquinil C₃₋₆-oxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o dos grupos R² tomados juntos pueden ser un alquilenos C₃₋₅;

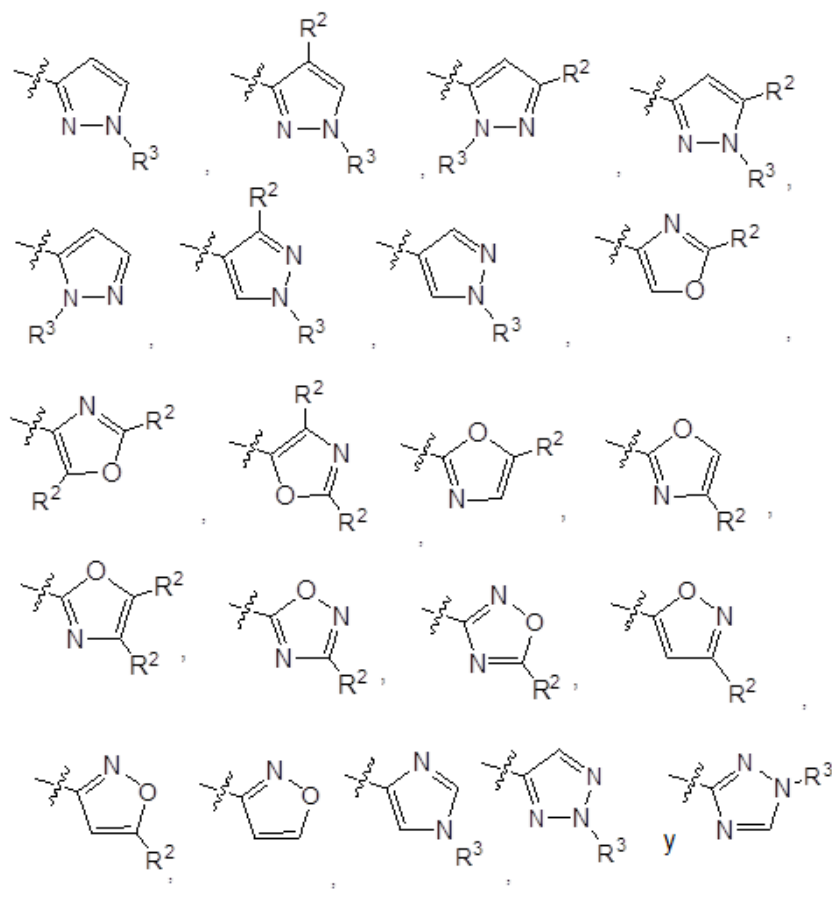
R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o R³ y R² tomados juntos pueden ser un alquilenos C₃₋₅;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una tercera forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, en donde R¹ es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo,

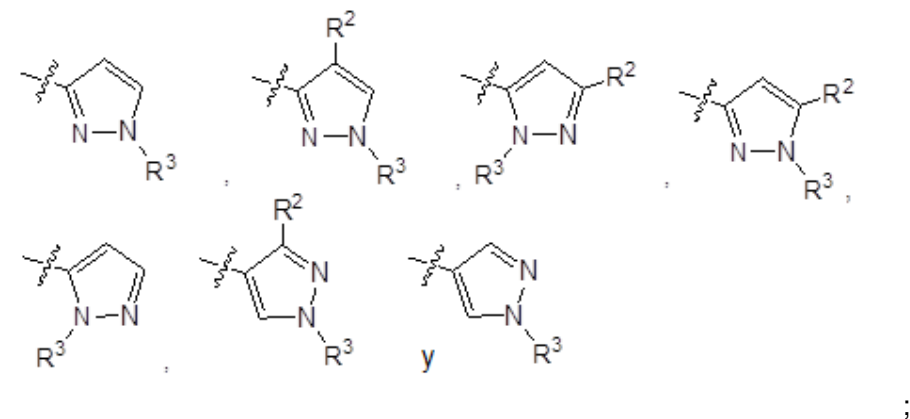
imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo; cada uno opcionalmente sustituido en el carbono con uno a dos R^2 ; y en donde dicho pirazolilo, imidazolilo y triazolilo están sustituidos en N con R^3 ; R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} y alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro; y R^3 es alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} , en donde dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una cuarta forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la tercera forma de realización del primer aspecto, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en

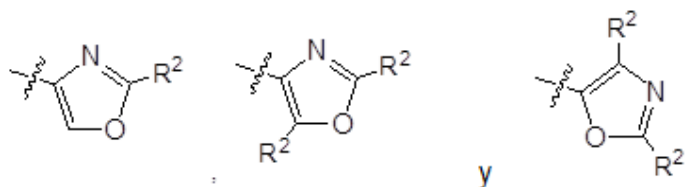


R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en cloro, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo y metoximetilo; y R^3 es metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, ciclopropilo o ciclobutilo; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una sexta forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la cuarta forma de realización del primer aspecto, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



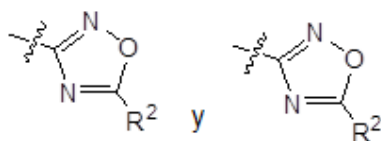
Una séptima forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la cuarta forma de realización del primer aspecto, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

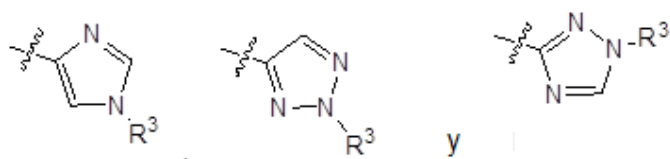
Una octava forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la cuarta forma de realización del primer aspecto, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una novena forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la cuarta forma de realización del primer aspecto, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



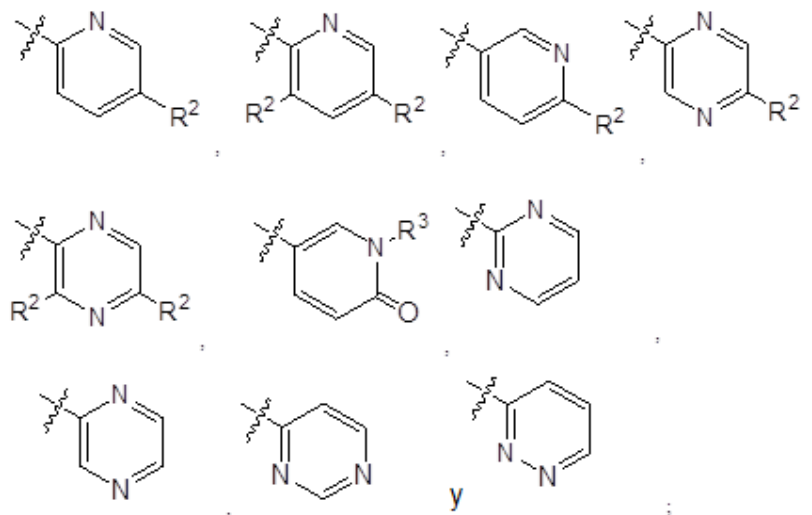
;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una décima forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, en donde R^1 es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridonilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido en el carbono con uno a dos R^2 ; y en donde dicho piridonilo está sustituido en N con R^3 ; R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinil C_{3-6} -oxi, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinil C_{3-6} -oxi, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y

heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoro o hidroxilo; y R³ es alquilo C₁₋₃; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

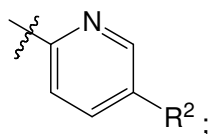
Una decimoprimera forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la décima forma de realización del primer aspecto, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



R² en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi, metoxidifluoroetilo, difluoropropoxi, butinilo y ciclopropilo; y R³ es metilo; o uno de sus tautómeros o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimosegunda forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la decimoprimera forma de realización del primer aspecto, en donde

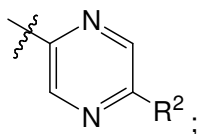
R¹ es



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimotercera forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la decimoprimera forma de realización del primer aspecto, en donde

R¹ es



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimocuarta forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos R² o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno a dos R²; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimoquinta forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cianopiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoropiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxipirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(fluorometil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoro-3-metilpiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-

il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-metoxipiridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(trifluorometoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(difluorometil)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(fluorometoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]piridazin-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(1,1-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-metoxi-3-metilpirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-metoxi-3-metilpiridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]pirimidin-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-metilpirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirimidin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-ciclopropilpirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-6-(difluorometoxi)piridin-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(ciclopropiloxi)pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-[(2*R*)-2-fluoropropil]oxi}pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-[(2*S*)-2-fluoropropil]oxi}pirazin-2-carboxamida; y
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida;
 o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimosexta forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, seleccionado del grupo quee consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-cloro-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-ciclobutil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-5-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimoséptima forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-etil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(propan-2-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; y
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimoctava forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(metoximatil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2-metilpropil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-metil-1,2-oxazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-etil-1,2-oxazol-5-carboxamida; y
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,2-oxazol-3-carboxamida;
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una decimonovena forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobenzamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-(difluorometoxi)benzamida; y
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3,3-difluorociclobutancarboxamida;
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una vigésima forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda forma de realización del primer aspecto, seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(propan-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida; y
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-

il]-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una vigesimoprimera forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la primera forma de realización del primer aspecto, seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-2-(metoximatil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-1-(but-2-in-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}ciclobutancarboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(but-2-in-1-iloxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-4-(difluorometil)-1,3-oxazol-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-1-(difluorometil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-3-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-

il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(cianometoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(fluorometil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(1,1-difluoropropoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}biciclo[1,1,1]pentan-1-carboxamida;
N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-cianociclopropanocarboxamida;
N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}ciclopropanocarboxamida;
N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-cianociclobutancarboxamida; y
N-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metilciclobutancarboxamida;
 o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una vigesimosegunda forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una vigesimotercera forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero. Una vigesimocuarta forma de realización de la primera forma de la presente invención es el compuesto *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-cloropiridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero. Una vigesimoquinta forma de realización del primer aspecto de la presente invención es el compuesto *N*-{2-[(4a*R*,6*S*,8a*R*)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8a(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-fluoropiridin-

2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero. Una vigesimosexta forma de realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero. Una vigesimséptima forma de realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero. Una vigesimooctava forma de realización de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Una primera forma de realización de un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de la primera a la vigesimooctava forma de realización del primer aspecto de la presente invención o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otras formas de realización de la presente invención incluyen métodos de tratamiento empleando los compuestos de la presente invención.

Una primera forma de realización de un tercer aspecto de la presente invención es un método de inhibición de la producción de la proteína amiloide- β en un paciente; el método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la vigesimooctava forma de realización del primer aspecto de la presente invención o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero a un paciente que necesita la inhibición de la producción de la proteína amiloide- β .

Una segunda forma de realización de un tercer aspecto de la presente invención es un método de inhibición de la enzima de escisión de la proteína precursora amiloide del sitio beta 1 (BACE1) en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la vigesimooctava forma de realización del

primer aspecto de la presente invención o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero a un paciente que necesita de la inhibición de la enzima de escisión de la proteína precursora amiloide del sitio beta 1 (BACE1).

Una tercera forma de realización de un tercer aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la primera a la vigesimooctava forma de realización del primer aspecto de la presente invención o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero a un paciente que necesita de tratamiento.

Una cuarta forma de realización de un tercer aspecto de la presente invención es el método de la tercera forma de realización del tercer aspecto en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.

Una quinta forma de realización de un tercer aspecto de la presente invención es un método de tratamiento o prevención de diabetes en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo una cualquiera de la primera a la vigesimooctava de realización del primer aspecto de la presente invención o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero a un paciente que necesita de tratamiento o prevención.

Una sexta forma de realización de un tercer aspecto de la presente invención es el método de la quinta forma de realización del tercer aspecto, en donde la diabetes es diabetes de tipo 2.

Otras formas de realización de la presente invención incluyen el uso de un compuesto de acuerdo una cualquiera de la primera a la vigesimooctava de realización del primer aspecto de la presente invención en la preparación de un medicamento de utilidad para el tratamiento de las condiciones, enfermedades y trastornos como se describió en la presente.

Típicamente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad efectiva para tratar una condición descrita en la presente. Los compuestos de la invención se administran mediante cualquier vía adecuada en la forma de una composición farmacéutica adaptada para una vía tal, y en una dosis efectiva para el tratamiento previsto. Las dosis terapéuticamente efectivas de los compuestos requeridas para tratar el avance de la condición médica pueden ser determinadas

fácilmente por una persona con la pericia habitual en la especialidad mediante enfoques preclínicos y clínicos habituales en el arte de la medicina.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral, de manera tal que el compuesto ingrese en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración por vía bucal o sublingual en la que el compuesto ingresa en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención también pueden ser administrados directamente en el torrente sanguíneo, en los músculos, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (inclusive microagujas), inyectores libres de agujas y técnicas de infusión.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente a la piel o a las mucosas, es decir, dérmica o transdérmicamente. En otra forma de realización, los compuestos de la invención también pueden ser administrados por vía intranasal o por inhalación. En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía rectal o vaginal. En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden ser administrados directamente en el ojo u oído.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una variedad de factores que incluyen el tipo, edad, peso, sexo y condición médica del paciente, la gravedad de la condición, la vía de administración, y la actividad del compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramos de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las condiciones indicadas en lo que precede. En una forma de realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en una única dosis o en dosis divididas) es típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra forma de realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra forma de realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto por kilogramos de peso corporal). En una forma de realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra forma de realización, la dosificación es de 0,1 a 1.0 mg/kg/día. Las composiciones

de dosis unitarias pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas de manera de integrar la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá varias veces en un día (típicamente no más de cuatro veces). Pueden utilizarse múltiples dosis por día, a efectos de incrementar la dosis diaria total, si se desea.

Para la administración oral, es posible proveer las composiciones en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o en otra forma de realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Para la vía intravenosa, la dosis puede variar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de caudal constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen sin limitación: caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarca un mamífero in útero. En una forma de realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier etapa de su desarrollo.

En otra forma de realización, la invención comprende la utilización de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las condiciones mencionadas en la presente.

Para el tratamiento de las condiciones a las que se hizo referencia en lo que precede, es posible administrar el compuesto de la invención como un compuesto de por sí. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas gracias a su mayor solubilidad en el agua en comparación con el compuesto genitor.

En otra forma de realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y puede estar formulado junto con el compuesto en forma de una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de los compuestos activos. Puede acoplarse un compuesto de la invención con polímeros adecuados en calidad de portadores diana del fármaco. También puede haber otras sustancias farmacológicamente activas presentes.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por

cualquier vía adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis que sea efectiva para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones activas pueden administrarse por ejemplo por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

La administración oral de una forma de dosificación sólida, puede presentarse por ejemplo en unidades discretas tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, tabletas, pastillas o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de por lo menos un compuesto de la presente invención. En otra forma de realización, la administración oral puede estar en la forma de un polvo o de gránulos. En otra forma de realización, la dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de la fórmula I se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación pueden también contener agentes de tamponamiento o pueden estar preparados con recubrimientos entéricos.

En otra forma de realización, la administración oral puede estar en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables, que contienen diluyentes inertes de uso común en la especialidad (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también puede comprender agentes adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saborizantes (por ejemplo, endulzantes), y/o perfumantes.

En otra forma de realización, la presente invención comprende una forma de dosificación parenteral. La expresión “administración parenteral” incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, infecciones intravenosas, infecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales, e infusión. Los preparados inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, para lo cual se utilizan agentes de dispersión, humectantes, y/o de suspensión, adecuados.

En otra forma de realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. La expresión “administración tópica” incluye, por ejemplo, la administración transdérmica, tales como por intermedio de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, la administración intraocular, o la administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por

ejemplo, geles tópicos, sprays, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que refuerce la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Si los compuestos de la invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo utilizando un parche sea del depósito y tipo de membrana porosa sea de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para esta finalidad incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos de espolvoreo, revestimientos, espumas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También es posible utilizar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Es posible incorporar reforzadores de la penetración, véase por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958, por Finnin and Morgan (Octubre 1999).

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, gotas oftálmicas en donde el compuesto de esta invención está disuelto o en suspensión en un vehículo adecuado. Una formulación típica para la administración ocular o aural puede estar en la forma gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en formas de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma galano, puede incorporarse junto con un agente de conservación, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden entregarse mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal o para la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se entregan de manera conveniente en la forma de una solución o suspensión mediante un contenedor de rociado por bomba que es apretujado o bombeado por el paciente o como una presentación de spray de aerosol desde un contenedor o nebulizador presurizado, con el uso de un agente propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal típicamente se administran en la forma de un polvo seco (sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas componentes mixtos, por ejemplo,

mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) mediante un inhalador de polvo seco desde un contenedor presurizado, bomba, spray, atomizador (preferentemente un atomizador que utilice la electrodinámica para producir una fina niebla), o nebulizador, con o sin el uso de un agente propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra forma de realización, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal puede estar en la forma, por ejemplo, de un supositorio. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero también pueden utilizarse otras alternativas, como sea adecuado.

También pueden utilizarse otros materiales vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas mediante cualquiera de las técnicas farmacéuticas bien conocidas, tales como procedimientos efectivos para la formulación y administración. Las consideraciones anteriores formuladas con respecto a procedimientos efectivos para la formulación y administración son bien conocidas en la técnica y se han descrito en manuales estándar. La formulación de fármacos se describe en por ejemplo Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y en Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas condiciones o estados de enfermedad. El o los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos pueden ser administrados al mismo tiempo (en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente.

Dos o más compuestos pueden ser administrados al mismo tiempo, conjuntamente o secuencialmente. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o mediante la administración de los compuestos en el mismo instante de tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o utilizando diferentes vías de administración.

Las expresiones "administración conjunta", "coadministración", "administración simultánea" y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos se administran en forma combinada.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor del BACE provisto en la fórmula I y uno o más agentes farmacéuticamente activos. Si se administra una combinación de agentes activos, en tal caso se los puede administrar secuencialmente o al mismo tiempo, en formas de dosis separadas o combinados en una única forma de dosis. Por lo tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, vehículo o diluyente, farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en conjunción con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, condiciones y/o trastornos descritos en la presente. Por ello también se proveen métodos de tratamiento que incluyen la administración de compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación:

(i) Agentes antiobesidad (inclusive supresores del apetito) incluyen inhibidores MTP selectivos para intestinos (por ejemplo, dirlotapide, mitratapide e implitapide), agonistas de CCKa (por ejemplo, *N*-bencil-2-[4-(1*H*-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[*e*]azulen-6-il]-*N*-isopropil-acetamida, descrita en la Publicación de PCT N.º WO 2005/116034 o en la Publicación US N.º 2005-0267100 A1), agonistas de 5-HT_{2c} (por ejemplo, lorcaserin), agonistas de MCR4 (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidores de lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (como se utiliza en dicho documento, el término "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tales como PYY₃₋₃₆ peglado, por ejemplo, los descritos en la Publicación de US 2006/0178501), antagonistas de opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (CAS No. 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 (CAS N.º 221231-10-3) y sibutramina.

(ii) Agentes antidiabéticos, tales como un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC) descrito en los documentos WO 2009144554, WO 2003072197, WO 2009144555 y WO 2008065508, un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa (DGAT-1) inhibidor, tal como los descritos en los documentos WO 09016462 o WO 2010086820, AZD7687 o LCQ908, un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), un inhibidor de monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de

fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizide, gliburide, glimepiride, gliclazide, glipentide, gliquidona, glisolamida, tolazamida, y tolbutamida), un meglitinide, un inhibidor de α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α -glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbose), un inhibidor de α -glucosidasa r (por ejemplo, adiposine, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, y salbostatina), un agonista de PPAR γ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona y rosiglitazona), un inhibidor de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformin), un modulador de péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) tal como un agonista (por ejemplo, exendin-3 y exendina-4), liraglutide, albiglutide, exenatide (Byetta®), albiglutide, taspoglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) [por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y los compuestos revelados por Zhang, S. et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)], un inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los mencionados en el documento WO 2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), una secretagogo de la insulina, un inhibidor de la oxidación de los ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de amino-terminal quinasas (JNK), un activador de la glucoquinasa (GK α) tales como los revelados en los documentos WO 2010103437, WO 2010103438, WO 2010013161, WO 2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor del glicógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), un agonista del receptor de VPAC2, un inhibidor de SGLT2, tales como los descritos por E.C. Chao et al., Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (Julio de 2010) inclusive dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, como también los mencionados en el documento WO 2010023594, un modulador del receptor de glucagón tales como los descritos en Demong, D.E. et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, un modulador de GPR119, particularmente un agonista, tales como los que se describen en los documentos WO 2010140092, WO 2010128425, WO 2010128414, WO 2010106457, Jones, R.M. et al., en: Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), un derivado de FGF21 o un

análogo tal como se describen en: Kharitononkov, A. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4), 359-364, moduladores de receptor de TGR5 (también designado GPBAR1), particularmente agonista, tales como los que se describen en: Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396 y INT777, un agonista de PR40, tal como se describe en: Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, lo que incluye sin limitación TAK-875, un modulador de GPR120, particularmente un agonista, un activador de receptor de ácido nicotínico de elevada afinidad (HM74A), y un inhibidor de SGLT1 tal como GSK1614235. Otro listado representativo de agentes antidiabéticos que pueden ser combinados con los compuestos de la presente invención pueden hallarse, por ejemplo en la página 28, línea 35 a página 30, línea 19 del documento WO 2011005611. Los agentes antidiabéticos abarcan metformina y los inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina). Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de enzimas carnitina palmitoiltransferasa, inhibidores de fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de isoformas de PKC (por ejemplo, PKCa, PKCb, PKCg), inhibidores de las sintetasas de ácidos grasos, inhibidores de serina palmitoiltransferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína ligadora 4, receptor de glucocorticoide, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia IL1 inclusive IL1beta, y los moduladores de RXRalpha. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos listados por Carpino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin. Ther. Pat*, 2010, 20(12), 1627-51;

(iii) Agentes antihiperglicémicos, por ejemplo, los que se describen en página 31, línea 31 a página 32, línea 18 del documento WO 2011005611;

(iv) Agentes reductores de los lípidos (por ejemplo, los que se describen en página 30, línea 20 a página 31, línea 30 del documento WO 2011005611), y agentes antihipertensivos (por ejemplo, los que se describen en página 31, línea 31 a página 32, línea 18 del documento WO 2011005611);

(v) Inhibidores de acetilcolinesterasa, tales como donepezil clorhidrato (ARICEPT®, MEMAC), fisostigmina salicilato (ANTILIRIUM®), fisostigmina sulfato (ESERINE), ganstigmina, rivastigmina (EXELON®), ladostigil, NP-0361, bromhidrato de galantamina (RAZADYNE®, REMINIL®, NIVALIN®), tacrina (COGNEX®),

tolserina, memoquina, huperzina A (HUP-A; Neuro-Hitech), fenserina, bisnorcimserina (también conocido como BNC), e INM-176;

(vi) amiloide- β (o sus fragmentos), tales como $A\beta_{1-15}$ conjugado a epítipo de ligación a pan HLA DR-(PADRE®), ACC-001 (Elan/Wyeth), y Affitope;

(vii) anticuerpos con respecto a amiloide- β (o sus fragmentos), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), Gantenerumab, intravenoso Ig (GAMMAGARD®), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), y los descritos en la Publicación Internacional de Patentes Nros. WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en la Publicación de patentes de US Nros. US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en la Publicación de Patentes Europea Nros. EP0994728 y 1257584, y en la patente de los EE.UU. N.º 5.750.349;

(viii) agentes reductores o inhibidores de amiloides (lo que incluye aquellos que reducen la producción de amiloide, su acumulación y fibrilización) tales como eprodisato (KIACTA®), celecoxib, lovastatina, anapsos, colostrina, pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID®, FROBEN®) y su *R*-enantiómero tarenflurbil (FLURIZAN®), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON®), ibuprofeno (ADVIL®, MOTRIN®, NUROFEN®), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato sódico (MECLOMEN®), indometacina (INDOCIN®), diclofenac sódico (VOLTAREN®), diclofenac potásico sulindac (CLINORIL®), sulindac sulfuro, diflunisal (DOLOBID®), naproxeno (NAPROSYN®), naproxeno sodio (ANAPROX®, ALEVE®), enzima que degrada insulina (también conocida como insulicina), el extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN®, TEBONIN®), tramiprosato (CEREBRIL®, ALZHEMED®), neprilicina (también conocido como endopeptidasa neutra (NEP)), scillo-inositol (también conocido como scillitol), atorvastatina (LIPITOR®), simvastatina (ZOCOR®), mesilato de ibutamorena, inhibidores de BACE tales como LY450139 (Lilly), BMS-782450 y GSK-188909; moduladores de gamma secretasa tales como ELND-007, BMS-708163 (Avagacestat), y DSP8658 (Dainippon); e inhibidores de RAGE (receptor para productos finales avanzados de glicación), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los descritos en la patente de los EE.UU. N.º 7.285.293, que incluye PTI-777;

(ix) agonistas de receptor alfa-adrenérgicos, y agentes que bloquean receptor beta-adrenérgico (beta bloqueadores); anticolinérgicos; anticonvulsivantes; antimicóticos, bloqueadores de los canales de sodio; inhibidores de catecol *O*-

metiltransferasa (COMT); estimulantes del sistema nervioso central; corticosteroides; agonistas y antagonistas del receptor de dopamina; inhibidores de la reabsorción de dopamina; agonistas del receptor de ácido gamma-amino butírico (GABA); inmunosupresores; interferones; agonistas del receptor muscarínico; fármacos neuroprotectores; agonistas del receptor nicotínico; inhibidores de la reabsorción de norepinefrina (noradrenalina); quinolinas; y factores tróficos;

(x) agonistas de histamina 3 (H3), tales como PF-3654746 y aquellos revelados en las publicaciones US Nros. US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175, y US2008-0176925; Publicación de Patentes Internacionales Nros. WO 2006/136924, WO 2007/063385, WO 2007/069053, WO 2007/088450, WO 2007/099423, WO 2007/105053, WO 2007/138431, y WO 2007/088462; y en la patente de los EE.UU. N.º 7.115.600);

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

(xii) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), selegilinac clorhidrato (l-deprenilo, ELDEPRILO, ZELAPAR), dimetilselegilina, brofaromina, fenetilzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemide (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazida (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), iproclozida, toloxatona (HUMORILO, PERENUM), bifemelane, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDIL);

(xiii) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), lo que incluye: (a) inhibidores de PDE1; (b) inhibidores de PDE2; (c) inhibidores de PDE3 (d) inhibidores de PDE4; (e) inhibidores de PDE5; (f) inhibidores de PDE9 (por ejemplo, PF-04447943, BAY 73-6691 (Bayer AG) y los revelados en las Publicaciones de Patentes Nros. US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035, y USSN 12/118,062 (presentada el 9 de mayo de 2008)), y (g) inhibidores de PDE10 tales como 2-({4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenoxi}metil)quinolina (PF-2545920);

(xiv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, *levo*-pindolol, lecozotano;

(xv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2c}), tales como vabicaserina, y zicronapina; agonistas/antagonistas de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), tales como PRX-03140 (Epix) y PF-04995274;

(xvi) antagonistas del receptor de (5-hidroxitriptamina) 3C (5-HT_{3c}), tales como Ondansetron (Zofran);

(xvii) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como mianserina (TOLVON, BOLVIDON, NORVAL), metitepina (también conocida como metitepina), ritanserina, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), SAM-760, y PRX-07034 (Epix);

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

(xix) inhibidores del transportador 1 de glicina tales como paliflutine, ORG-25935, y ORG-26041; y moduladores de GluR tales como AFQ-059 y amantidina;

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

(xxi) inhibidores de P450, tales como ritonavir;

(xxii) objetivos para la terapia tau, tales como davunetide;

y similares.

La presente invención comprende además kits que son adecuados para su utilización en la implementación de métodos de tratamiento anteriormente descritos. En una forma de realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un contenedor para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la presente invención.

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

Esquemas de síntesis generales

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por medio de los métodos descritos más abajo, junto con métodos de síntesis conocidos en el arte de la química orgánica o modificaciones y transformaciones que son familiares para los expertos en el arte. Los materiales de partida usados en la presente son asequibles en comercios o se pueden preparar por métodos de rutina conocidos en el arte [como aquellos métodos revelados en los libros de referencia estándar como el *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos más abajo.

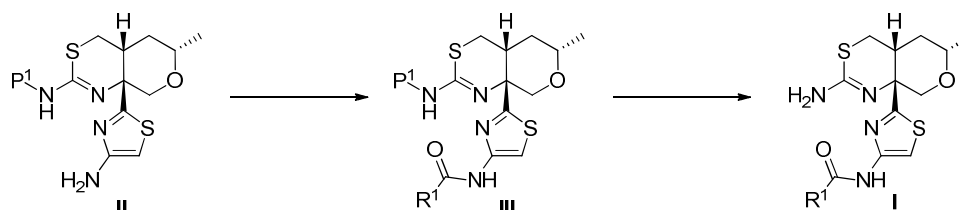
Durante cualquiera de las siguientes secuencias de síntesis, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan en la presente por referencia.

Los compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción tratados a continuación en la presente. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes en los esquemas se definen como antes. El aislamiento y la purificación de los productos se llevan a cabo por procedimientos estándar, que son conocidos por un químico experto en el arte.

Los expertos en el arte entenderán que diversos símbolos, subíndices y superíndices usados en los esquemas, métodos y ejemplos se usan por conveniencia de representación y/o para reflejar el orden en el que se introducen en los esquemas y no pretenden corresponder necesariamente a los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones anexas. Adicionalmente, un experto en el arte reconocerá que, en muchos casos, estos compuestos serán mezclas y enantiómeros que se pueden separar en diversas etapas de los esquemas de síntesis usando técnicas convencionales, tales como, pero sin limitación, cristalización, cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa y cromatografía quiral, para obtener enantiómeros simples. Los esquemas son representativos de métodos de utilidad en la síntesis de los compuestos de la presente invención. No limitan el alcance de la invención de modo alguno.

El Esquema 1 se refiere a la preparación de los compuestos de la fórmula I. Haciendo referencia al Esquema 1, el compuesto de la fórmula III se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula II por medio de un acoplamiento de péptidos estándar con un ácido carboxílico y un reactivo apropiado, por ejemplo, pero sin limitación, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU). Un compuesto de la fórmula I se puede preparar por eliminación del grupo protector P¹. P¹ en este caso se refiere a grupos bien conocidos por los expertos en el arte para la protección de aminas. Por ejemplo, P¹ puede ser un grupo benzoilo (Bz), que se puede clivar por medio de condiciones básicas, incluyendo, pero sin limitación, tratamiento con clorhidrato de metoxilamina y piridina en etanol. De modo alternativo, P¹ puede ser cualquiera de muchos otros grupos protectores para aminas, incluyendo 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) o *ter*-butoxycarbonilo (BOC) y se puede clivar en condiciones estándar conocidas por un experto en el arte.

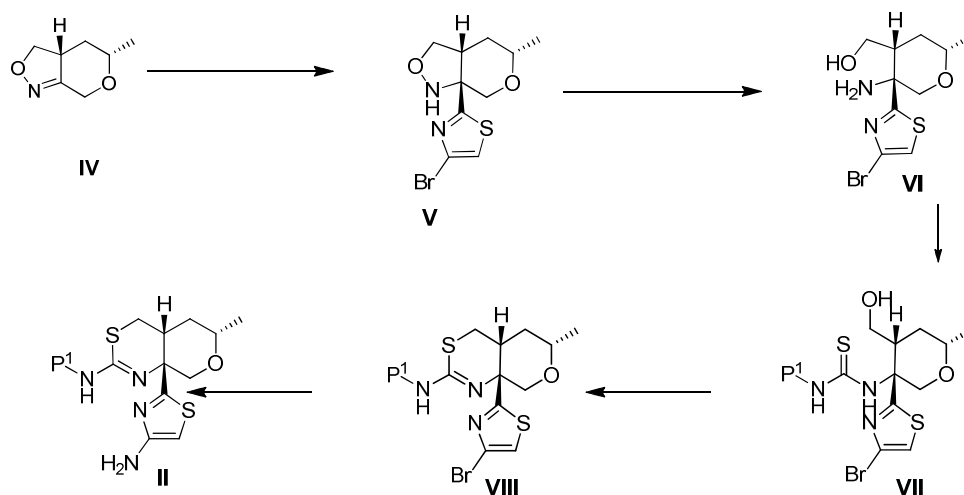
Esquema 1



El Esquema 2 se refiere a la preparación de compuestos II, en donde P¹ es Bz o Boc. Oxazolininas de la fórmula IV se transforman en oxazolidinas de la fórmula V por medio de la adición de un 2,4-dibromo-1,3-tiazol apropiadamente metalado (generado, por ejemplo, por tratamiento con *n*-butil-litio) y trifluoruro de boro dieterato. Aminoalcoholes de la fórmula VI se preparan por reducción del compuesto V con un agente de reducción, tales como, pero sin limitación, hexacarbonilo de molibdeno y borhidrato de sodio. Los compuestos de la fórmula VIII luego se preparan por medio del tratamiento con el isotiocianato apropiado (tales como isotiocianato de bencilo) y posterior cierre de anillo usando 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (reactivo de Ghosez). La conversión del bromotiazol en la correspondiente amina se puede efectuar por medio de una reacción de acoplamiento catalizada con metal de transición, como la aminación mediada por paladio. Un ejemplo incluye el uso de una fuente de amoníaco protegida, tales como, pero sin limitación 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina y un catalizador apropiado y elección del ligando, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y di-*ter*-butil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano. De modo alternativo se puede utilizar un método de acoplamiento de azida

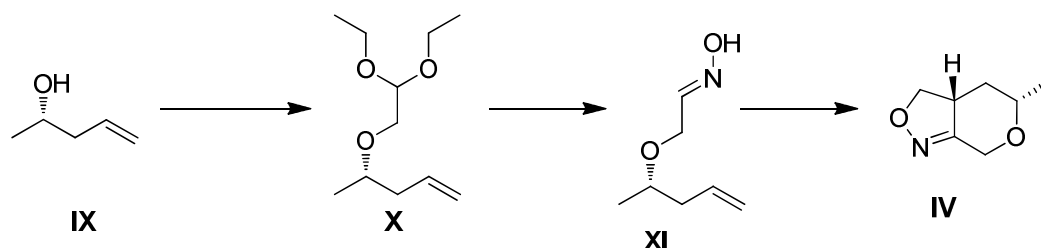
mediado por cobre. Un experto en el arte reconocerá que la fuente de amoníaco protegida requerida necesitará ser desprotegida para obtener los compuestos de la fórmula **II**. En el ejemplo que utiliza 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina, dicha desprotección se puede efectuar por medio de hidrólisis ácida, tales como tratamiento con ácido clorhídrico concentrado. El compuesto **II** se puede convertir en un compuesto de la fórmula **I** de acuerdo con los métodos del Esquema 1.

Esquema 2



El Esquema 3 se refiere a la preparación de los compuestos **IV**. La alquilación de los compuestos de la fórmula **IX** se efectúa usando 2-bromo-1,1-dietoxietano e hidruro de sodio en tetrahidrofurano. La desprotección del dietilacetel de los compuestos de la fórmula **X** se produce usando condiciones ácidas y la posterior formación de oxima se produce por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina para obtener los compuestos de la fórmula **XI**. El tratamiento de hipoclorito de sodio y trietilamina da como resultado la isoxazolina **IV**. Un compuesto de la fórmula **IV** se puede convertir en un compuesto de la fórmula **I** de acuerdo con los métodos de los Esquemas 2 y 1.

Esquema 3



Procedimientos experimentales

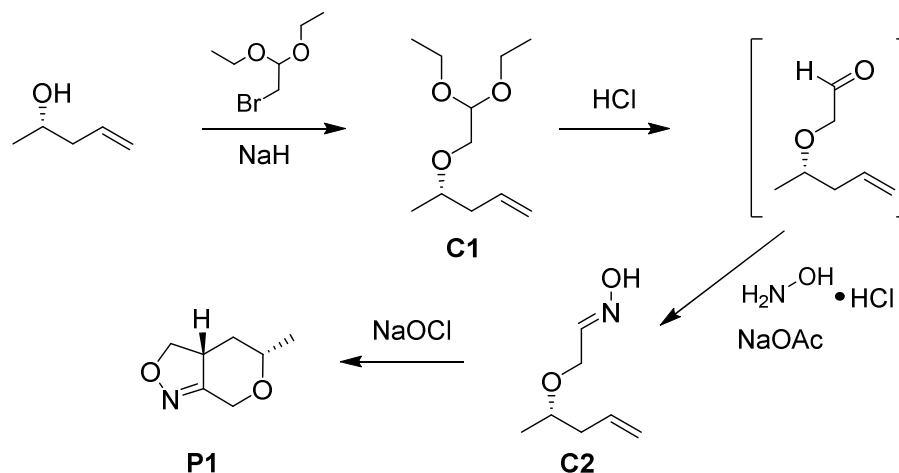
Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Se pueden preparar compuestos adicionales dentro del alcance de esta invención usando los métodos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o en combinación con técnicas conocidas en general en el arte.

Los experimentos se llevaron a cabo en general bajo una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos en los que se emplearon reactivos sensibles a oxígeno o la humedad o intermediarios. Los solventes y reactivos comerciales se usan en general sin ulterior purificación. Los solventes anhidros se emplearon, de ser apropiado, en general, en productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DrySolv® de EMD Chemicals. Los productos se secaron en general al vacío antes de usarlos en otras reacciones o se sometían a ensayos biológicos. Los datos de espectrometría de masa se informan de la instrumentación de cromatografía líquida-espectrometría de masa (LCMS), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía gaseosa-espectrometría de masa (GCMS). Los desplazamientos químicos para datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millones (ppm, δ) haciendo referencia a picos residuales de los solventes deuterados empleados. De ser aplicable en los ejemplos, las separaciones quirales se pueden llevar a cabo para separar enantiómeros de ciertos compuestos de la invención (en tales ejemplos, de ser aplicable, los enantiómeros separados se pueden designar como ENT-1 y ENT-2, de acuerdo con su orden de elución). En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero se puede medir usando un polarímetro. De acuerdo con sus datos de rotación observados (o sus datos de rotación específicos), un enantiómero con una rotación en sentido horario se designa como el enantiómero (+) y un enantiómero con una rotación en sentido antihorario se designa como el enantiómero (-).

Las reacciones que proceden por intermediarios detectables fueron seguidas en general por LCMS y se dejaron proceder hasta la conversión total antes de la adición de posteriores reactivos. Para las síntesis que hacen referencia a los procedimientos en otros Ejemplos o Métodos, las condiciones de reacción (tiempo de reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina o espectrometría de masa y sometidas a elaboración, de ser apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los solventes y las relaciones de solvente usadas para eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar R_f o tiempos de retención apropiados.

Preparación P1

(3*a*R,5*S*)-5-Metil-3,3*a*,4,5-tetrahidro-7*H*-pirano[3,4-*c*][1,2]oxazol (**P1**)



*Etapa 1. Síntesis de (4*S*)-4-(2,2-dietoxietoxi)pent-1-eno (**C1**).*

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 13,9 g, 0,348 mol) en tetrahidrofurano (350 mL) se añadió una solución de (*S*)-pent-4-en-2-ol (10,0 g, 0,116 mol) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, tras lo cual se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (68,6 g, 0,348 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C, se neutralizó con agua (50 mL) y se dividió en acetato de etilo (300 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 100 mL), se secó y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30:1 éter de petróleo / acetato de etilo) dio el producto en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 17,4 g, 86,0 mmol, 74%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ 5,76-5,85 (m, 1H), 5,02-5,09 (m, 2H), 4,58-4,60 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,43-3,61 (m, 5H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de (1*E*)-*N*-hidroxi-2-[(2*S*)-pent-4-en-2-ilo]etanimina (**C2**).*

A una solución de **C1** (17,4 g, 86,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 M, 51,0 mL, 0,102 mol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C durante 1 hora. Después de la eliminación del solvente al vacío, se añadieron etanol (100 mL) y agua (20 mL), seguido por acetato de sodio (35,17 g, 0,429 mol) y clorhidrato de hidroxilamina (17,9 g, 0,257 mol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, tras lo cual se concentró al vacío; el residuo se dividió luego en agua y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200

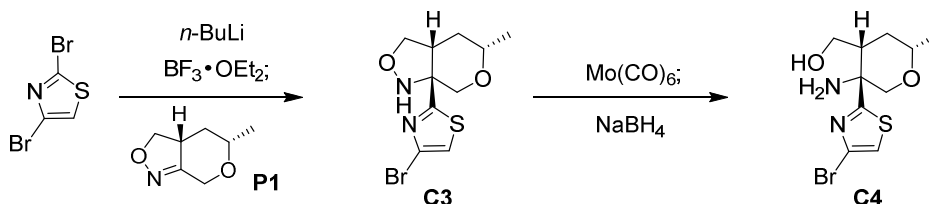
mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10:1 éter de petróleo / acetato de etilo) dio el producto en forma de un aceite amarillo, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa. Rendimiento: 8,6 g, 60 mmol, 70%.

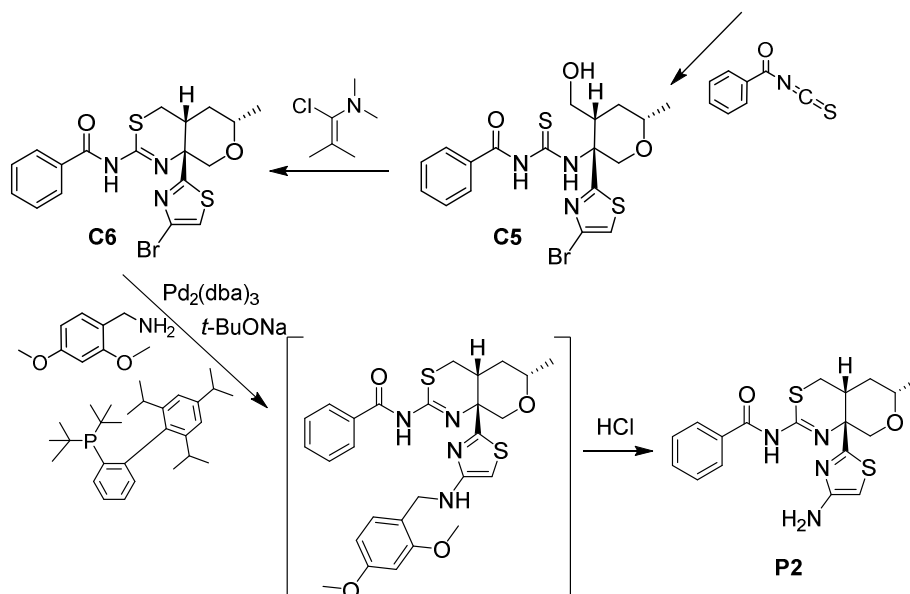
Etapa 3. Síntesis de (3aR,5S)-5-metil-3,3a,4,5-tetrahidro-7H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol (P1).

A una solución de **C2** (8,6 g, 60 mmol) y trietilamina (0,455 g, 4,50 mmol) en diclorometano (150 mL) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución acuosa de hipoclorito de sodio (6%, 90 mL), a una velocidad que mantenía la temperatura de reacción interna entre 20 °C y 25 °C. Después de completar la adición, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10:1 éter de petróleo / acetato de etilo) dio el producto en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 5,70 g, 40,4 mmol, 67%. LCMS m/z 142,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ 4,68 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Preparación P2

N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-Amino-1,3-tiazol-2-il)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (P2)





Etapla 1. Síntesis de (3aR,5S,7aR)-7a-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-5-metilhexahidro-1H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol (C3).

2,4-Dibromo-1,3-tiazol (44,7 g, 184 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano (10:1, 900 mL) y se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta solución se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (21,9 mL, 177 mmol), seguido por la adición gota a gota de *n*-butil-litio (solución 2,5 M en hexanos, 68,0 mL, 170 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Una solución de **P1** (20 g, 140 mmol) en una mezcla de tolueno y tetrahidrofurano (10:1, 22 mL) luego se añadió gota a gota; la temperatura de la reacción se mantuvo a menos de $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante el curso de las dos adiciones. La agitación se continuó durante 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras lo cual la reacción se neutralizó por medio de adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 100% de acetato de etilo en heptano) dio como resultado el producto en forma de un aceite ámbar viscoso. Rendimiento: 36,34 g, 119,1 mmol, 85%. LCMS m/z 305,0, 307,0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 3,97 (AB cuarteto, doblete campo arriba se amplifica, $J_{\text{AB}} = 12,6\text{ Hz}$, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 13,4\text{ Hz}$, 2H), 3,67-3,76 (m, 3H), 3,38 (br ddd, $J = 11,8, 6,9, 4,6\text{ Hz}$, 1H), 1,90 (ddd, $J = 14,1, 6,9, 2,1\text{ Hz}$, 1H), 1,42 (ddd, $J = 14,1, 11,7, 11,7\text{ Hz}$, 1H), 1,27 (d, $J = 6,2\text{ Hz}$, 3H).

Etapla 2. Síntesis de [(2S,4R,5R)-5-amino-5-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il]metanol (C4).

Hexacarbonilo de molibdeno (98%, 6,67 g, 24,8 mmol) se añadió a una solución de **C3** (15,12 g, 49,54 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (390 mL) y agua (20 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente en un baño de hielo, se trató en porciones con borhidrato de sodio (7,50 g, 198 mmol) y se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora. La mezcla luego se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas y el taco se lavó tres veces con diclorometano; la porción orgánica del filtrado combinado y los lavados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Metanol se añadió al residuo, luego se eliminó por concentración a presión reducida. Este tratamiento con metanol se repitió y el residuo resultante se disolvió en diclorometano, se lavó dos veces con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró al vacío, dando como resultado el producto en forma de un sólido marrón. Rendimiento: 14,48 g, 47,13 mmol, 95%. LCMS m/z 307,0, 309,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H), 3,79 (d, mitad de AB cuarteto, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,64-3,75 (m, 3H), 3,54 (dd, mitad de patrón ABX, $J = 11,5$, 4,1 Hz, 1H), 2,46-2,54 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

*Etapas 3. Síntesis de N-[[[(3R,4R,6S)-3-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-(hidroximetil)-6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il]carbamotioil]benzamida (**C5**).*

Isotiocianato de benzoilo (6,92 g, 42,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución de **C4** (14,48 g, 47,13 mmol) en diclorometano (420 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Las sustancias volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 50% de acetato de etilo en heptano), para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 14,7 g, 31,2 mmol, 66%. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,70 (br s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,47 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,74-3,81 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,33 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

*Etapas 4. Síntesis de N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**C6**).*

1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (reactivo de Ghosez, 7,85 mL, 59,3 mmol) se añadió gota a gota a una solución de **C5** (9,30 g, 19,8 mmol) en diclorometano (200 mL). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió

entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 6,90 g, 15,2 mmol, 77%. LCMS m/z 452,1, 454,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,69 (br s, 1H), 8,38-8,43 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,45 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,23 (dd, $J = 13,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 13,5, 2,8$ Hz, 1H), 1,66-1,82 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

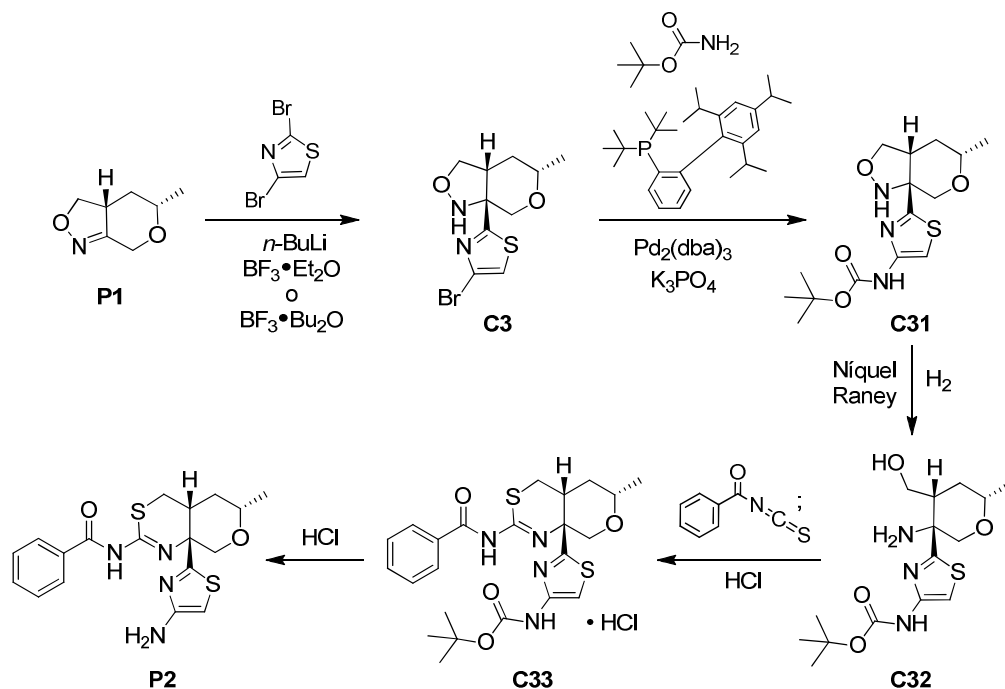
Etapas 5. Síntesis de N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-amino-1,3-tiazol-2-il)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (P2).

Ter-butoxido de sodio (530 mg, 5,51 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (102 mg, 0,111 mmol) y di-ter-butil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (141 mg, 0,332 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano desgasificado (5 mL) y el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 65 °C durante 3 minutos. A ello se añadió una solución de 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,564 mL, 3,75 mmol) y **C6** (1,00 g, 2,21 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 80 minutos. Luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trató con ácido clorhídrico concentrado (10 mL), tras lo cual se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Ácido clorhídrico concentrado adicional (10 mL) se introdujo y la reacción se controló hasta haber consumido el material de partida. Agua (50 mL) se añadió y la mezcla se lavó con diclorometano (3 x 50 mL). La capa acuosa se vertió en una mezcla 1:1 de hidróxido de sodio acuoso (5 M, 100 mL) y hielo y el pH se controló para asegurar que era de >12. Esta mezcla se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Cuando se halló que los lavados iniciales de diclorometano (3 x 50 mL) contenían material adicional, se concentraron hasta un volumen de aproximadamente 50 mL y se mezclaron con ácido clorhídrico acuoso (5 M, 50 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la capa acuosa se separó y se lavó con diclorometano (3 x 50 mL). La capa acuosa se vertió luego en una mezcla 1:1 de hidróxido de sodio acuoso (5 M, 75 mL) y hielo y la mezcla resultante se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con diclorometano (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se añadieron a las capas orgánicas obtenidas con anterioridad. Esta solución combinada se concentró hasta un volumen de aproximadamente 70 mL y se

lavó con solución acuosa al 5% de ácido cítrico, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado resultante se pasó a través de un Acrodisc® de nylon de 0,45 μm para remover los particulados finos y posteriormente se concentró al vacío, dando como resultado el producto en forma de un sólido anaranjado. Rendimiento: 608 mg, 1,56 mmol, 71%. LCMS m/z 389,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10-8,19 (br m, 2H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,95 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 12,1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 6,2$ Hz, 2H), 3,77 (dq, $J = 11,2, 6,1, 2,3$ Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 12,9, 4,1$ Hz, 1H), 2,97-3,05 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,9, 2,8$ Hz, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 1,65 (ddd, $J = 13,7, 4,3, 2,4$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Preparación alternativa de **P2**

N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-Amino-1,3-tiazol-2-il)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (**P2**)



*Etapas 1. Síntesis de (3aR,5S,7aR)-7a-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-5-metilhexahidro-1H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol (**C3**).*

2,4-Dibromo-1,3-tiazol (44,8 g, 184 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno (750 mL) y tetrahidrofurano (75 mL), en un recipiente equipado con un agitador mecánico. La solución se enfrió hasta -74 $^{\circ}\text{C}$ (temperatura interna) y se trató lentamente con dietileterato de trifluoruro de boro (22 mL, 178 mmol), seguido por la adición gota a gota de *n*-butil-litio (solución 2,5 M en hexanos, 68 mL, 170 mmol), a una velocidad tal que la temperatura interna de la mezcla de reacción no excediera el

–70 °C. Después de completar las adiciones, la mezcla de reacción se dejó agitar a –73 °C (temperatura interna) durante 30 minutos. Una solución de **P1** (20,0 g, 142 mmol) en una mezcla de tolueno (15 mL) y tetrahidrofurano (1,5 mL) se añadió luego por medio de una cánula; la temperatura se controló durante la adición y se observó que se incrementaba en sólo 2 °C. El recipiente que contenía **P1** se lavó con una mezcla de tolueno (11 mL) y tetrahidrofurano (1,1 mL) y este enjuague se añadió a la mezcla de reacción por medio de una cánula. La mezcla de reacción se agitó a –74 °C (temperatura interna) a aproximadamente 500 - 600 rpm; en un lapso de 30 minutos, se volvió un gel espeso. Después de haber agitado durante 1,5 horas, la reacción se neutralizó por medio de adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL) y posteriormente, se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre agua (400 mL) y acetato de etilo (300 mL); la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite viscoso marrón (54 g). Una porción de este material (25,5 g) se sometió a cromatografía automatizada en gel de sílice (gradiente: 5% al 70% de acetato de etilo en heptano), dando como resultado un sólido oleoso. Este material se disolvió en acetato de etilo mínimo (~20 mL) y se trató con heptano (~400 mL); solventes se eliminaron al vacío y heptano (~400 mL) se añadió al residuo. La concentración a presión reducida dio el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 17,3 g, 56,7 mmol, 85% (ajustado por el hecho de que sólo una porción del producto crudo se cromatografió). LCMS m/z 305,1, 307,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H), 6,1-6,8 (v br s, 1H), 3,97 (AB cuarteto, doblete campo arriba se amplifica, $J_{AB} = 12,7$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 16,1$ Hz, 2H), 3,74 (br d, mitad de AB cuarteto, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,69 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 7,5, 4,9$ Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,37 (ddd, $J = 11,8, 6,8, 4,7$ Hz, 1H), 1,89 (ddd, $J = 14,1, 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 1,42 (ddd, $J = 14,1, 11,7, 11,7$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

*Etapas 1. Condiciones alternativas para la síntesis de (3aR,5S,7aR)-7a-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)-5-metilhexahidro-1H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol (**C3**).*

Una mezcla de 2,4-dibromo-1,3-tiazol (11,85 g, 48,78 mmol) en tolueno (90 mL) y clorobenceno (90 mL) se enfrió hasta –58 °C (temperatura interna) y se trató gota a gota con *n*-butil-litio (1,6 M solution en hexanos, 29 mL, 46 mmol), mientras se mantenía la temperatura de reacción interna a –55 °C. En un recipiente separado, una solución de **P1** (5,00 g, 35,4 mmol) en tolueno (25 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con dibutileterato de trifluoruro de boro (11,0 mL, 53,2 mmol), mientras se

mantenía la temperatura de la solución a menos de 5 °C. La solución de **P1** se añadió luego gota a gota a la solución litiada de tiazol, mientras se mantenía la temperatura de reacción interna entre -54 °C y -58 °C. Después de 10 minutos, dióxido de carbono vapor (de 50 g de pellets de hielo seco, previamente sopladados con una fuerte corriente de nitrógeno para remover cualquier revestimiento congelado de los pellets) se introdujo a la reacción por burbujeo bajo la superficie del líquido. Después de 20 minutos de burbujeo, la mezcla de reacción se trató con agua (5 volúmenes). La capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa de carbonato de sodio (10%, 5 volúmenes) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 volúmenes). El solvente se removió a presión reducida (50 mm de mercurio, temperatura del baño 60 °C; luego 35 mm de mercurio, temperatura del baño 80 °C) y el aceite resultante se trató con una solución de acetato de etilo en heptano (10%, 80 mL). Gel de sílice (15 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, tras lo cual se filtró; la torta filtrante se lavó con una solución de acetato de etilo en heptano (25%, 4 x 30 mL) y los filtrados combinados se concentraron al vacío hasta un volumen de ~30 mL. Este material se granuló a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con heptano para obtener el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 8,16 g, 26,7 mmol, 75%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (s, 1H), 6,43 (br s, 1H), 3,97 (AB cuarteto, doblete campo arriba se amplifica, $J_{AB} = 12,6$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 13,6$ Hz, 2H), 3,75 (br d, mitad de AB cuarteto, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,69 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,38 (ddd, $J = 11,8, 6,7, 4,8$ Hz, 1H), 1,89 (ddd, $J = 14,1, 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 1,42 (ddd, $J = 14,1, 11,8, 11,7$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de {2-[(3aR,5S,7aR)-5-metiltetrahidro-1H-pirano[3,4-c][1,2]oxazol-7a(7H)-il]-1,3-tiazol-4-il}carbamato de ter-butilo (**C31**).*

Tolueno desgasificado (48 mL) se añadió a una mezcla de **C3** (6,01 g, 19,7 mmol), carbamato de ter-butilo (3,45 g, 29,4 mmol) y fosfato de potasio en polvo (12,6 g, 59,4 mmol) y la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno. En un recipiente separado, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (97%, 1,86 g, 1,97 mmol) y di-ter-butil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (98%, 428 mg, 0,99 mmol) se combinaron con tolueno desgasificado (6 mL) y se calentaron a 100 °C durante 2 minutos con agitación; la mezcla púrpura oscura cambió a un color marrón oscuro durante esta activación. El complejo de Pd-ligando se añadió por medio de una jeringa a la mezcla que contenía **C3** y el recipiente se enjuagó con tolueno desgasificado (6 mL), que también se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó

a 100 °C durante 20 horas, tras lo cual se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de tierra de diatomeas. El taco filtrante se lavó con acetato de etilo (2 x 50 mL) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 5% al 80% de acetato de etilo en heptano), dando como resultado el producto en forma de un sólido amarillo escamoso. Rendimiento: 5,16 g, 15,1 mmol, 77%. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,30 (br s, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de solvente), 7,12-7,21 (br s, 1H), 4,3-4,5 (v br s, 1H), 3,93 (AB cuarteto, el doblete campo abajo está ampliado, $J_{AB} = 12,7$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 27,2$ Hz, 2H), 3,73 (br d, mitad de AB cuarteto, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,68 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 7,3, 4,7$ Hz, 1H), 3,63-3,7 (m, 1H), 3,24 (ddd, $J = 11,6, 6,8, 4,9$ Hz, 1H), 1,88 (ddd, $J = 14,2, 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (ddd, $J = 14,1, 11,7, 11,7$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Etapas 3. Síntesis de {2-[(3R,4R,6S)-3-amino-4-(hidroximatil)-6-metiltetrahidro-2H-piran-3-il]-1,3-tiazol-4-il}carbamato de ter-butilo (C32).

El compuesto **C31** (5,0 g, 15 mmol), níquel Raney (Johnson Matthey Sponge Catalyst A5000, 1,5 g, ~25 mmol) y 2-propanol (150 mL) se combinaron en un reactor de hidrogenación. El reactor se purgó 3 veces con nitrógeno y 3 veces con hidrógeno, tras lo cual la mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 12 horas a 50 °C. El reactor se purgó luego con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró. El reactor y la torta filtrante se lavaron con 2-propanol (2 x 10 mL) y se filtró a través del lecho de catalizador. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite (5,11 g). Este material se puede recrystalizar en tolueno (3 mL/g) para proporcionar el producto en forma de cristales blancos de tipo azúcar, sin embargo, es innecesario para la posterior química. Rendimiento: 5,11 g, 14,9 mmol, 99%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,43 (br s, 1H), 7,11-7,23 (br s, 1H), 3,70 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 11,4, 3,3$ Hz, 1H), 3,62-3,7 (m, 1H), 3,50 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,45 (br dd, $J = 11,4, 3,5$ Hz, 1H), 2,24-2,37 (br s, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,82 (ddd, $J = 14, 13, 11$ Hz, 1H), 1,70 (ddd, mitad del patrón ABX, $J = 14,1, 4,3, 2,7$ Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,31 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

De modo alternativo, las etapas 2 y 3 se pueden llevar a cabo sin aislamiento / purificación de **C31**. Los filtrados de la etapa 2 se pueden evaporar al vacío para proporcionar una solución concentrada de **C31** crudo en tolueno. Después de adición de 2-propanol, la reducción del níquel Raney se puede llevar a cabo y elaborar como se describió en la etapa 3. Después de adición de diclorometano al producto, la mezcla se ajusta a un pH de 2 - 3 usando una solución acuosa de ácido cítrico. La

capa orgánica se extrae con ácido cítrico y las capas acuosas combinadas se lavan dos veces con diclorometano. Se añade acetato de etilo a la capa acuosa y la mezcla se ajusta a un pH de 9 - 10 por adición de una solución acuosa de carbonato de potasio. Después de filtrar, la capa acuosa se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se pueden concentrar al vacío para obtener **C32**.

Etapas 4. Síntesis de {2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}carbamato de ter-butilo, sal de clorhidrato (C33).

El compuesto **C32** (de la etapa 3, 5,11 g, 14,9 mmol) se disolvió en acetato de etilo (50 mL). Isotiocianato de benzoilo (4,0 mL, 30 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa durante 5 minutos y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, tras lo cual se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de ~25 mL, luego se enfrió hasta 0 °C y se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,8 mL, 22 mmol) por adición gota a gota durante 5 minutos. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. La torta filtrante consistía en el producto, en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 5,63 g, 10,7 mmol, 72% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (br s, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H), 7,64 (br dd, *J* = 7,4, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (br dd, *J* = 7,8, 7,3 Hz, 2H), 7,25 (br s, 1H), 4,07 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,66-3,76 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 3H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

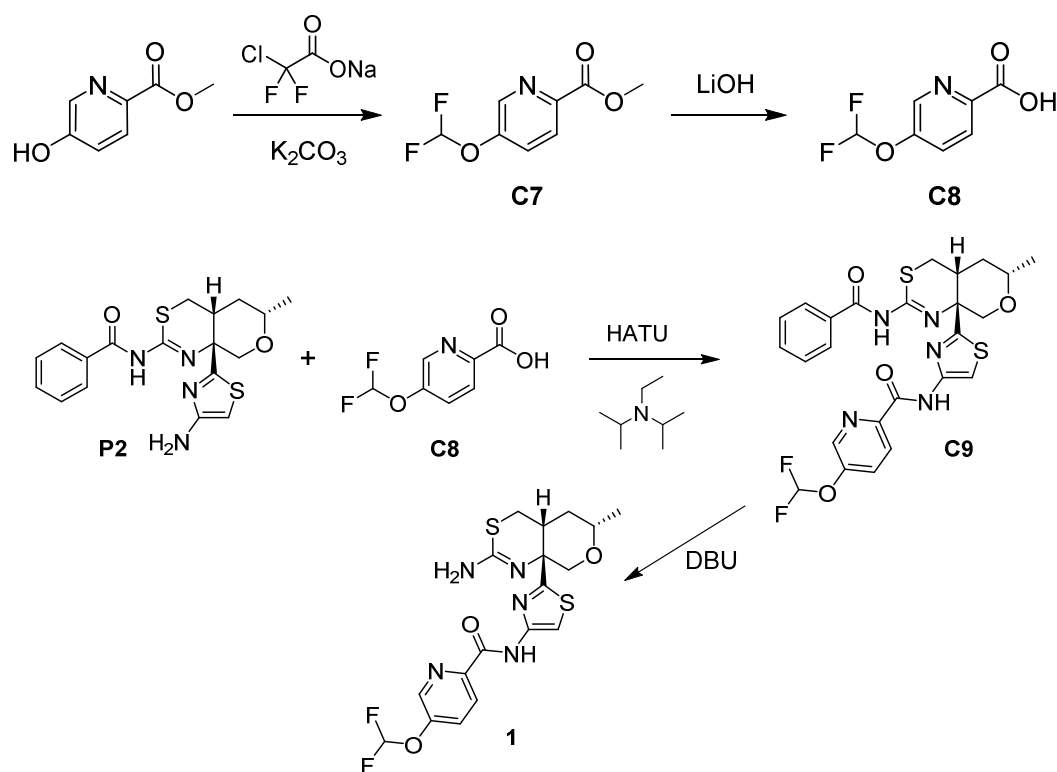
Etapas 5. Síntesis de N-[(4aR,6S,8aR)-8a-(4-amino-1,3-tiazol-2-il)-6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (P2).

Una mezcla de **C33** (5,0 g, 9,5 mmol) y tolueno (20 mL) se enfrió hasta 10 °C y se trató gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (4,7 mL, 56 mmol) durante 2 minutos. La mezcla de reacción luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación rápida. Después de 1 hora, la fase (acuosa) inferior de la mezcla de reacción se añadió a temperatura ambiente a una mezcla de disodio hidrógeno fosfato (13,5 g, 95,1 mmol) en agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL); la fase acuosa de la mezcla resultante se confirmó a un pH de 6 - 7. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío a un volumen bajo agitable de éter ter-butilmetílico (15 mL) y la mezcla se agitó para dar una suspensión, que se agitó durante 20 minutos; el sólido se recolectó por filtración para obtener el producto en forma de un sólido blanquecino (2,98 g). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar producto adicional (260 mg). Rendimiento combinado: 3,24 g, 8,34

mmol, 88% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06-8,22 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,03-4,13 (br s, 2H), 3,94 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 12,1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 6,9$ Hz, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,21 (dd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,96-3,05 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 13,0, 2,8$ Hz, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,64 (ddd, $J = 13,7, 4,3, 2,3$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). La estereoquímica de **P2** se confirmó por determinación de la estructura cristalina por rayos X de la sal de clorhidrato del Ejemplo 1, descrito más abajo.

Ejemplo 1

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida (**1**)



Etapas 1. Síntesis de 5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxilato de metilo (**C7**).

Carbonato de potasio (45,1 g, 326 mmol) se añadió a una solución de 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (20 g, 130 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (500 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Cloro(difluoro)acetato de sodio (63,7 g, 418 mmol) se introdujo y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 5 horas, tras lo cual se dividió en solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 mL) y acetato de etilo (300 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 200 mL), se secó, se filtró y se

concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5:1 éter de petróleo / acetato de etilo) dio como resultado el producto en forma de un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 17 g, 84 mmol, 65%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (t, J_{HF} = 71,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de ácido 5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxílico (C8).

Una solución de **C7** (17 g, 84 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) y agua (50 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con hidróxido de litio (6,0 g, 250 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se acidificó hasta un pH de 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 13 g, 69 mmol, 82%. LCMS m/z 189,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (t, J_{HF} = 71,5 Hz, 1H).

Etapa 3. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida (C9).

A una solución de **P2** (350 mg, 0,901 mmol) y **C8** (204 mg, 1,08 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,314 mL, 1,80 mmol), seguido por hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 97%, 424 mg, 1,08 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción durante 4 horas, se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 80% de acetato de etilo en heptano) dio como resultado el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 410 mg, 0,733 mmol, 81%. LCMS m/z 560,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

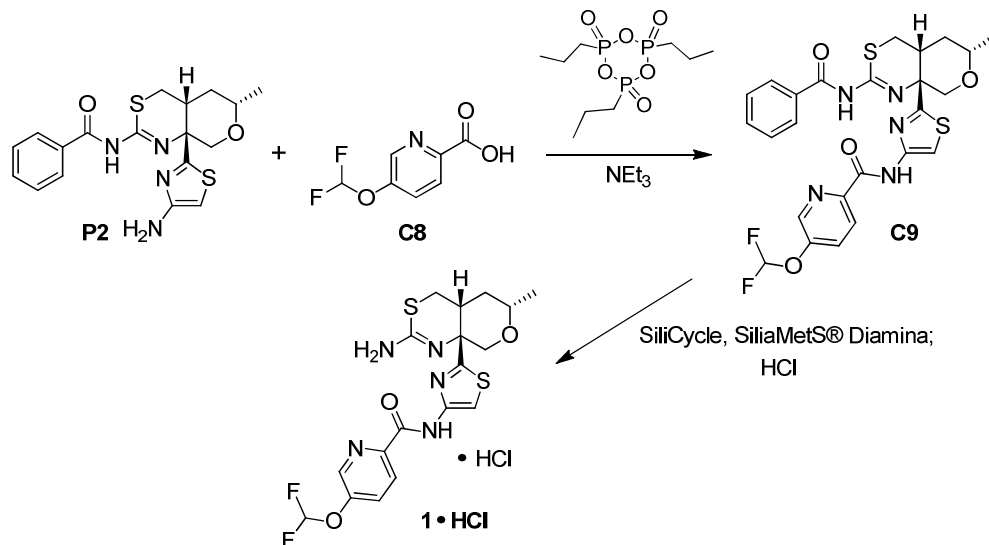
Etapa 4. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida (1).

Una solución de **C9** (390 mg, 0,762 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 95%, 132 μL , 0,838 mmol) en metanol (15 mL) se calentó a 70 °C durante 90 minutos. Después de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 8% metanol en diclorometano) para

proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 191 mg, 0,419 mmol, 55%. LCMS m/z 456,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (br s, 1H), 8,48 (br dd, $J = 2,7, 0,6$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,6, 0,6$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (ddt, $J = 8,6, 2,7, 0,7$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J_{HF} = 72,0$ Hz, 1H), 3,93 (AB cuarteto, el doblete campo abajo está ampliado, $J_{AB} = 11,2$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 45,8$ Hz, 2H), 3,75 (dq, $J = 11,2, 6,1, 2,3$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 12,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 1,81 (ddd, $J = 13,2, 12,9, 11,4$ Hz, 1H), 1,56 (ddd, $J = 13,4, 4,2, 2,3$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 1, sal de clorhidrato

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida, sal de clorhidrato (**1 HCl**)



*Etapas 1. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida (**C9**).*

2,4,6-trióxido de 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (solución al 50% en peso en acetato de etilo, 19,2 mL, 32,2 mmol) se añadió durante 5 minutos a una mezcla helada de **C8** (2,51 g, 13,3 mmol), **P2** (5,00 g, 12,9 mmol) y trietilamina (7,2 mL, 52 mmol) en acetato de etilo (28 mL), mientras que la temperatura de la reacción se mantuvo entre 0 °C y 5 °C. Después de agitar durante 45 minutos a 20 °C a 25 °C, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL), luego se neutralizó por adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M, 50 mL). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de trietilamina (1 M, 50 mL). La capa orgánica se desplazó atmosféricamente con 2-propanol hasta un volumen final de ~75 mL, que consistía en

producto y 2-propanol. Esta suspensión se enfrió hasta 0 °C a 5 °C y se granuló durante 30 minutos; el sólido se recolectó por filtración y se lavó con 2-propanol frío, dando como resultado el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 5,75 g, 10,3 mmol, 80%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94-8,19 (v br m, 2H), 7,92 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,73-7,79 (br s, 1H), 7,5-7,6 (br s, 1H), 7,49 (t, *J*_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 4,06-4,21 (v br s, 1H), 3,82 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,69-3,8 (v br m, 1H), 2,85-3,06 (br m, 2H), 2,69-2,80 (br m, 1H), 1,67-1,79 (br m, 1H), 1,53-1,66 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida, sal de clorhidrato (1 · HCl).

SiliCycle, SiliaMetS® Diamina (4,72 g, 5,36 mmol) se añadió a una solución de **C9** (1,00 g, 1,79 mmol) en tolueno (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de haber enfriado hasta 35 °C, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL), se agitó durante 10 minutos a 35 °C y se filtró a través de tierra de diatomeas para remover el reactivo SiliCycle. El taco filtrante se enjuagó con diclorometano y los filtrados combinados se calentaron a reflujo y se desplazó con acetato de isopropilo (4 x 10 mL) hasta un volumen final de 15 mL. Esta mezcla se calentó hasta 50 °C, se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,17 mL, 2,0 mmol) y posteriormente, se enfrió hasta 0 °C a 5 °C y se dejó granular durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con acetato de propan-2-ilo frío para obtener el producto en forma de un sólido. Este material era cristalino por análisis de difracción de polvos por rayos X. Rendimiento: 0,67 g, 1,4 mmol, 78%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (br s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,6-9,9 (v br s, 1H), 8,6-8,9 (v br s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (t, *J*_{HF} = 72,8 Hz, 1H), 3,96 (AB cuarteto, *J*_{AB} = 12,2 Hz, Δ*v*_{AB} = 62,6 Hz, 2H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 3H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,39-1,52 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Generación alternativa de Ejemplo 1 cristalino, sal de clorhidrato

Una muestra del Ejemplo 1 (224 mg, 0,492 mmol) se disolvió en acetato de etilo (1 mL) a 60 °C. Cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico, 0,49 mL, 0,98 mmol) se añadió y la suspensión se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en etanol caliente. La solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y reposar durante 3 días; se observaron monocristales, uno de los cuales se sometió a la determinación de

la estructura cristalina por rayos X descrita más abajo. Esto confirmó la estereoquímica indicada de la sal de clorhidrato del Ejemplo 1. El etanol se sopló hasta un mínimo y el sólido se recolectó por filtración. Esta muestra era cristalina por análisis de difracción de polvos por rayos X. Rendimiento: 200 mg, 0,41 mmol, 83%.

Análisis de rayos X de monocristal de 1 · HCl

La recopilación de datos se llevó a cabo en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recopilación de datos consistía en barridos omega y phi.

La estructura se resolvió por métodos directos usando SHELX software suite en el grupo espacial $P2_12_12_1$. La estructura se refinó posteriormente por el método de cuadrados mínimos de matriz completa. Todos los átomos de no hidrógeno se hallaron y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópicos.

La unidad asimétrica está compuesta por una molécula ionizada del compuesto del Ejemplo 1 y un ion cloruro.

Los átomos de hidrógeno ubicados en nitrógeno y oxígeno se hallaron a partir del mapa diferencial de Fourier y se refinaron libremente. Los átomos de hidrógeno restantes se reemplazaron en posiciones calculadas y se dejaron montar en sus átomos portadores. El refinamiento final incluye parámetros de desplazamiento isotrópicos para todos los átomos de hidrógeno.

El índice R final era del 5,8%. Un mapa diferencial Fourier final no reveló una densidad de electrones faltante o fuera de lugar.

La información del pertinente cristal, la recopilación de datos y refinamiento se resume en la Tabla XR4. Las coordenadas atómicas, longitudes de enlaces, ángulos de los enlaces, ángulos de torsión y parámetros de desplazamiento se enumeran en las Tablas XR5 - XR8.

Software y referencias

SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453-457.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver y A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2008**, 41, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, A39, 867-881.

Tabla XR4. Datos de cristales y refinamiento de estructuras para **1 · HCl**.

Fórmula empírica	$C_{18} H_{19} F_2 N_5 O_3 S_2 \cdot HCl$
Peso de la fórmula	455,50 • 36,46

Temperatura	296(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	
Dimensiones de unidad celular	a = 9,892(2) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 12,732(3) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 17,334(4) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	2183,0(8) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,497 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	3,772 mm ⁻¹	
F(000)	1016	
Tamaño del cristal	0,32 x 0,24 x 0,18 mm ³	
Rango theta para recopilación de datos	4,31 a 65,54°	
Rangos de índice	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 14, -20 ≤ l ≤ 18	
Reflexiones recopiladas	9650	
Reflexiones independientes	3555 [R(int) = 0,0541]	
Integridad a theta = 65,54°	97,7 %	
Corrección de absorción	Empírica	
Transmisión máx. y mín.	0,5500 y 0,3782	
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos de matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	3555 / 0 / 295	
Fidelidad de ajuste en F ²	1,006	
Índices R finales [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0,0580, wR2 = 0,1512	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0651, wR2 = 0,1578	
Parámetros estructurales absolutos	0,09(3)	
Dif. más grande de picos y valles	0,424 y -0,339 e.Å ⁻³	

Tabla XR5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **1 · HCl**. U(eq) se definen como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	3319(5)	-1085(4)	2293(2)	47(1)
C(2)	5226(5)	-682(4)	3068(2)	49(1)
C(3)	5839(5)	-16(4)	2430(2)	46(1)
C(4)	4759(4)	449(3)	1895(2)	40(1)
C(5)	3796(4)	-406(3)	1613(2)	37(1)

C(6)	5465(4)	-900(3)	592(2)	39(1)
C(7)	5342(5)	1071(3)	1227(3)	46(1)
C(8)	2518(4)	81(3)	1264(2)	38(1)
C(9)	915(5)	1231(4)	1070(3)	49(1)
C(10)	357(5)	431(4)	686(3)	48(1)
C(11)	-677(5)	2697(4)	907(3)	48(1)
C(12)	-801(5)	3842(4)	1114(3)	49(1)
C(13)	150(5)	4228(4)	1585(3)	55(1)
C(14)	97(6)	5228(5)	1781(4)	80(2)
C(15)	-909(6)	5888(4)	1532(3)	58(1)
C(16)	-1904(6)	5495(4)	1055(3)	57(1)
C(17)	-1632(7)	7640(5)	1499(4)	77(2)
C(18)	6263(6)	-1207(5)	3564(3)	62(1)
N(1)	4435(3)	-1105(3)	1050(2)	39(1)
N(2)	2153(4)	1036(3)	1403(2)	54(1)
N(3)	443(5)	2251(4)	1176(4)	74(2)
N(4)	-1847(5)	4439(4)	839(3)	70(1)
N(5)	5894(5)	-1649(4)	128(2)	53(1)
O(1)	4415(3)	-1501(3)	2725(2)	51(1)
O(2)	-1506(4)	2234(3)	522(2)	73(1)
O(3)	-826(5)	6902(3)	1806(2)	75(1)
S(1)	6321(1)	282(1)	555(1)	53(1)
S(2)	1376(1)	-642(1)	733(1)	48(1)
F(1)	-1269(5)	8550(3)	1766(3)	99(1)
F(2)	-2938(4)	7479(3)	1740(2)	90(1)
Cl(1)	3806(1)	6554(1)	619(1)	59(1)

Tabla XR6. Longitudes de enlaces [Å] y ángulos [°] para **1 · HCl**.

C(1)-O(1)	1,420(5)	C(9)-C(10)	1,336(6)
C(1)-C(5)	1,537(6)	C(9)-N(2)	1,377(6)
C(1)-H(1A)	0,9700	C(9)-N(3)	1,392(7)
C(1)-H(1B)	0,9700	C(10)-S(2)	1,699(5)
C(2)-O(1)	1,444(6)	C(10)-H(10)	0,9300
C(2)-C(18)	1,496(7)	C(11)-O(2)	1,210(6)
C(2)-C(3)	1,520(7)	C(11)-N(3)	1,330(7)
C(2)-H(2)	0,9800	C(11)-C(12)	1,506(7)
C(3)-C(4)	1,533(6)	C(12)-C(13)	1,339(7)
C(3)-H(3A)	0,9700	C(12)-N(4)	1,369(7)
C(3)-H(3B)	0,9700	C(13)-C(14)	1,319(8)
C(4)-C(7)	1,517(6)	C(13)-H(13)	0,9300
C(4)-C(5)	1,528(6)	C(14)-C(15)	1,372(8)
C(4)-H(4)	0,9800	C(14)-H(14)	0,9300
C(5)-N(1)	1,463(5)	C(15)-O(3)	1,378(7)
C(5)-C(8)	1,532(6)	C(15)-C(16)	1,379(7)
C(6)-N(5)	1,316(6)	C(16)-N(4)	1,397(7)
C(6)-N(1)	1,318(5)	C(16)-H(16)	0,9300
C(6)-S(1)	1,728(4)	C(17)-F(1)	1,298(7)
C(7)-S(1)	1,816(5)	C(17)-O(3)	1,342(7)
C(7)-H(7A)	0,9700	C(17)-F(2)	1,372(8)
C(7)-H(7B)	0,9700	C(17)-H(17)	0,9800
C(8)-N(2)	1,290(6)	C(18)-H(18A)	0,9600
C(8)-S(2)	1,723(4)	C(18)-H(18B)	0,9600

C(18)-H(18C)	0,9600	N(2)-C(9)-N(3)	114,3(4)
N(1)-H(1D)	1,04(5)	C(9)-C(10)-S(2)	110,1(3)
N(3)-H(3D)	0,67(6)	C(9)-C(10)-H(10)	125,0
N(5)-H(5A)	0,95(6)	S(2)-C(10)-H(10)	125,0
N(5)-H(5B)	0,87(6)	O(2)-C(11)-N(3)	123,4(5)
O(1)-C(1)-C(5)	112,3(3)	O(2)-C(11)-C(12)	123,2(4)
O(1)-C(1)-H(1A)	109,1	N(3)-C(11)-C(12)	113,4(4)
C(5)-C(1)-H(1A)	109,1	C(13)-C(12)-N(4)	122,6(5)
O(1)-C(1)-H(1B)	109,1	C(13)-C(12)-C(11)	116,3(4)
C(5)-C(1)-H(1B)	109,1	N(4)-C(12)-C(11)	121,0(5)
H(1A)-C(1)-H(1B)	107,9	C(14)-C(13)-C(12)	118,9(5)
O(1)-C(2)-C(18)	107,2(4)	C(14)-C(13)-H(13)	120,6
O(1)-C(2)-C(3)	109,0(3)	C(12)-C(13)-H(13)	120,6
C(18)-C(2)-C(3)	113,2(4)	C(13)-C(14)-C(15)	122,6(5)
O(1)-C(2)-H(2)	109,1	C(13)-C(14)-H(14)	118,7
C(18)-C(2)-H(2)	109,1	C(15)-C(14)-H(14)	118,7
C(3)-C(2)-H(2)	109,1	C(14)-C(15)-O(3)	115,0(5)
C(2)-C(3)-C(4)	112,1(4)	C(14)-C(15)-C(16)	118,9(5)
C(2)-C(3)-H(3A)	109,2	O(3)-C(15)-C(16)	126,1(5)
C(4)-C(3)-H(3A)	109,2	C(15)-C(16)-N(4)	118,8(5)
C(2)-C(3)-H(3B)	109,2	C(15)-C(16)-H(16)	120,6
C(4)-C(3)-H(3B)	109,2	N(4)-C(16)-H(16)	120,6
H(3A)-C(3)-H(3B)	107,9	F(1)-C(17)-O(3)	108,6(6)
C(7)-C(4)-C(5)	111,3(3)	F(1)-C(17)-F(2)	106,6(5)
C(7)-C(4)-C(3)	113,5(4)	O(3)-C(17)-F(2)	109,5(5)
C(5)-C(4)-C(3)	110,7(4)	F(1)-C(17)-H(17)	110,6
C(7)-C(4)-H(4)	107,0	O(3)-C(17)-H(17)	110,6
C(5)-C(4)-H(4)	107,0	F(2)-C(17)-H(17)	110,6
C(3)-C(4)-H(4)	107,0	C(2)-C(18)-H(18A)	109,5
N(1)-C(5)-C(4)	112,2(3)	C(2)-C(18)-H(18B)	109,5
N(1)-C(5)-C(8)	109,9(3)	H(18A)-C(18)-H(18B)	109,5
C(4)-C(5)-C(8)	110,6(3)	C(2)-C(18)-H(18C)	109,5
N(1)-C(5)-C(1)	107,6(3)	H(18A)-C(18)-H(18C)	109,5
C(4)-C(5)-C(1)	110,3(3)	H(18B)-C(18)-H(18C)	109,5
C(8)-C(5)-C(1)	106,1(3)	C(6)-N(1)-C(5)	128,0(4)
N(5)-C(6)-N(1)	118,3(4)	C(6)-N(1)-H(1D)	120(3)
N(5)-C(6)-S(1)	116,8(4)	C(5)-N(1)-H(1D)	112(3)
N(1)-C(6)-S(1)	124,9(3)	C(8)-N(2)-C(9)	109,9(4)
C(4)-C(7)-S(1)	113,8(3)	C(11)-N(3)-C(9)	129,2(5)
C(4)-C(7)-H(7A)	108,8	C(11)-N(3)-H(3D)	105(5)
S(1)-C(7)-H(7A)	108,8	C(9)-N(3)-H(3D)	126(5)
C(4)-C(7)-H(7B)	108,8	C(12)-N(4)-C(16)	118,1(5)
S(1)-C(7)-H(7B)	108,8	C(6)-N(5)-H(5A)	117(3)
H(7A)-C(7)-H(7B)	107,7	C(6)-N(5)-H(5B)	115(4)
N(2)-C(8)-C(5)	122,6(4)	H(5A)-N(5)-H(5B)	126(5)
N(2)-C(8)-S(2)	114,8(3)	C(1)-O(1)-C(2)	111,8(4)
C(5)-C(8)-S(2)	122,3(3)	C(17)-O(3)-C(15)	119,0(5)
C(10)-C(9)-N(2)	116,0(4)	C(6)-S(1)-C(7)	101,4(2)
C(10)-C(9)-N(3)	129,7(5)	C(10)-S(2)-C(8)	89,2(2)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes.

Tabla XR7. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **1 · HCl**. El

exponente del factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma de: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	41(2)	54(3)	45(2)	1(2)	-2(2)	-4(2)
C(2)	50(3)	52(3)	45(2)	-10(2)	-7(2)	6(2)
C(3)	43(2)	47(3)	49(2)	-12(2)	-7(2)	3(2)
C(4)	39(2)	38(2)	44(2)	-10(2)	-1(2)	1(2)
C(5)	38(2)	31(2)	42(2)	-6(2)	-2(2)	2(2)
C(6)	36(2)	45(2)	38(2)	-2(2)	-5(2)	0(2)
C(7)	45(3)	34(2)	58(2)	0(2)	-4(2)	0(2)
C(8)	32(2)	36(2)	45(2)	-6(2)	-1(2)	-4(2)
C(9)	43(3)	46(3)	58(2)	-7(2)	-10(2)	6(2)
C(10)	39(2)	53(3)	52(2)	-5(2)	-5(2)	4(2)
C(11)	38(3)	55(3)	50(2)	-2(2)	-4(2)	6(2)
C(12)	47(3)	52(3)	49(2)	1(2)	1(2)	14(2)
C(13)	42(3)	40(3)	84(3)	-15(2)	-25(2)	16(2)
C(14)	58(4)	77(4)	105(4)	-23(4)	-27(3)	13(3)
C(15)	60(3)	55(3)	59(3)	5(2)	6(2)	8(3)
C(16)	71(3)	52(3)	47(2)	3(2)	1(2)	21(3)
C(17)	98(5)	49(3)	83(4)	0(3)	22(4)	4(3)
C(18)	67(3)	66(3)	55(3)	-1(2)	-18(3)	10(3)
N(1)	33(2)	37(2)	48(2)	-8(2)	2(2)	-1(2)
N(2)	45(2)	52(2)	66(2)	-15(2)	-16(2)	13(2)
N(3)	62(3)	53(3)	108(4)	-30(3)	-37(3)	18(3)
N(4)	72(3)	78(3)	62(2)	11(2)	4(2)	13(3)
N(5)	47(2)	61(3)	51(2)	-11(2)	7(2)	6(2)
O(1)	53(2)	50(2)	50(2)	3(1)	-9(2)	4(2)
O(2)	60(2)	70(2)	91(2)	-19(2)	-27(2)	16(2)
O(3)	85(3)	54(2)	87(3)	-6(2)	-11(2)	12(2)
S(1)	50(1)	55(1)	56(1)	2(1)	10(1)	-7(1)
S(2)	41(1)	44(1)	58(1)	-11(1)	-6(1)	0(1)
F(1)	110(3)	59(2)	127(3)	-5(2)	17(3)	11(2)
F(2)	76(2)	89(3)	107(3)	-6(2)	25(2)	19(2)
Cl(1)	62(1)	47(1)	68(1)	-10(1)	-13(1)	-4(1)

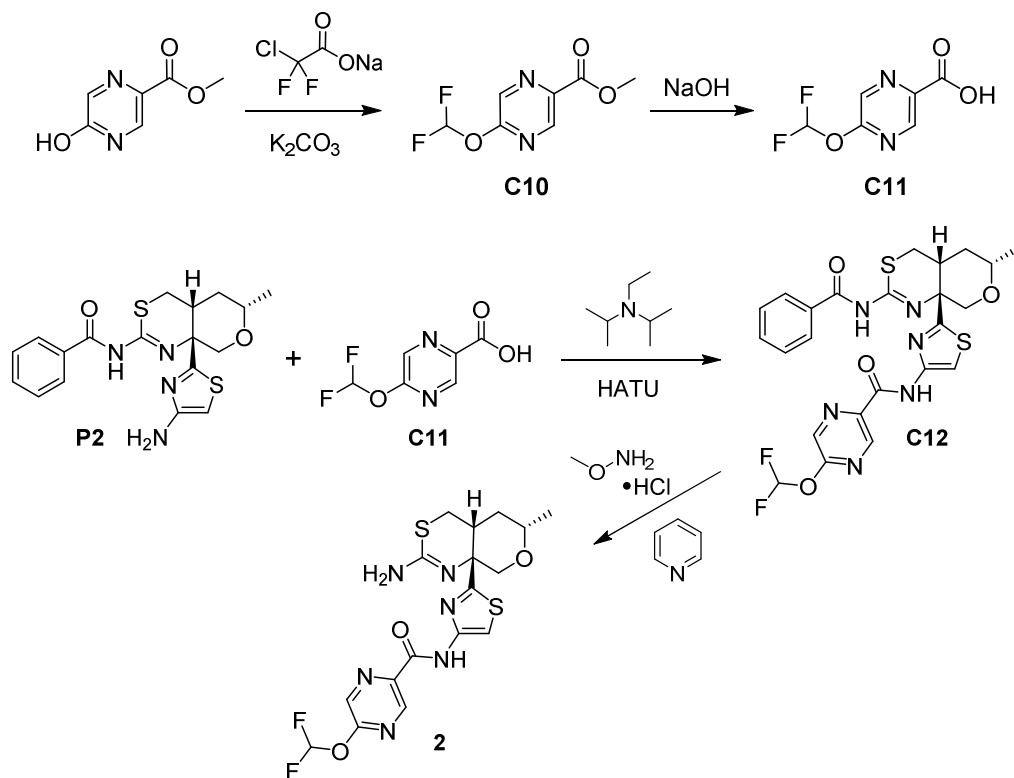
Tabla XR8. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **1 · HCl**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2755	-663	2631	56
H(1B)	2772	-1659	2099	56
H(2)	4648	-239	3392	59
H(3A)	6454	-445	2128	55
H(3B)	6358	550	2659	55
H(4)	4223	940	2205	49
H(7A)	5916	1623	1430	55
H(7B)	4607	1403	948	55
H(10)	-469	457	430	57
H(13)	837	3798	1770	66
H(14)	768	5496	2101	96
H(16)	-2600	5925	881	68

H(17)	-1578	7630	935	92
H(18A)	5830	-1512	4006	94
H(18B)	6917	-699	3730	94
H(18C)	6707	-1749	3273	94
H(1D)	3960(50)	-1830(40)	1030(30)	50(13)
H(3D)	710(60)	2610(50)	1420(30)	54(18)
H(5A)	5520(60)	-2330(50)	200(30)	63
H(5B)	6620(60)	-1500(50)	-130(30)	63

Ejemplo 2

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida (**2**)



Etapas 1. Síntesis de 5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo (**C10**).

A una solución de 5-hidroxipirazin-2-carboxilato de metilo (9,25 g, 60,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (120 mL) se añadieron carbonato de potasio (24,8 g, 179 mmol) y cloro(difluoro)acetato de sodio (18,3 g, 120 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 15 minutos, tras lo cual se filtró y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los filtrados combinados se vertieron en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 200 mL); las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 300 mL) y con solución acuosa saturada

de cloruro de sodio (2 x 300 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 15% acetato de etilo en éter de petróleo) dio como resultado el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 1,7 g, 8,3 mmol, 14%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*_{HF} = 71,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Etapas 2. Síntesis de ácido 5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxílico (C11).

Solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 4,10 mL, 20,5 mmol) se añadió a una solución de **C10** (2,10 g, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) y agua (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, tras lo cual se trató con ácido clorhídrico acuoso (2 M, 11 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 100 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 1,8 g, 9,5 mmol, 92%. LCMS *m/z* 189,0 [M-H⁺]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*_{HF} = 71,0 Hz, 1H).

Etapas 3. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida (C12).

El compuesto **P2** se hizo reaccionar con **C11** usando el método descrito para la síntesis de **C9** en el Ejemplo 1. El producto se aisló en forma de un sólido. Rendimiento: 65 mg, 0,12 mmol, 52%. LCMS *m/z* 561,3 [M+H]⁺.

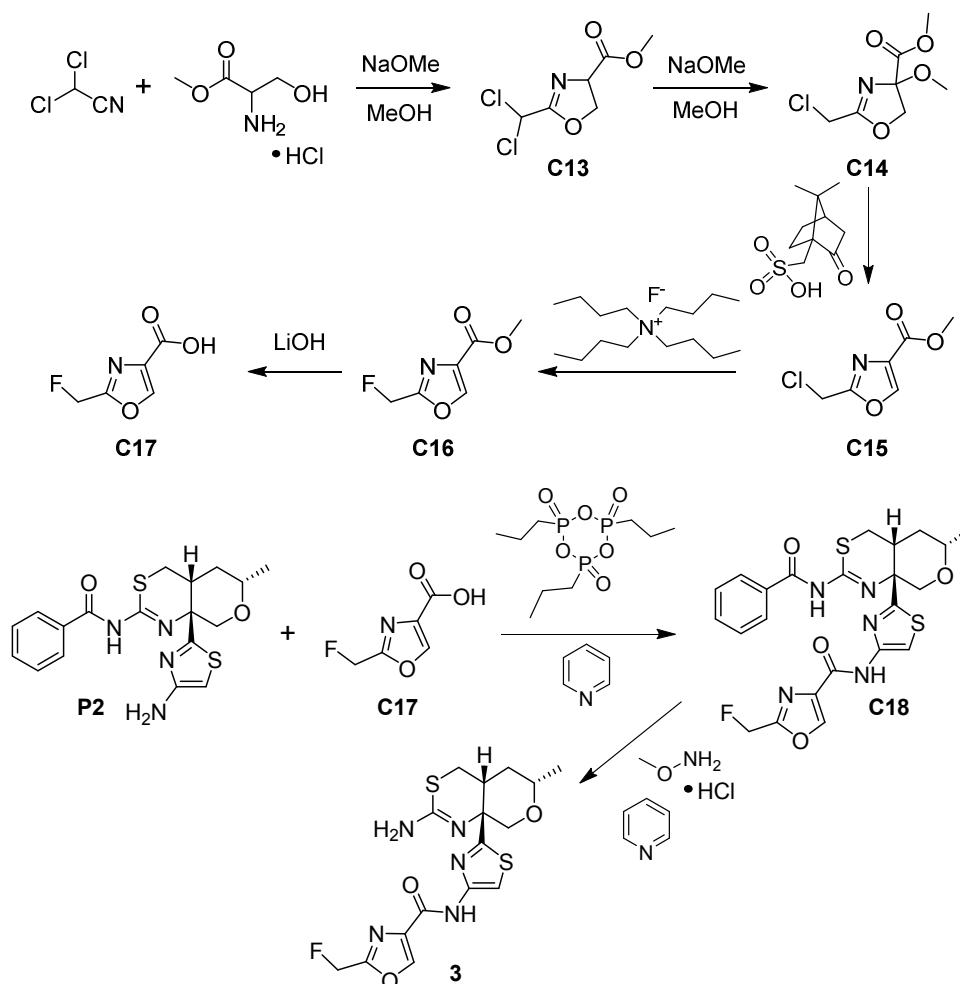
Etapas 4. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida (2).

Piridina (0,96 mL, 12 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (96,9 mg, 1,16 mmol) se añadieron a una solución de **C12** (65 mg, 0,12 mmol) en etanol (1,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con solución acuosa de bicarbonato de sodio (3 veces), con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de haber secado sobre sulfato de sodio y filtrado, la solución se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 4% metanol en diclorometano) para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 41 mg, 90 μmol, 75%. LCMS *m/z* 457,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,09 (br s, 1H), 9,06 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (t, *J*_{HF} = 71,4 Hz, 1H), 3,89 (AB

cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 40,8$ Hz, 2H), 3,73 (dq, $J = 11,2, 6,1, 2,2$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,5, 2,8$ Hz, 1H), 1,80 (ddd, $J = 13,1, 12,9, 11,4$ Hz, 1H), 1,53 (ddd, $J = 13,4, 4,2, 2,3$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 3

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (**3**)



Etapas 1. Síntesis de 2-(diclorometil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (C13**).**

Una solución de dicloroacetoniitrilo (215 g, 1,96 mol) en metanol (200 mL) se añadió gota a gota a una solución a -5 °C de metóxido de sodio (15,4 g, 0,285 mol) en metanol (500 mL). Una solución de serinato de etilo, sal de clorhidrato (382 g, 2,45 mol) en metanol (300 mL) se añadió luego a la mezcla de reacción a -5 °C, que posteriormente se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas.

Diclorometano (1 L) y agua (800 mL) se añadieron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (1 L); las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 300 g, 1,4 mol, 71%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,29 (s, 1H), 4,90 (dd, $J = 10,8, 8,3$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J = 8,8, 8,3$ Hz, 1H), 4,66 (dd, $J = 10,8, 8,9$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 2-(clorometil)-4-metoxi-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (C14).

Una solución de **C13** (205 g, 0,967 mol) en metanol (700 mL) se añadió gota a gota a una solución enfriada de metóxido de sodio (52,2 g, 0,966 mol) en metanol (300 mL), a una tasa suficiente para mantener la temperatura de la reacción a menos de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con diclorometano (1 L) y agua (800 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 200 g, 0,96 mol, 99%.

Etapa 3. Síntesis de 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (C15).

El ácido (7,7-dimetil-2-oxobis(ciclo[2,2,1]hept-1-il)metansulfónico (ácido canforsulfónico, 45,9 g, 0,198 mol) se añadió a una solución de **C14** (193 g, 0,930 mol) en tolueno (700 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. Agua (1 L) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 L); las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con solución acuosa de carbonato de potasio (10%, 500 mL), agua (800 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (0,8 L), se secó y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 5% al 25% acetato de etilo en éter de petróleo) dio el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 55 g, 0,31 mol, 33%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (C16).

A una suspensión de **C15** (40 g, 0,23 mol) en acetonitrilo (1 L) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (357 g, 1,36 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 17% al 23% de acetato de etilo

en éter de petróleo) dio como resultado el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 8,7 g, 55 mmol, 24%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J_{\text{HF}} = 47,2$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H).

Etapa 5. Síntesis de ácido 2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxílico (C17).

A una solución de **C16** (18 g, 110 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (5,42 g, 226 mmol) en una mezcla de metanol y agua (1:1, 500 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se concentró al vacío. Después de haber disuelto el residuo en agua (500 mL), se acidificó hasta un pH de 2 por adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La capa acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 13 g, 90 mmol, 82%. LCMS m/z 144,0 $[\text{M}-\text{H}^+]$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 5,47 (d, $J_{\text{HF}} = 47$ Hz, 2H).

Etapa 6. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (C18).

Una solución de **P2** (803 mg, 2,07 mmol) y **C17** (300 mg, 2,07 mmol) en acetato de etilo (4 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con piridina (0,67 mL, 8,3 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (T3P, solución al 50% en acetato de etilo, 2,46 mL, 4,13 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas, tras lo cual se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso (1 M, tres veces), solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 100% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 650 mg, 1,26 mmol, 61%. LCMS m/z 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

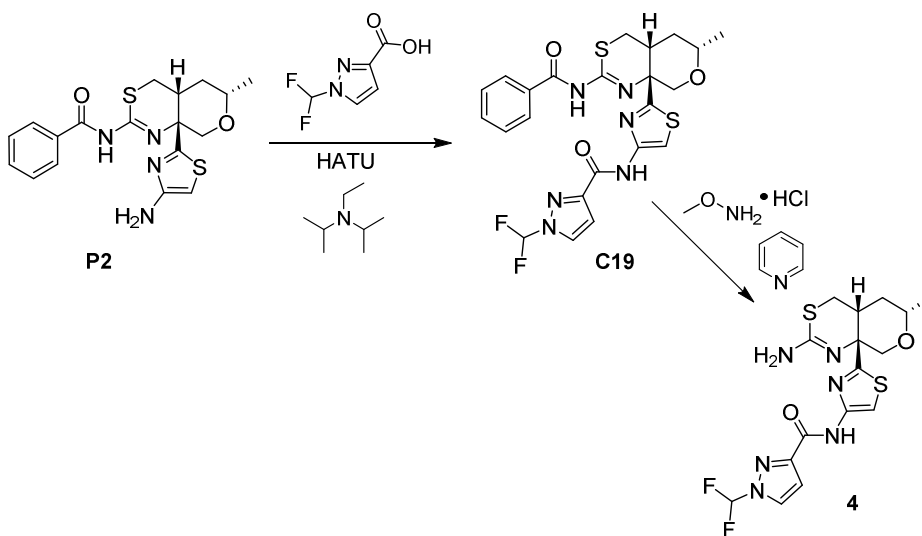
Etapa 7. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (3).

Piridina (12,9 mL, 158 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (1,31 g, 15,7 mmol) se añadieron a una solución de **C18** (0,81 g, 1,6 mmol) en etanol (16 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2,5 horas, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (5 mL) y se lavó secuencialmente con solución acuosa de bicarbonato de sodio (3 veces), agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró

y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 80% de acetato de etilo en heptano) dio material que se trató con una mínima cantidad de acetonitrilo a 50 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación y se dejó cristalizar. La filtración a presión reducida dio el producto en forma de un sólido cristalino (como se confirmó por análisis microscópico y birrefringencia). Rendimiento: 360 mg, 0,875 mmol, 55%. LCMS m/z 412,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,37 (br s, 1H), 8,36 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,44 (d, $J_{HF} = 47,2$ Hz, 2H), 4,47-4,64 (br s, 2H), 3,89 (AB cuarteto, el doblete campo abajo está ampliado, $J_{AB} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 45,1$ Hz, 2H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,5, 2,8$ Hz, 1H), 1,81 (ddd, $J = 13, 13, 11$ Hz, 1H), 1,54 (ddd, $J = 13, 4, 2$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 4

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3] tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**4**)



*Etapa 1. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**C19**).*

A una solución de ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (125 mg, 0,771 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (416 mg, 3,22 mmol) a temperatura ambiente, seguido por adición de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 734 mg, 1,93 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción durante 30 minutos, una solución de **P2** (250 mg, 0,644 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se añadió por medio de una jeringa y la agitación se continuó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió

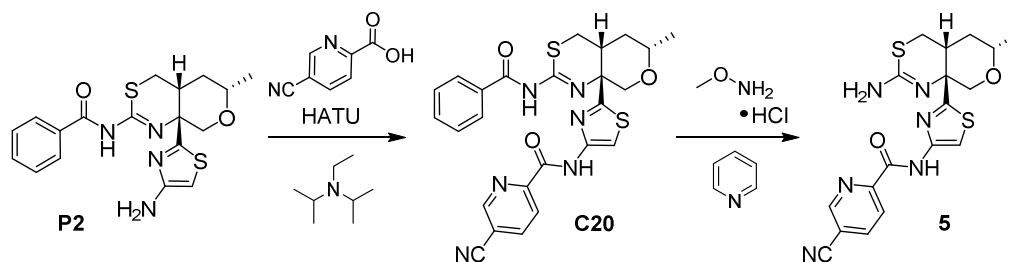
luego en ice agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL); las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (eluyente: 2:1 éter de petróleo / acetato de etilo) dio como resultado el producto en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 150 mg, 0,28 mmol, 43%. LCMS m/z 532,9 $[M+H]^+$.

Etapla 2. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (4).

Clorhidrato de metoxilamina (236 mg, 2,82 mmol) y piridina (2,19 g, 27,7 mmol) se añadieron a una solución de **C19** (150 mg, 0,28 mmol) en etanol (4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Agela Durashell C18, 5 μ m; fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15% al 35% B), para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 54,7 mg, 0,128 mmol, 46%. LCMS m/z 428,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (br s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,22 (t, $J_{HF} = 60,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,50-4,62 (br s, 2H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 43$ Hz, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,51-1,6 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 5

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cianopiridin-2-carboxamida (**5**)



Etapla 1. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cianopiridin-2-carboxamida (C20).

La reacción de **P2** con ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico se llevó a cabo usando el método descrito para la síntesis de **C19** en el Ejemplo 4. El producto se obtuvo en

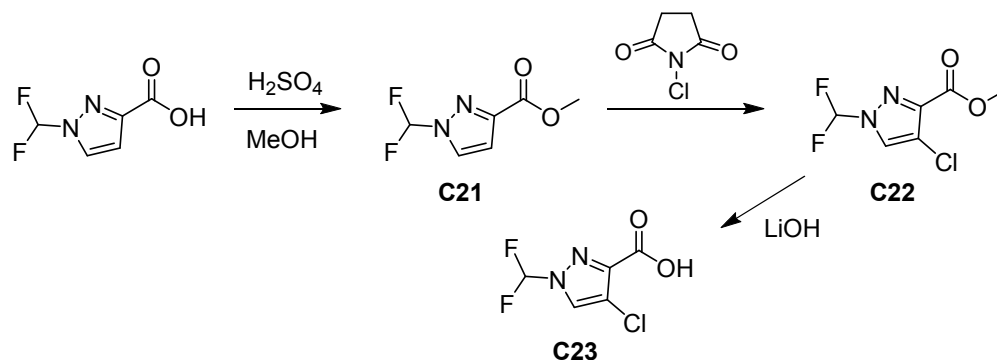
forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 300 mg, 0,58 mmol, 45%. LCMS m/z 519,1 $[M+H]^+$.

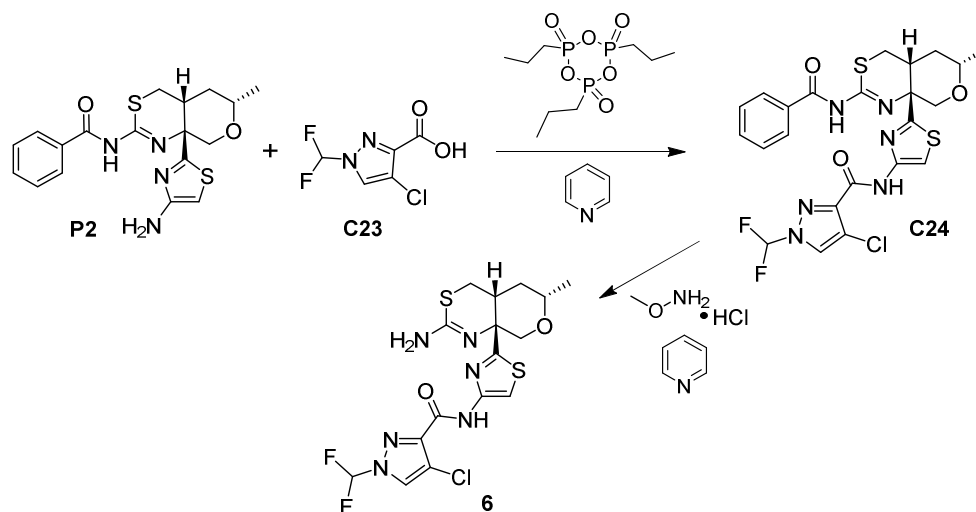
Etapla 2. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cianopiridin-2-carboxamida (5).

Clorhidrato de metoxilamina (483 mg, 5,78 mmol) y piridina (4,58 g, 57,9 mmol) se añadieron a una solución de **C20** (300 mg, 0,58 mmol) en etanol (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de la eliminación del solvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Kromasil Eternity XT C18, 10 μ m; fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 22% al 42% B) para obtener el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 69 mg, 0,17 mmol, 29%. LCMS m/z 414,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,44 (br s, 1H), 8,90-8,94 (m, 1H), 8,43 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,5-4,9 (br s, 2H), 3,92 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 44$ Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 13, 3$ Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 6

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3] tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**6**)





Etapla 1. Síntesis de 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (C21).

Una solución de ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (238 mg, 1,47 mmol) en metanol (9 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con ácido sulfúrico concentrado (98%, 0,10 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, tras lo cual se enfrió, se concentró al vacío y se dividió en acetato de etilo (15 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 mL) hasta que los lavados con agua alcanzaron pH 4-5, luego se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se obtuvo en forma de aceite incoloro claro. Rendimiento: 241 mg, 1,37 mmol, 93%. LCMS m/z 177,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J_{HF} = 60,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Etapla 2. Síntesis de 4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (C22).

Una solución de **C21** (235 mg, 1,33 mmol) y *N*-clorosuccinimida (600 mg, 4,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 mL) se calentó a 50 °C durante 16 horas. *N*-clorosuccinimida (0,40 g, 3,0 mmol) se añadió otra vez y el calentamiento se continuó durante 5 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL), se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 50% de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 158 mg, 0,750 mmol, 56%. GCMS m/z 210, 212 (M^+). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,79 (s, 1H), 7,89 (t, $J_{HF} = 58,5$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Etapas 3. Síntesis de ácido 4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (C23).

El compuesto **C22** se hidrolizó usando el método descrito para la síntesis de **C17 en el Ejemplo 3**. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 138 mg, 0,702 mmol, 95%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,62 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,87 (t, *J*_{HF} = 58,6 Hz, 1H).

Etapas 4. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (C24).

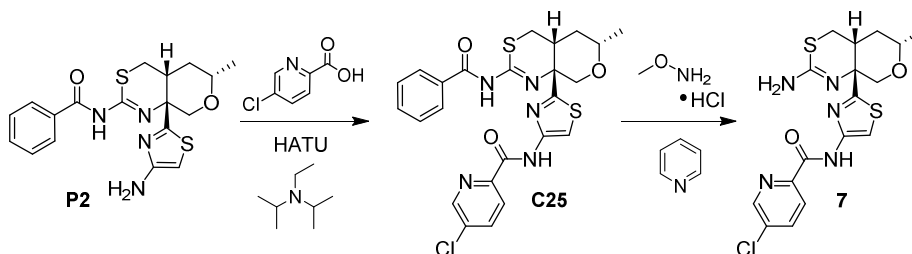
La reacción de **P2** con **C23** se llevó a cabo usando el método descrito para la síntesis de **C18** en el Ejemplo 3, dando como resultado el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 63 mg, 0,11 mmol, 71%. LCMS *m/z* 567,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,31 (s, 1H), 7,98-8,24 (br s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,70-7,83 (br s, 1H), 7,39-7,65 (m, 3H), 7,16 (t, *J*_{HF} = 60 Hz, 1H), 3,86-4,05 (m, 2H), 3,70-3,82 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 1H), 2,92-3,07 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 1H), 1,77-1,98 (m, 1H), 1,53-1,74 (m, 2H), 1,27-1,35 (m, 3H).

Etapas 5. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (6).

El compuesto **C24** se convirtió en el producto de acuerdo con el método descrito para la síntesis de **2** en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 41,9 mg, 90,5 μmol, 85%. LCMS *m/z* 463,0, 465,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,27 (br s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,15 (t, *J*_{HF} = 60 Hz, 1H), 4,46-4,66 (br s, 2H), 3,89 (AB cuarteto, *J*_{AB} = 11 Hz, Δ*v*_{AB} = 44 Hz, 2H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,58 (br d, *J* = 12 Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 7

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropiridin-2-carboxamida (**7**)



Etapas 1. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-

tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il]-5-cloropiridin-2-carboxamida (**C25**).

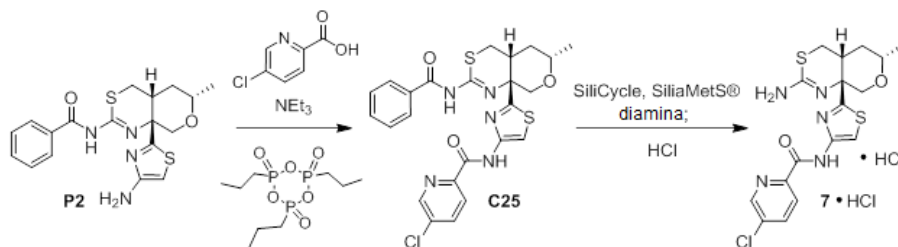
El ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico se hizo reaccionar con **P2** usando el método descrito para la síntesis de **C19** en el Ejemplo 4. El producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 80 mg, 0,15 mmol, 71%. LCMS m/z 527,9 $[M+H]^+$.

*Etapla 2. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il]-5-cloropiridin-2-carboxamida (**7**)}.*

Clorhidrato de metoxilamina (94,9 mg, 1,14 mmol) y piridina (899 mg, 11,4 mmol) se añadieron a una solución de **C25** (60 mg, 0,11 mmol) en etanol (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 horas. Las sustancias volátiles se removieron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μ m; fase móvil A: amoníaco acuoso, pH 10; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 45% al 65% B) para obtener el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 12,7 mg, 30,0 μ mol, 27%. LCMS m/z 423,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (br s, 1H), 8,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,5-4,8 (br s, 2H), 3,92 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 40,2$ Hz, 2H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,6, 4,2$ Hz, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,60 (dd, $J = 12, 3$ Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,51-1,59 (m, 1H), 1,30 (d $J = 6,2$ Hz, 3H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 7, sal de clorhidrato

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il]-5-cloropiridin-2-carboxamida, sal de clorhidrato (**7 · HCl**)



*Etapla 1. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il]-5-cloropiridin-2-carboxamida (**C25**)}.*

2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (solución al 50% en peso en acetato de etilo, 732 mL, 1,23 mol) se añadió durante 25 minutos a una

mezcla de 0 °C a 5 °C de **P2** (191,0 g, 491,6 mmol), ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (79,8 g, 506 mmol) y trietilamina (274 mL, 1,97 mol) en acetato de etilo (1,05 L). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, tras lo cual se diluyó con diclorometano (1,9 L) y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 1,9 L). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1,9 L), luego se desplazó con 2-propanol hasta un volumen de 2,8 L a una temperatura de 80 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C a 5 °C y se granuló durante 30 minutos; el sólido se recolectó por filtración y se lavó con 2-propanol frío, dando como resultado el producto en forma de un sólido rosa claro. Rendimiento: 226,3 g, 428,6 mmol, 87%.

Etapas 2. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d]]-[1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropiridin-2-carboxamida, sal de clorhidrato (7 · HCl).

SiliCycle, SiliaMetS® Diamina (1,13 kg, 1,28 mol) se añadió a una solución de **C25** (226,3 g, 428,6 mmol) en tolueno (2,26 L) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Luego se enfrió hasta 50 °C y se diluyó con tetrahidrofurano (2,26 L). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas para remover el reactivo SiliCycle y el taco filtrante se lavó con tetrahidrofurano (1 L). Los filtrados combinados se concentraron al vacío hasta un volumen de aproximadamente 2,5 L, tras lo cual se añadió ácido clorhídrico concentrado (73,6 mL, 884 mmol). La mezcla se concentró repetidamente al vacío con 2-propanol (3 x 2,3 L) hasta un volumen final de 2,3 L, luego se enfrió hasta 0 °C a 5 °C y se granuló durante 30 minutos. La filtración, seguida por lavado del sólido recolectado con 2-propanol frío, dio como resultado el producto en forma de un sólido (135,4 g). Se obtuvo producto adicional del reactivo gastado de SiliCycle de la siguiente manera: el material gastado se suspendió y se agitó en tetrahidrofurano (1,5 L), luego se filtró through tierra de diatomeas. El taco filtrante se lavó con tetrahidrofurano (500 mL) y los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar aproximadamente 55 g de material. Esto se mezcló con 2-propanol (550 mL), se trató con ácido clorhídrico concentrado (18,5 mL, 222 mmol) y se granuló a temperatura ambiente durante 30 minutos. La filtración y el lavado del sólido recolectado con 2-propanol frío dio como resultado producto adicional en forma de un sólido (42,1 g). Estos dos lotes de producto se combinaron, se trataron con metanol (1,8 L) y diclorometano (2,2 L) y se calentaron hasta reflujo. La solución resultante se concentró hasta un volumen de aproximadamente 1,5 L, luego se desplazó con 2-

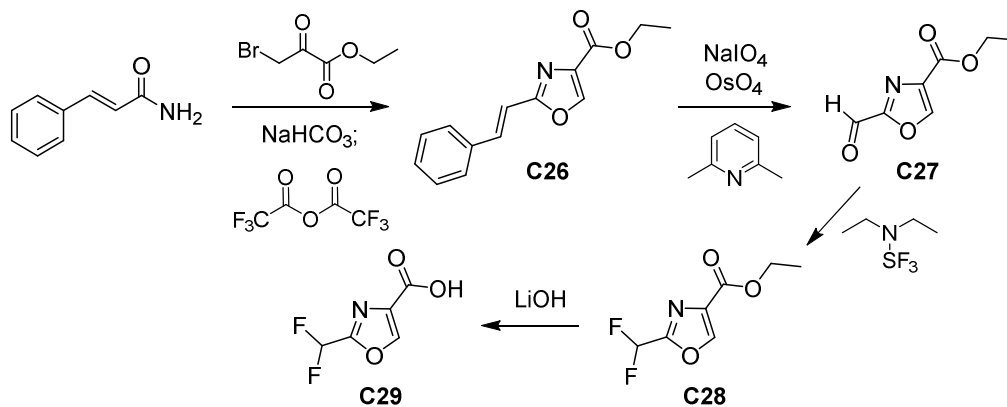
propanol hasta un volumen de aproximadamente 1,8 L. Esta mezcla se enfrió hasta 0 °C a 5 °C y se granuló durante 30 minutos; el sólido se recolectó por filtración y se lavó con 2-propanol frío, dando como resultado el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 165,8 g, 360,1 mmol, 84% LCMS m/z 424,3, 426,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 8,22 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 8,4, 0,7$ Hz, 1H), 8,09 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,19-3,26 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 1H), 1,83 (ddd, $J = 14, 4, 2,5$ Hz, 1H), 1,62 (ddd, $J = 14, 11,5, 11,5$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

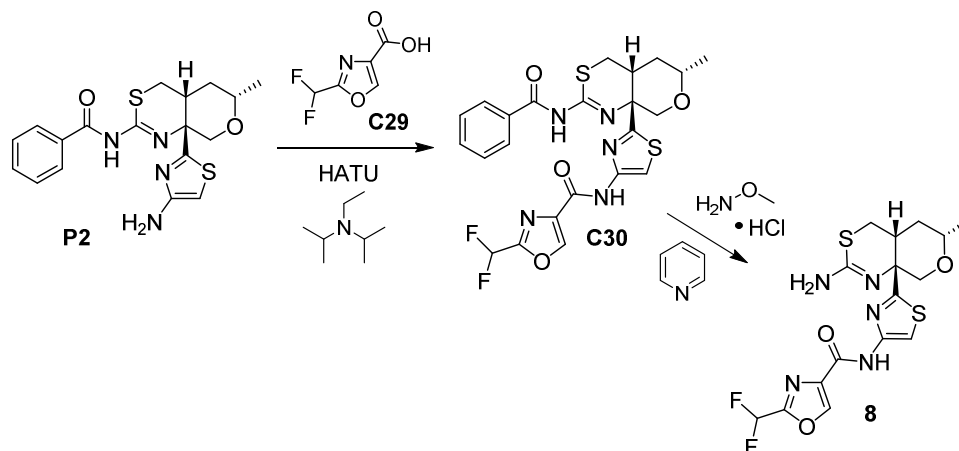
Generación del Ejemplo cristalino 7, sal de clorhidrato

Una muestra de Ejemplo 7 (150 mg, 0,35 mmol) se disolvió en etanol (10 mL) a 60 °C. Ácido clorhídrico concentrado (59,0 μ L, 0,708 mmol) se añadió y la suspensión se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación. Los cristales resultantes se recolectaron por filtración para obtener el producto en forma de un sólido blanco, que era cristalino por análisis de difracción de polvos por rayos X. Rendimiento: 147 mg, 0,319 mmol, 91%. LCMS m/z 424,1, 426,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,20 (br s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,5-9,9 (v br s, 1H), 8,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,5-8,85 (v br s, 1H), 8,23 (dd, mitad del patrón ABX, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 8,16 (d, mitad de AB cuarteto, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,04 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 3,01-3,12 (m, 3H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,39-1,51 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 8

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d] [1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (**8**)





Etapla 1. Síntesis de 2-[(E)-2-feniletetil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (C26).

Una mezcla de (2E)-3-fenilprop-2-enamida (2,00 g, 13,6 mmol) y bicarbonato de sodio (4,57 g, 54,4 mmol) en tetrahidrofurano (48 mL) se enfrió hasta 0 °C. El 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (3,16 mL, 25,2 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, tras lo cual se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (33 mL), se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con anhídrido trifluoroacético (14,8 mL, 105 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, luego se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 30% acetato de etilo en heptano) proporcionó producto parcialmente purificado; esto se cristalizó de heptano / acetato de etilo para obtener el producto en forma de agujas de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,52 g, 6,25 mmol, 46%. LCMS m/z 244,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 7,63 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 3H), 6,97 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de 2-formil-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (C27).

A una solución de **C26** (394 mg, 1,62 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 16 mL) se añadió 2,6-dimetilpiridina (375 μ L, 3,24 mmol), tetróxido de osmio (8,1 mg, 32 μ mol, en forma de una solución al 2,5% en peso en *ter*-butanol) y peryodato de sodio (1,39 g, 6,50 mmol). Después de 23 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua; la capa acuosa

se extrajo tres veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 80% de acetato de etilo en heptano) dio como resultado el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 102 mg, 0,603 mmol, 37%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,83 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapas 3. Síntesis de 2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (C28).

Trifluoruro de (dietilamino)azufre (126 μL , 0,954 mmol) se añadió a una solución a 0 °C de **C27** (102 mg, 0,603 mmol) en diclorometano (4 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 72 horas, la mezcla de reacción se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso 1 M, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 30% acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido escamoso blanco. Rendimiento: 72,5 mg, 0,379 mmol, 63%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (td, $J = 0,8, 0,3$ Hz, 1H), 6,70 (td, $J = 52,1, 0,3$ Hz, 1H), 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas 4. Síntesis de ácido 2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxílico (C29).

El hidróxido de litio (27,2 mg, 1,14 mmol) se añadió a una solución de **C28** (72,5 mg, 0,379 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano, agua y metanol (1:1:1, 3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Después de la eliminación de sustancias volátiles a presión reducida, el residuo se dividió entre éter dietílico (25 mL) y agua (25 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico, se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 30,3 mg, 0,186 mmol, 49%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,44 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,28 (t, $J_{\text{HF}} = 52$ Hz, 1H).

Etapas 5. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (C30).

La reacción de **C29** con **P2** se llevó a cabo usando el método descrito para la síntesis de **C9** en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco.

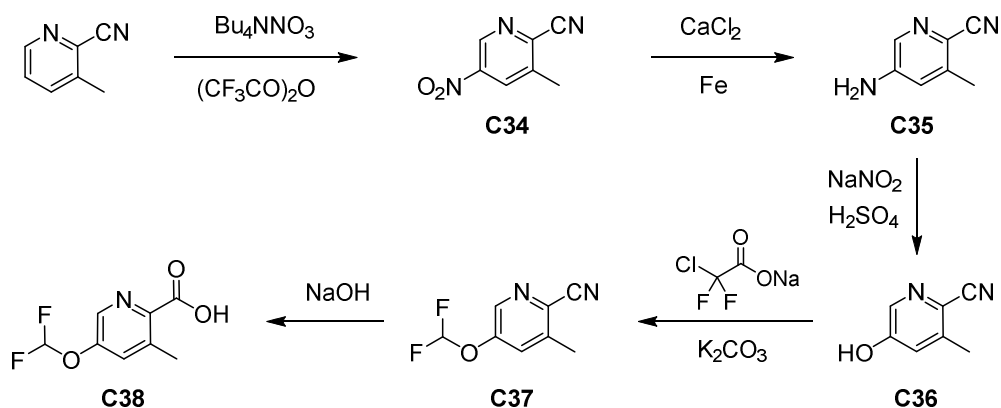
Rendimiento: 50,4 mg, 94,4 μ mol, 79%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,37 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,9-8,3 (br s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 6,71 (t, $J_{\text{HF}} = 52,4$ Hz, 1H), 3,95 (AB cuarteto, doblete campo arriba se amplifica, $J_{\text{AB}} = 12$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 23$ Hz, 2H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,17 (br dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 13, 2$ Hz, 1H), 1,83-1,97 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

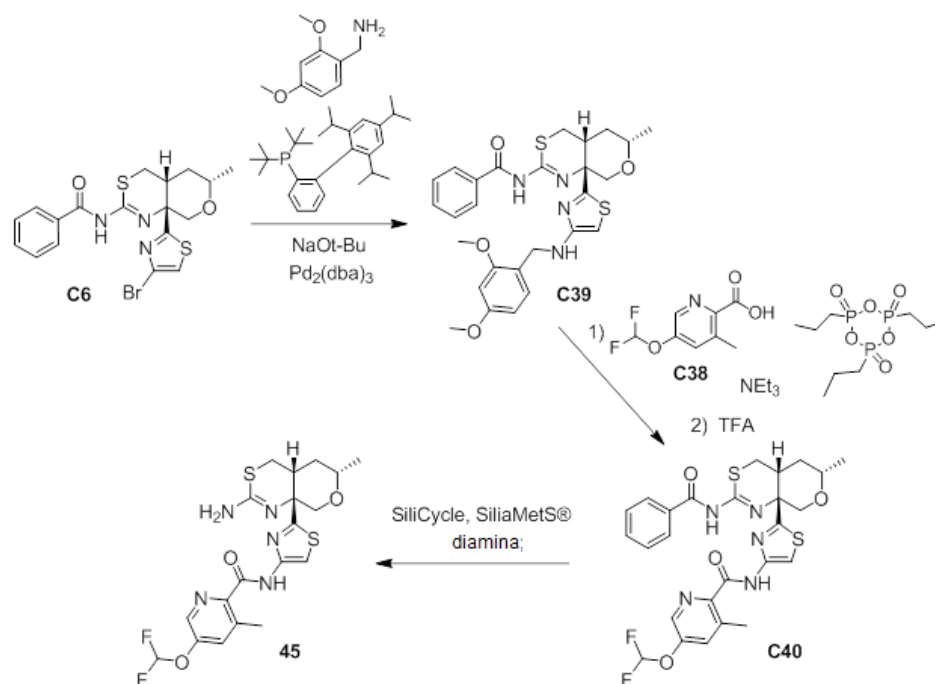
Etapas 6. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (8).

El compuesto **C30** se convirtió en el producto usando el método descrito para la síntesis de **5** en el Ejemplo 5. En este caso, el producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente: metanol en diclorometano). La adición de diclorometano a una solución de deuterocloroformo del material cromatografiado produjo un sólido que se aisló por filtración para obtener el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 7,9 mg, 18 μ mol, 19%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,33 (t, $J_{\text{HF}} = 52$ Hz, 1H), 3,95 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 12$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 82$ Hz, 2H), 3,70-3,81 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 3H), 1,79 (br d, $J = 13$ Hz, 1H), 1,39-1,52 (m, 1H), 1,21 (br d, $J = 5$ Hz, 3H).

Síntesis alternativa del Ejemplo 45

N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida





Etapa 1. Síntesis de 3-metil-5-nitropiridin-2-carbonitrilo (C34).

Una mezcla de 3-metilpiridin-2-carbonitrilo (128 g, 1,08 mol) y nitrato de tetrabutilamonio (363 g, 1,19 mol) en éter ter-butilmetílico (1,3 L) se enfrió hasta 4 °C. Anhídrido trifluoroacético (171 mL, 1,21 mol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 60 horas. Luego se ajustó a un pH de aproximadamente 7 por adición de solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío; la purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 10% acetato de etilo en éter de petróleo) dio como resultado el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 70 g, 0,43 mmol, 40%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,31-9,36 (m, 1H), 8,47-8,52 (m, 1H), 2,74 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 5-amino-3-metilpiridin-2-carbonitrilo (C35).

A una solución de **C34** (40,0 g, 245 mmol) en etanol (630 mL) y agua (70 mL) se añadió cloruro de calcio (13,6 g, 123 mmol), seguido por hierro en polvo (123 g, 2,20 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de filtrar la mezcla de reacción, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 10% al 50% de acetato de etilo en éter de petróleo). El producto se obtuvo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 20,0 g, 150 mmol, 61%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,07-4,19 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Etapas 3. Síntesis de 5-hidroxi-3-metilpiridin-2-carbonitrilo (C36).

Nitrito de sodio (solución acuosa 1,6 M con contenido de 10,3 g de nitrito de sodio, 149 mmol) se añadió lentamente a una solución a 0 °C de **C35** (18,0 g, 135 mmol) en agua (243 mL) y ácido sulfúrico concentrado (67,5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó a 100 °C durante 3 horas, tras lo cual se enfrió y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 75 mL) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 75 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 16 g, 120 mmol, 89%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (br s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

Etapas 4. Síntesis de 5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carbonitrilo (C37).

Una mezcla de **C36** (5,70 g, 42,5 mmol), clorodifluoroacetato de sodio (13,0 g, 85,3 mmol) y carbonato de potasio (17,6 g, 127 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (175 mL) se agitó durante 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y secuencialmente se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 x 200 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 200 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 5% al 15% acetato de etilo en éter de petróleo) dio el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 3,9 g, 21 mmol, 49%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (br d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 6,64 (t, *J*_{HF} = 71,5 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Etapas 5. Síntesis de ácido 5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxílico (C38).

Solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 124 mL, 124 mmol) se añadió a una solución de **C37** (7,60 g, 41,3 mmol) en etanol (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 70 °C. Luego se diluyó con éter ter-butimetílico (200 mL) y se extrajo con agua (2 x 100 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con éter ter-butimetílico (100 mL), se acidificaron hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrajeron con éter ter-butimetílico (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 6,6 g, 32 mmol, 77%. LCMS *m/z* 203,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (br d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,06 (t, *J*_{HF} = 72,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

Etapas 6. Síntesis de N-[(4aR,6S,8aR)-8a-{4-[(2,4-dimetoxibencil)amino]-1,3-tiazol-2-il}-

6-metil-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (C39).

Un recipiente cargado con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (3,54 g, 3,87 mmol), di-*ter*-butil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano (4,93 g, 11,6 mmol) y *ter*-butóxido de sodio (18,6 g, 194 mmol) se purgó dos veces con nitrógeno. 1,4-Dioxano (145 mL) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C (temperatura de reacción interna) durante 5 minutos, tras lo cual una solución de **C6** (35,0 g, 77,4 mmol) y 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (19,8 mL, 132 mmol) en 1,4-dioxano (140 mL) se añadió concurrentemente a través de 5 jeringas. Después de haber completado la adición, se continuó agitando durante 15 minutos a 85 °C (temperatura de reacción interna); la mezcla de reacción luego se removió del baño de aceite y rápidamente se enfrió hasta temperatura ambiente por inmersión en un baño de agua. Tierra de diatomeas y agua (600 mL) se añadieron y la mezcla se filtró a través de un taco de tierra de diatomeas. El taco se lavó con diclorometano (3 x 300 mL). La capa orgánica de los filtrados combinados se lavó con agua (3 x 300 mL) hasta que el pH de la capa acuosa resultante se hallara neutro. La capa orgánica luego se lavó secuencialmente con una solución acuosa de ácido cítrico (5%, 2 x 500 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 300 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se adsorbió en gel de sílice y se cromatografió [Gradiente: 10% al 100% (5% de trietilamina en acetato de etilo) en heptano]; el sólido anaranjado obtenido de cromatografía se trituró con éter dietílico (100 mL) para obtener el producto en forma de un sólido blanco (17,8 g). El filtrado de la trituración se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico (50 mL) para proporcionar producto adicional en forma de un sólido marrón (11,5 g). Rendimiento combinado: 29,3 g, 54,4 mmol, 70%. LCMS *m/z* 539,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04-8,27 (br s, 2H), 7,39-7,58 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (d, mitad de AB cuarteto, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, mitad del patrón ABX, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,21 (br s, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,23 (dd, *J* = 13, 4 Hz, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,6-1,69 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Etapas 7. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida (C40).

2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (solución al 50% en peso en acetato de etilo, 88,4 mL, 148 mmol) se añadió a una mezcla de **C38** (12,1 g,

59,6 mmol) y trietilamina (20,6 mL, 148 mmol) en acetato de etilo (80 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 20 minutos. El compuesto **C39** (20,0 g, 37,1 mmol) se introdujo y la agitación se continuó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 mL); la solución resultante se lavó secuencialmente con agua (2 x 150 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (250 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (250 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en diclorometano (1,5 L) y se trató con ácido trifluoroacético (140 mL); la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, tras lo cual se alcalinizó a pH 8 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~1 L). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 L), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0% al 5% de metanol en diclorometano) para obtener un sólido (24 g) que se trituró con acetato de etilo (100 mL) para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (21,3 g). Por análisis de ¹H RMN, este material contenía acetato de etilo. Rendimiento, corregido para el solvente: 19,3 g, 33,6 mmol, 91%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,62 (s, 1H), 8,34 (br d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,00-8,26 (v br s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 6,64 (t, *J*_{HF} = 72,1 Hz, 1H), 3,93-4,02 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,20 (br dd, *J* = 13, 4 Hz, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,61 (br dd, *J* = 13, 2,6 Hz, 1H), 1,84-1,98 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

*Etapa 8. Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida (**45**).*

Una solución de **C40** (21,0 g, 36,6 mmol) en xilenos (110 mL) se colocó en un tubo de presión y se trató con SiliCycle, SiliaMetS® diamina (70,0 g, 110 mmol); el tubo se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de colocar en a 135 °C baño de aceite. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente durante 20 minutos. Diclorometano (10 mL) se añadió y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, seguido por enjuague del taco filtrante con diclorometano (3 x 100 mL). La concentración de los filtrados combinados a presión reducida dio un aceite claro, que se sembró con un cristal del producto. La mezcla se volvió inmediatamente heterogénea y el sólido se recolectó por

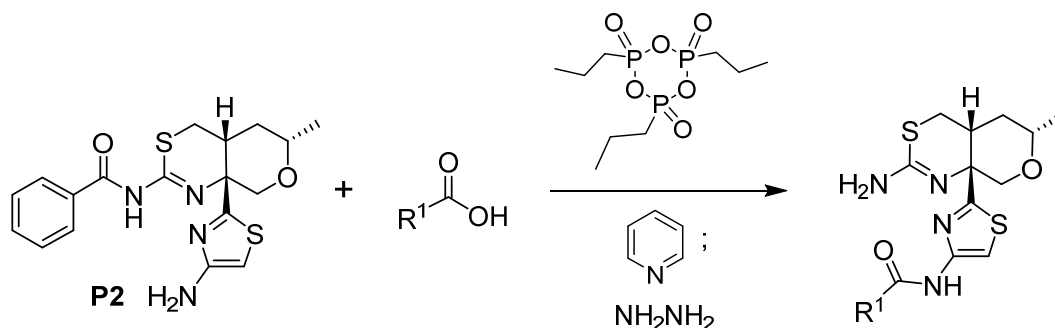
filtración, se lavó con tolueno (2 x 25 mL) y se agitó en éter dietílico (100 mL) durante 30 minutos. La filtración y el lavado del sólido recolectado con éter dietílico frío (2 x 100 mL) dio como resultado el producto en forma de un sólido blanco (12,8 g). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se filtró; el sólido aislado se agitó con éter dietílico (50 mL) durante 30 minutos, luego se filtró y se lavó con éter dietílico frío (2 x 100 mL). Esto dio producto adicional, en forma de un sólido blanquecino (3,3 g). Rendimiento combinado: 16,1 g, 34,3 mmol, 94%. LCMS m/z 470,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,57 (br s, 1H), 8,32 (br d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (br d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,63 (t, $J_{HF} = 72,2$ Hz, 1H), 4,51-4,59 (br s, 2H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 32,5$ Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,54 (ddd, $J = 13, 4, 2$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Generación del Ejemplo cristalino 45

Una muestra del Ejemplo 45 (94,0 mg, 0,200 mmol) se mezcló con acetato de propan-2-ilo (1,0 mL) y se calentó hasta 55 °C. La suspensión fina se agitó a 55 °C a 60 °C durante 2 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. La filtración, seguido por lavado de la torta filtrante con acetato de propan-2-ilo, dio el Ejemplo 45 en forma de un sólido blanquecino. Este material era cristalino por análisis de difracción de polvos por rayos X. Rendimiento: 60 mg, 0,13 mmol, 64%. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,81 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (t, $J_{HF} = 73,0$ Hz, 1H), 6,25 (br s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,57-3,66 (m, 1H), 2,85-2,94 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 5H), 1,49-1,66 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Método A

*Síntesis de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}amidas por N-acilación de **P2** seguido por hidrólisis selectiva*

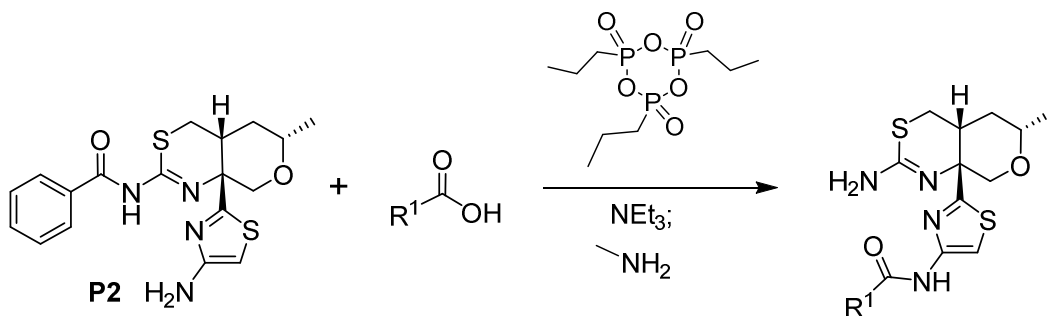


Una solución de **P2** (25,2 mg, 64,9 μ mol) en acetato de etilo (0,5 mL) se añadió

al ácido carboxílico apropiado (78 μmol). 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (solución al 50% en peso en acetato de etilo, 0,26 mL, 0,13 mmol) y piridina (21 μL , 0,26 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se dividió luego en agua (1,5 mL) y acetato de etilo (2,4 mL) con vórtex. La capa orgánica se pasó a través de un cartucho de extracción en fase sólida (6 mL) cargado con sulfato de sodio (~1 g); este procedimiento de extracción se repitió dos veces. Los eluyentes combinados se concentraron al vacío, se disolvieron en etanol (0,75 mL), se trataron con monohidrato de hidrazina (51 μL , 1,0 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la eliminación del solvente al vacío, el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando uno de los siguientes métodos: 1) Columna: Waters XBridge C18, 5 μm ; fase móvil A: 0,03% de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: [5% o 10%] al 100% B. 2) Waters Sunfire C18, 5 μm ; fase móvil A: 0,05% de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5% al 100% de B.

Método B

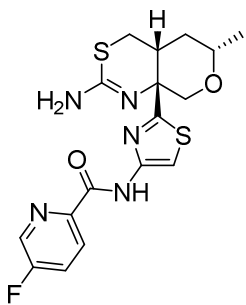
*Síntesis alternativa de N-{2-[(4aR,6S,8aR)-2-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-8a(8H)-il]-1,3-tiazol-4-il}amidas por N-acilación de **P2** seguido por hidrólisis selectiva*

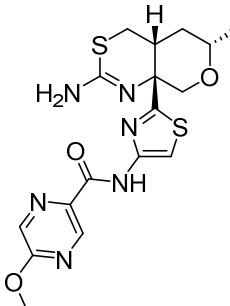
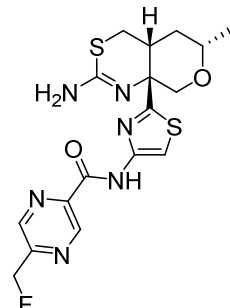
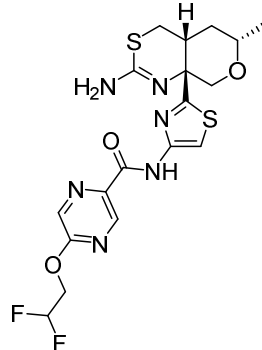


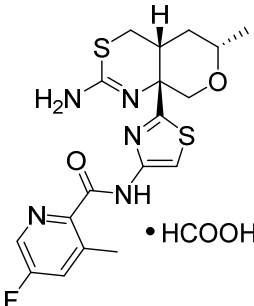
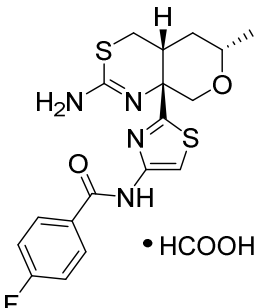
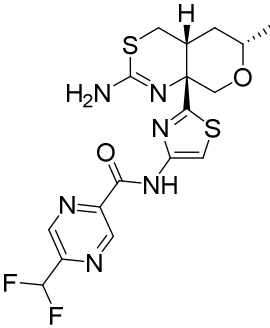
Una solución de **P2** (46,6 mg, 0,120 mmol) en acetato de etilo (1,5 mL) se añadió del ácido carboxílico apropiado (0,12 mmol) y la mezcla se enfrió en una caja de hielo seco. Trietilamina (70 μL , 0,50 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (solución al 50% en peso en acetato de etilo, 0,14 mL, 0,24 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 a 6 horas. Se dividió luego en solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio (1,5 mL) y acetato de etilo (2,4 mL) con vórtex. La capa orgánica se pasó a través de un cartucho de extracción

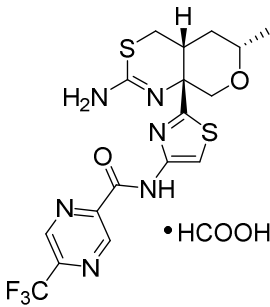
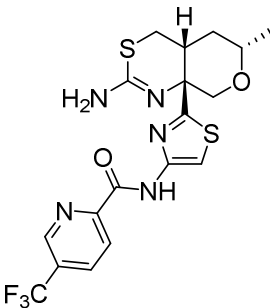
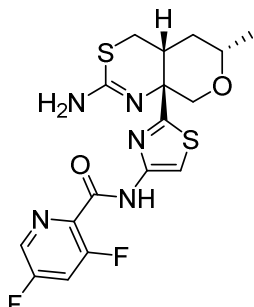
en fase sólida (6 mL) cargado con sulfato de sodio (~1 g); este procedimiento de extracción se repitió dos veces. Los eluyentes combinados se concentraron al vacío, se disolvieron en etanol (0,5 mL), se trataron con una solución de metilamina en etanol (33% en peso, 0,5 mL, 4 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la eliminación del solvente al vacío, el producto se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 5 µm; fase móvil A: 0,03% de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5% al [40% o 100%] de B).

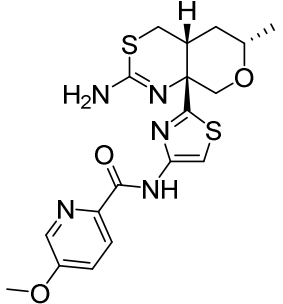
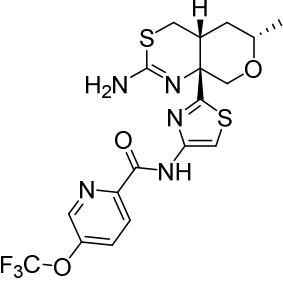
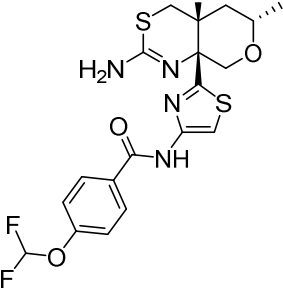
Tabla 1. Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos para los Ejemplos 9 - 58 y 87 - 109

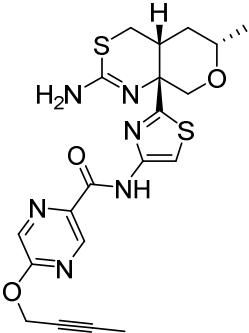
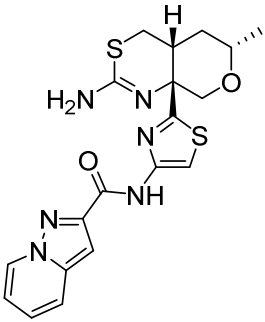
Número de Ejemplo	Método de preparación; materiales de partida no comerciales	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm); espectro de masa, ion m/z iónica observada (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa m/z [M+H] ⁺ (a menos que se indique otra cosa)
9	Ejemplo 2		10,37 (br s, 1H), 8,47 (br d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,32 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 4,6, 0,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 8,0, 2,8 Hz, 1H), 3,91 (AB cuarteto, <i>J</i> _{AB} = 11,1 Hz, Δ <i>v</i> _{AB} = 38,0 Hz, 2H), 3,75 (dq, <i>J</i> = 11,2, 6,1, 2,3 Hz, 1H), 3,17 (dd, <i>J</i> = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 12,5, 2,8 Hz, 1H), 1,81 (ddd, <i>J</i> = 13, 13, 11,4 Hz, 1H), 1,54 (ddd, <i>J</i> = 13,4, 4,2, 2,4 Hz, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); 408,3

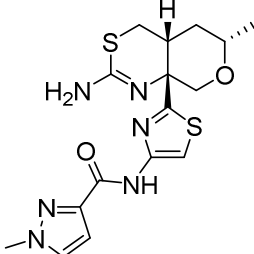
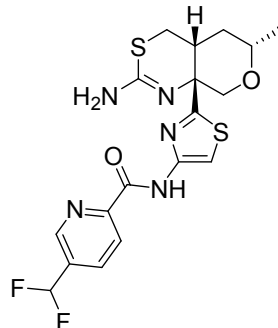
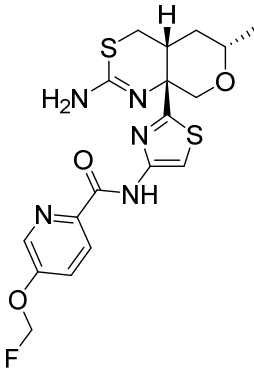
10	Ejemplo 2		10,11 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,92 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,2$ Hz, $\Delta v_{AB} = 46,6$ Hz, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,5$, 3,7 Hz, 1H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,60 (br dd, $J = 12,6$, 2 Hz, 1H), 1,74-1,87 (m, 1H), 1,51-1,59 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H); 421,3
11	Ejemplo 4		10,27 (br s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,67 (d, $J_{HF} = 46,4$ Hz, 2H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,2$ Hz, $\Delta v_{AB} = 39,4$ Hz, 2H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 423,0
12	Ejemplo 4		10,11 (br s, 1H), 9,01 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,17 (tt, $J = 55, 4$ Hz, 1H), 4,67 (td, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,10 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,20 (dd, $J = 12,6, 3,6$ Hz, 1H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,63 (dd, $J = 13, 2$ Hz, 1H), 1,74-1,87 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 493,0 $[M+Na]^+$

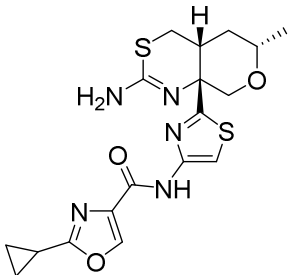
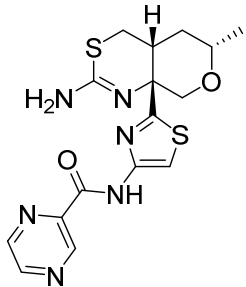
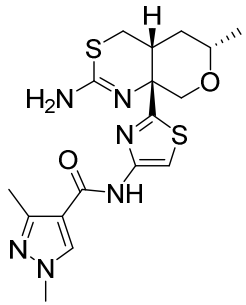
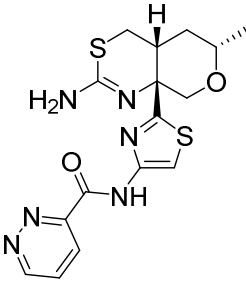
13	Ejemplo 4		10,55 (br s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,21 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,63 (dd, $J = 13, 2$ Hz, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 422,0
14	Ejemplo 4		^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (br s, 1H), 7,98-8,05 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (br dd, $J = 8,8$, 8,8 Hz, 2H), 3,98 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,9$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}} = 8,8$ Hz, 2H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,15 (dd, $J = 12,9$, 4,0 Hz, 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 2,85 (dd, $J = 12,8$, 2,6 Hz, 1H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 406,9
15	Ejemplo 4 ¹		10,25 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,80 (t, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 1H), 4,5-4,7 (br s, 2H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,1$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}} = 39,2$ Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,6$, 4,1 Hz, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 12,6$, 2,8 Hz, 1H), 1,76-1,87 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 441,0

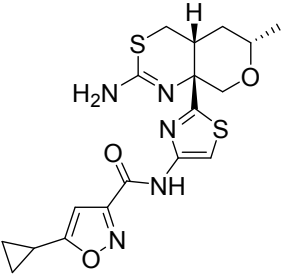
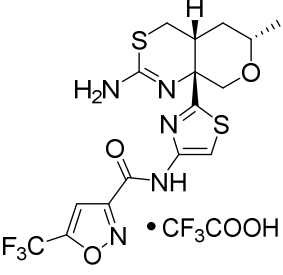
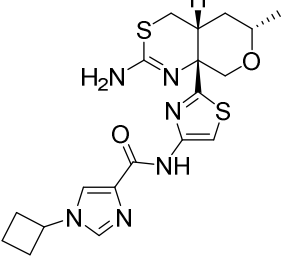
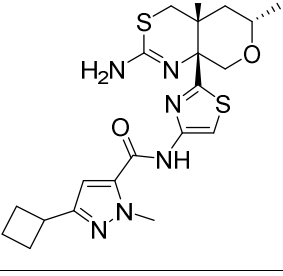
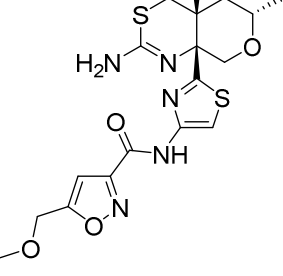
16	Ejemplo 4 ¹		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,49 (br s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,5$ Hz, $\Delta v_{AB} = 22,0$ Hz, 2H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,74 (dd, $J = 13, 3$ Hz, 1H), 1,61-1,77 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); 459,0
17	Ejemplo 4		10,49 (br s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,18 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,46-4,82 (br s, 2H), 3,92 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,2$ Hz, $\Delta v_{AB} = 36,1$ Hz, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,7, 4,1$ Hz, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 458,0
18	Ejemplo 4		10,21 (br s, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 4,4-4,9 (br s, 2H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta v_{AB} = 40,3$ Hz, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,7, 3,7$ Hz, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,4, 2,6$ Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 425,9

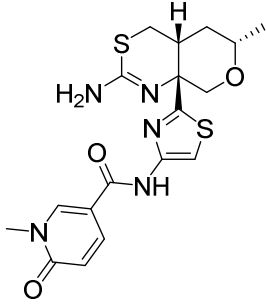
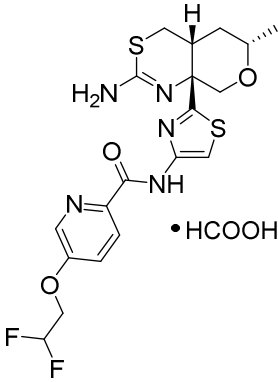
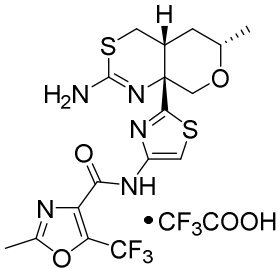
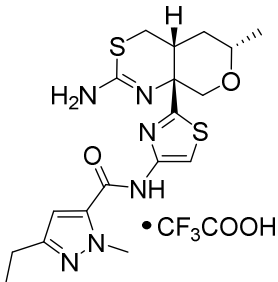
19	Ejemplo 4		10,40 (br s, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 4,4-4,9 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93-3,99 (m, 1H), 3,87 (d, mitad de AB cuarteto, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,13-3,22 (m, 1H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 1,74-1,87 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 441,9 [M+Na] ⁺
20	Ejemplo 4		10,40 (br s, 1H), 8,52-8,57 (m, 1H), 8,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,77 (br d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,45-4,85 (br s, 2H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 38,1$ Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,60 (dd, $J = 12,6, 2,3$ Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,51-1,59 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 474,0
21	Ejemplo 4		8,66 (br s, 1H), 7,94 (br d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (br d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,61 (t, $J_{HF} = 73,0$ Hz, 1H), 4,4-4,9 (br s, 2H), 3,89 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,2$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 49,6$ Hz, 2H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,71-2,80 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 476,9 [M+Na] ⁺

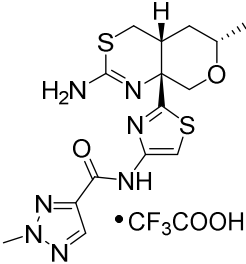
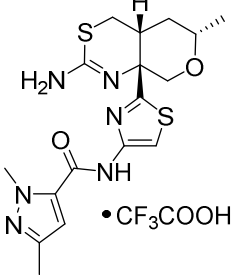
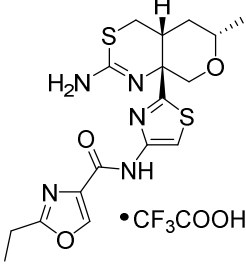
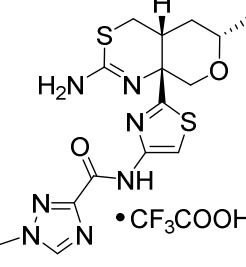
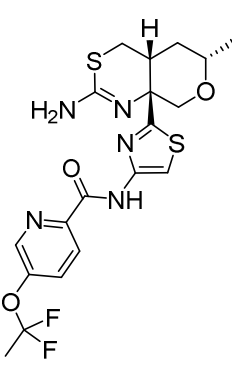
22	Ejemplo 4		10,10 (br s, 1H), 9,03 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,06 (br q, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,45-4,75 (br s, 2H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 39,8$ Hz, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,4, 4,0$ Hz, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,5, 2,4$ Hz, 1H), 1,90 (t, $J = 2,3$ Hz, 3H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 481,0 [M+Na] ⁺
23	Ejemplo 4		9,64 (br s, 1H), 8,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 7, 7$ Hz, 1H), 4,45-4,85 (br s, 2H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 38,8$ Hz, 2H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,5, 3,8$ Hz, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,7, 2,4$ Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 428,9

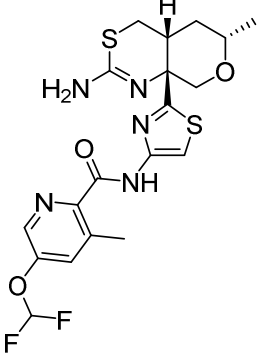
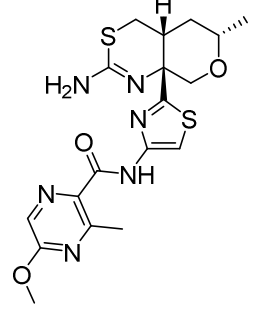
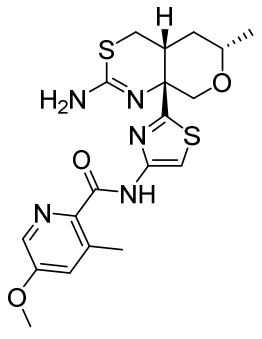
24	Ejemplo 4		9,38 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94-3,98 (m, 1H), 3,85 (d, mitad de AB cuarteto, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,54 (ddd, $J = 13,3, 4,0, 2,4$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 392,9
25	Ejemplo 4		10,52 (br s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,08 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,82 (t, $J_{\text{HF}} = 55,7$ Hz, 1H), 4,55-4,95 (br s, 2H), 3,93 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,3$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 41,3$ Hz, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); 439,9
26	Ejemplo 4 ²		10,40 (br s, 1H), 8,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 5,82 (d, $J_{\text{HF}} = 53,5$ Hz, 2H), 4,5-4,85 (br s, 2H), 3,92 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 38,5$ Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,51-1,58 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 437,9

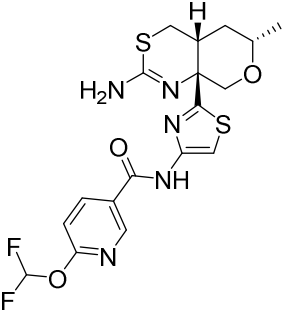
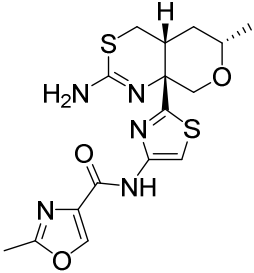
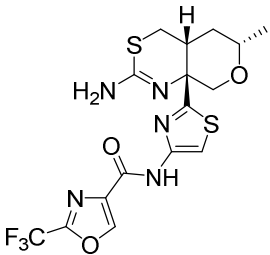
27	Ejemplo 4		9,32 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,45-4,85 (br s, 2H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 42,4$ Hz, 2H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 12,5, 3,7$ Hz, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,09-1,17 (m, 4H); 441,9 $[M+Na]^+$
28	Método A; P2		1,48 minutos ³ ; 391,0
29	Método A; P2		1,42 minutos ³ ; 407,1
30	Método A; P2		1,42 minutos ³ ; 391,0

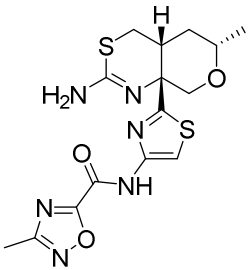
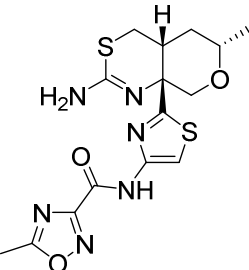
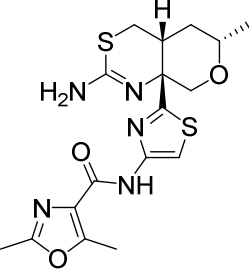
31	Método A; P2		2,04 minutos ³ ; 420,0
32	Método A; P2⁴		2,11 minutos ³ ; 448,1
33	Método A; P2		1,54 minutos ³ ; 433,1
34	Método A; P2⁵		2,08 minutos ³ ; 447,1
35	Método A; P2		1,68 minutos ³ ; 424,0

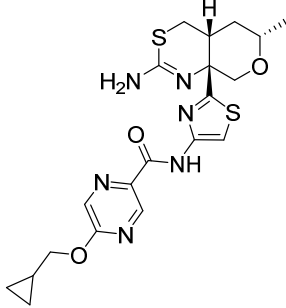
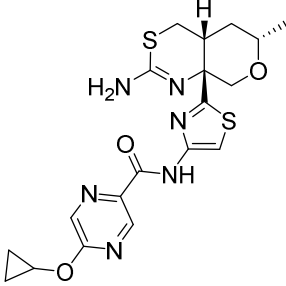
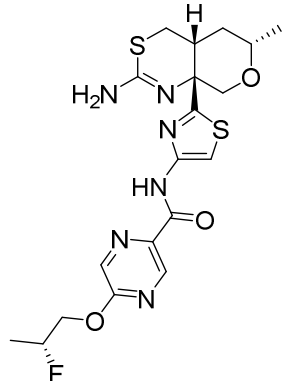
36	Método A; P2		1,30 minutos ³ ; 420,0
37	Ejemplo 4 ⁶		10,38 (br s, 1H), 8,33 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 6,16 (tt, $J = 55, 4$ Hz, 1H), 4,33 (td, $J = 12,8, 3,8$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1H), 2,93-3,02 (m, 1H), 2,64 (br d, $J = 13$ Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H); 469,9
38	Método A; P2		2,08 minutos ³ ; 462,1
39	Método A; P2		1,78 minutos ³ ; 421,2

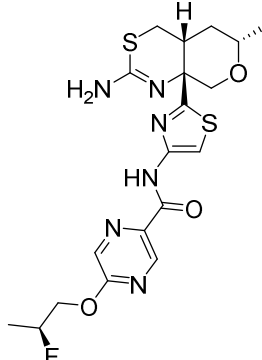
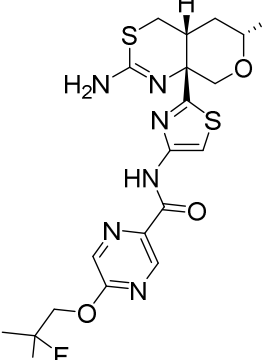
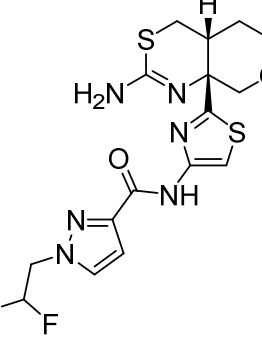
40	Método A; P2 ⁷		1,43 minutos ³ ; 394,2
41	Método A; P2		1,60 minutos ³ ; 407,2
42	Método A; P2		1,80 minutos ³ ; 408,2
43	Método A; P2		1,25 minutos ³ ; 394,2
44	Ejemplo 1 ^{8,9}		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,59 (br s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,28 (br s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,58-3,67 (m, 1H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,06 (t, <i>J</i> _{HF} = 14,2 Hz, 3H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H); 469,9

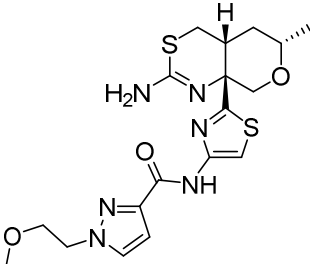
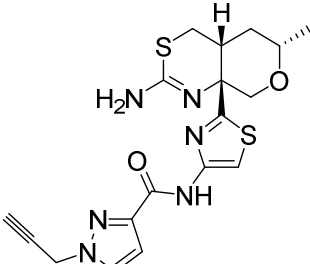
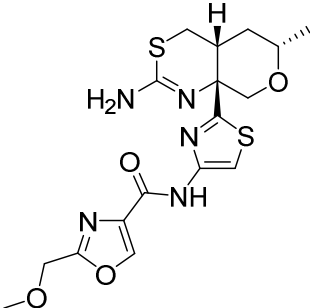
45	Ejemplo 4		10,57 (br s, 1H), 8,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 6,63 (t, $J_{\text{HF}} = 72,2$ Hz, 1H), 4,5-4,65 (br s, 2H), 3,92 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 33,9$ Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,4, 4,0$ Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,51-1,58 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 469,9
46	Ejemplo 4		10,36 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,52-4,62 (br s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 33,7$ Hz, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,4, 2,6$ Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 434,8
47	Ejemplo 4		10,61 (br s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,08 (br d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,5-4,7 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 30,6$ Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,4, 4,0$ Hz, 1H), 2,81 (br s, 3H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 1,80 (ddd, $J = 13,0, 12,8, 11,5$ Hz, 1H), 1,53 (ddd, $J = 13,4, 4,2, 2,3$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 433,9

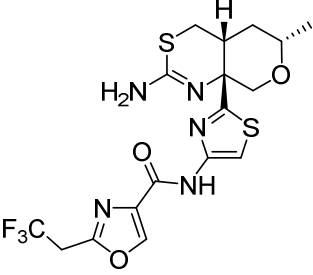
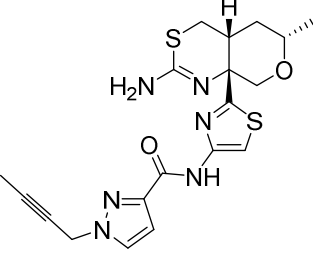
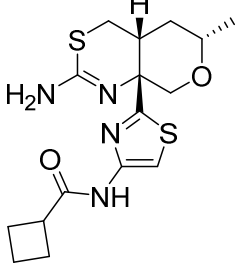
48	Ejemplo 3 ¹⁰		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (t, <i>J</i> _{HF} = 72,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 1H), 2,84-2,93 (m, 1H), 2,62-2,73 (m, 2H), 1,51-1,66 (m, 2H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H); 455,9
49	Ejemplo 3 ¹¹		9,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,04 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,85 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,74 (dq, <i>J</i> = 11,5, 5,9, 2,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,64 (dd, <i>J</i> = 12,9, 2,7 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,79 (td, <i>J</i> = 12,9, 11,3 Hz, 1H), 1,58 (ddd, <i>J</i> = 13,5, 4,1, 2,3 Hz, 1H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); 394,0
50	Ejemplo 3 ¹⁰		9,34 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,94 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,15 (dd, <i>J</i> = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,60 (dd, <i>J</i> = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,51-1,58 (m, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H); 448,0

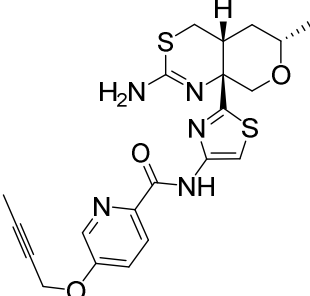
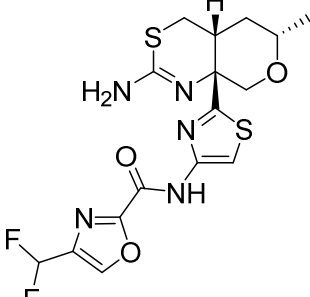
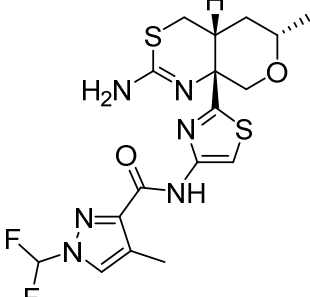
51	Ejemplo 3 ¹⁰		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,03 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,29 (br s, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 1H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H); 394,8
52	Ejemplo 3		9,40 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,70 (br s, 2H), 3,94 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,14 (dd, <i>J</i> = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 12,7, 2,6 Hz, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H); 394,9
53	Ejemplo 3		9,39 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,69 (br s, 2H), 3,93 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 3,82 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,68- 3,77 (m, 1H), 3,15 (dd, <i>J</i> = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,57 (dd, <i>J</i> = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,74- 1,85 (m, 1H), 1,49-1,56 (m, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H); 407,9

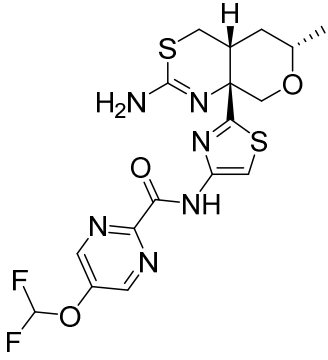
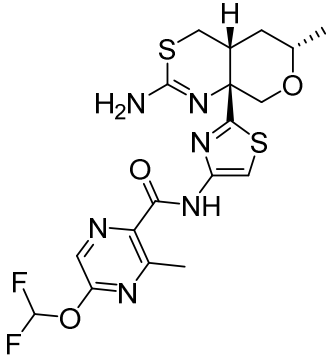
54	P2 ¹²		10,03 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 12,7, 4,1$ Hz, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,53 (dd, $J = 12,9, 2,7$ Hz, 1H), 1,66-1,81 (m, 1H), 1,44-1,52 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,16-1,31 (m, 1H), 0,55-0,66 (m, 2H), 0,28-0,37 (m, 2H); 461,1
55	P2 ¹²		10,03 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,34 (tt, $J = 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 12,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,74-2,82 (m, 1H), 2,53 (dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz, 1H), 1,66-1,83 (m, 1H), 1,44-1,51 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 0,74-0,88 (m, 4H); 447,3
56	P2 ¹²		10,11 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), [4,97-5,05 y 5,09-5,18 (m, $J_{\text{HF}} = 49,1$ Hz, 1H)], 4,43-4,73 (m, 2H), 4,59 (br s, 2H), 3,95 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,69-3,80 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,7, 2,9$ Hz, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 4H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 467,1

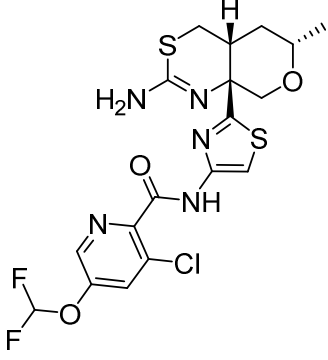
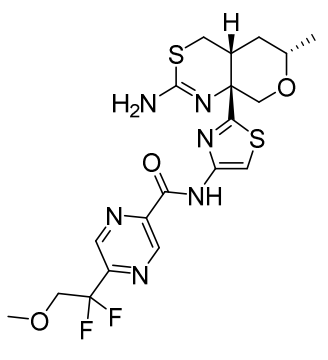
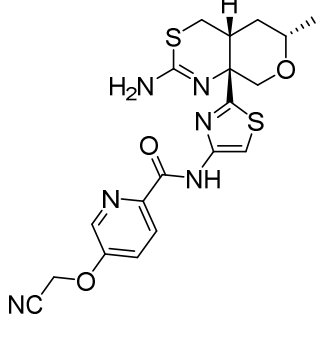
57	P2 ¹²		10,11 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), [4,97-5,05 y 5,09-5,18 (m, $J_{\text{HF}} = 49,2$ Hz, 1H)], 4,44-4,63 (m, 2H), 4,56 (br s, 2H), 3,95 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 4H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 467,1
58	P2 ¹²		10,10 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,62 (t, $J_{\text{HF}} = 11,9$ Hz, 2H), 4,56 (br s, 2H), 3,96 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,82 (dq, $J = 12,5, 3,6$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz, 1H), 1,73-1,87 (m, 4H), 1,54 (ddd, $J = 13,5, 4,1, 2,3$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 485,1
87	Ejemplo 3 ¹⁰		9,33 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,15 (tt, $J = 55,3, 4$ Hz, 1H), 4,53 (td, $J = 13,4, 4,1$ Hz, 2H), 4,5-4,7 (v br s, 2H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 40,2$ Hz, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 12,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,6, 2,6$ Hz, 1H), 1,74-1,87 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,29

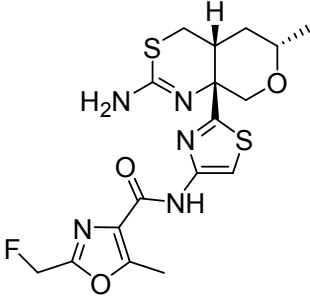
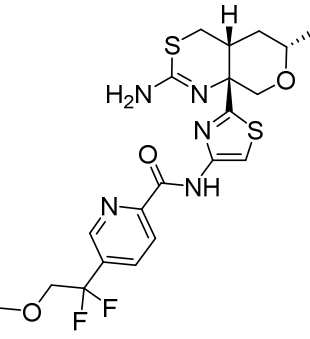
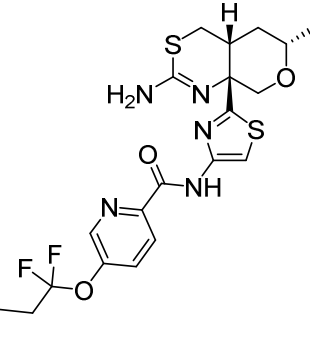
			(d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 442,9
88	Ejemplo 3		9,37 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,45-4,75 (v br s, 2H), 4,33 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 38,1$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 12,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,6, 2,5$ Hz, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 436,9
89	Ejemplo 3 ¹³		9,37 (br s, 1H), 7,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 4,50-4,74 (br s, 2H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 40,6$ Hz, 2H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 12,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 416,9
90	Ejemplo 3		9,42 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,89 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 49,6$ Hz, 2H), 3,67-3,79 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,11-3,21 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,59 (br d, $J = 12$ Hz, 1H), 1,73-1,87 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H); 423,9

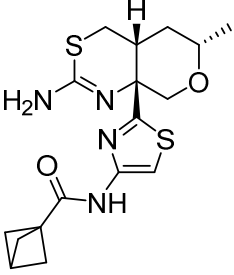
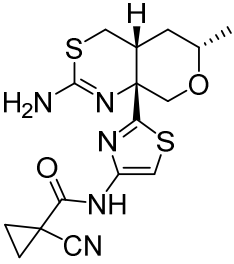
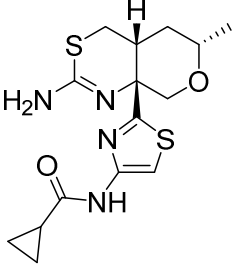
91	Ejemplo 3		9,34 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 47,6$ Hz, 2H), 3,64-3,80 (m, 3H), 3,11-3,20 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 1,73-1,87 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H); 461,9
92	Ejemplo 89		^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,22 (br s, 1H), 7,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,27 (br s, 2H), 5,07-5,12 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 2H), 1,86 (t, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,51-1,66 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); 430,9
93	Método B; P2		1,57 minutos³; 367,1

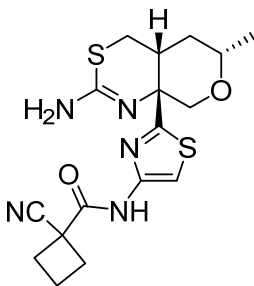
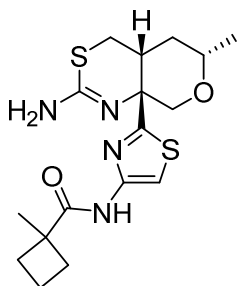
94	Ejemplo 3 ¹⁰		10,40 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (br d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,53-4,8 (br s, 2H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 33,6$ Hz, 2H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,58 (br d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,88 (br s, 3H), 1,73-1,87 (m, 1H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H); 457,9
95	Ejemplo 2 ¹⁴		¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ 9,50 (br s, 1H), 8,10 (td, $J = 2,2$, 0,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,72 (td, $J = 54,5$, 0,7 Hz, 1H), 4,56 (br s, 2H), 3,88 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,0$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 37,8$ Hz, 2H), 3,67-3,79 (m, 1H), 3,14 (dd, $J = 12,5$, 3,9 Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,60 (dd, $J = 12,5$, 2,7 Hz, 1H), 1,73-1,88 (m, 1H), 1,55 (ddd, $J = 13$, 4, 2 Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H); 430,3
96	Ejemplo 3 ¹⁵		9,37 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,14 (t, $J_{HF} = 60,4$ Hz, 1H), 4,4-4,9 (v br s, 2H), 3,90 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,2$ Hz, $\Delta\nu_{AB} = 41,7$ Hz, 2H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 12,6$, 4,0 Hz, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,6$, 2,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,54 (ddd, $J = 13$, 4, 2 Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 442,9

97	Ejemplo 2 ¹⁶		¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃), δ 10,35 (br s, 1H), 8,79-8,81 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 6,72 (t, J_{HF} = 70,9 Hz, 1H), 4,01 (br d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 12,6, 4,0 Hz, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 12,6, 2,8 Hz, 1H), 1,81 (ddd, J = 13, 13, 11 Hz, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H); 457,1
98	Ejemplo 3 ¹⁷		10,32 (br s, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (t, J_{HF} = 71,6 Hz, 1H), 4,45-4,85 (v br s, 2H), 3,90 (AB cuarteto, J_{AB} = 11,1 Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}}$ = 36,0 Hz, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 12,6, 3,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,54 (ddd, J = 13, 4, 2 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 3H); 471,0

99	Ejemplo 3		10,35 (br s, 1H), 8,42 (br d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (br d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,67 (t, $J_{\text{HF}} = 71,3$ Hz, 1H), 4,47-4,81 (v br s, 2H), 3,91 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,1$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}} = 38,3$ Hz, 2H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 12,5$, 4,0 Hz, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 12,6$, 2,7 Hz, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,54 (ddd, $J = 13$, 4, 2 Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 489,9
100	Ejemplo 3 ^{18,19,20}		10,26 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,12 (t, $J_{\text{HF}} = 12,4$ Hz, 2H), 3,96 (AB cuarteto, el doblete campo abajo está ampliado, $J_{\text{AB}} = 11,4$ Hz, $\Delta v_{\text{AB}} = 69,2$ Hz, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 12,7$, 3,9 Hz, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 2,65 (dd, $J = 12,8$, 2,2 Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 485,2
101	Footnote 21		10,38 (br s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,7$, 2,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,08 (br d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,21 (dd, $J = 12,7$, 3,8 Hz, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 2,65 (dd, $J = 12,7$, 2,4 Hz, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 445,1

102	Ejemplo 3 ²²		9,40 (br s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,36 (d, $J_{\text{HF}} = 47,4$ Hz, 2H), 4,35-4,90 (v br s, 2H), 3,88 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 10,9$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 42$ Hz, 2H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,15 (dd, $J = 12, 3$ Hz, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,54-2,62 (m, 1H), 1,73-1,86 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H); 425,9
103	Ejemplo 3 ^{23,24}		10,53 (br s, 1H), 8,76-8,80 (m, 1H), 8,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,5-4,7 (br s, 2H), 3,92 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,1$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 35,4$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J_{\text{HF}} = 12,2$ Hz, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 12,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,60 (dd, $J = 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,55 (ddd, $J = 13, 4, 2$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H); 484,1
104	Ejemplo 3 ^{10,18,25}		10,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 4,3-5,7 (v br s, 2H), 3,94 (AB cuarteto, $J_{\text{AB}} = 11,3$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 49,2$ Hz, 2H), 3,69-3,81 (m, 1H), 3,19 (dd, $J = 12, 3$ Hz, 1H), 2,82-2,93 (m, 1H), 2,61 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,17-2,33 (m, 2H), 1,73-1,88 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 484,1

105	Ejemplo 104		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (s, 1H), 3,84 (AB cuarteto, J_{AB} = 11,1 Hz, Δv_{AB} = 23,3 Hz, 2H), 3,66-3,76 (m, 1H), 3,03 (dd, J = 12,7, 4,0 Hz, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 12,7, 2,7 Hz, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,66-1,77 (m, 1H), 1,58 (ddd, J = 13, 4, 2,5 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,1 Hz, 3H); 379,1
106	Ejemplo 3 ¹⁹		8,86 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,4-4,8 (v br s, 2H), 3,86 (AB cuarteto, J_{AB} = 11,1 Hz, Δv_{AB} = 42,6 Hz, 2H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 1,74-1,85 (m, 3H), 1,6-1,7 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua), 1,55 (ddd, J = 13, 4, 2 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 3H); 378,0
107	Método B; P2		1,30 minutos ³ ; 353,1

108	Ejemplo 100		8,52 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,37-4,75 (v br s, 2H), 3,85 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta v_{AB} = 46,8$ Hz, 2H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,12 (dd, $J = 12,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,82-2,97 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 3H), 2,28-2,41 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 392,4
109	Ejemplo 3 ¹⁸		7,94 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,35-4,85 (v br s, 2H), 3,87 (AB cuarteto, $J_{AB} = 11,1$ Hz, $\Delta v_{AB} = 46,0$ Hz, 2H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,14 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,48-2,61 (m, 3H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,49-1,56 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); 381,0

1. En este caso, el acoplamiento de amida se llevó a cabo haciendo reaccionar **P2** con el cloruro de ácido que fue generado por reacción del correspondiente ácido carboxílico con cloruro de oxalilo y *N,N*-dimetilformamida.

2. La reacción de 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo con bromo(fluoro)metano y carbonato de cesio en *N,N*-dimetilformamida dio 5-(fluorometoxi)piridin-2-carboxilato de metilo; hidrólisis de éster con hidróxido de litio dio como resultado el ácido 5-(fluorometoxi)piridin-2-carboxílico requerido.

3. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; fase móvil A: 0,05% de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5,0% al 95% B, lineal durante 4,0 minutos; tasa de flujo: 2 mL/minuto.

4. El ácido 5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-carboxílico requerido se puede preparar usando el método de D. W. Piotrowski et al., solicitud internacional *PCT*, WO 2003093250 A2, 13 de noviembre de 2003.

5. Reacción de 1-ciclobutiletanona con oxalato de dietilo y etóxido de sodio dio 4-ciclobutil-2,4-dioxobutanoato de etilo que se condensó con hidrato de hidrazina para obtener 3-ciclobutil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo. La sujeción a dimetilsulfato dio 3-ciclobutil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo que se hidrolizó con hidróxido de sodio en etanol para obtener el ácido 3-ciclobutil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico requerido.

6. Reacción de 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo con 2-bromo-1,1-difluoroetano y carbonato de potasio dio 5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxilato de metilo; la hidrólisis de éster mediada por hidróxido de litio dio como resultado el ácido 5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico requerido.

7. Tratamiento de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno con azida sódica fue seguido por reacción con prop-2-inoato de etilo y sulfato de cobre (II) para obtener 2-(4-metoxibencil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo; este material se desprotegió con ácido trifluoroacético y se metiló con yodometano en presencia de carbonato de potasio para proporcionar 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo. La hidrólisis de éster con hidróxido de sodio dio el ácido 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico requerido.

8. En este caso, la desprotección final se llevó a cabo usando hidrazina en etanol, más bien que 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.

9. La reacción mediada por hidróxido de potasio de 5-hidroxipiridin-2-carbonitrilo y 2-bromo-1,1-difluoroeteno dio 5-(2-bromo-1,1-difluoroetoxi)piridin-2-carbonitrilo, que se convirtió en el éster metílico por exposición a cloruro de hidrógeno en metanol y posteriormente se hidrogenó para obtener 5-(1,1-difluoroetoxi)piridin-2-carboxilato de metilo. La hidrólisis del éster con hidróxido de litio dio el ácido 5-(1,1-difluoroetoxi)piridin-2-carboxílico requerido.

10. En este caso, la desprotección final se llevó a cabo usando hidrazina en etanol, más bien que clorhidrato de metoxilamina.

11. En este caso, la desprotección final se llevó a cabo usando 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, más que clorhidrato de metoxilamina.

12. El compuesto **P2** se hizo reaccionar con ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico usando 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano y trietilamina, para generar *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropirazin-2-carboxamida. Esto se sometió a reacción con el alcohol requerido y carbonato de cesio en *N,N*-dimetilformamida, seguido por desprotección con clorhidrato de benciloxilamina y piridina en etanol a

temperatura elevada, para obtener el compuesto del Ejemplo.

13. Después de acoplar **P2** con ácido 1*H*-pirazol-3-carboxílico, la *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1*H*-pirazol-3-carboxamida resultante se hizo reaccionar con 3-bromoprop-1-ino y carbonato de potasio en *N,N*-dimetilformamida para obtener *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida. La desprotección dio el Ejemplo 89.

14. La conversión de éster **C26** en el correspondiente aldehído se llevó a cabo por reducción con hidruro de diisobutilaluminio seguido por oxidación usando el reactivo de Dess-Martin. La posterior reacción con trifluoruro de (dietilamino)azufre dio como resultado 4-(difluorometil)-2-[(*E*)-2-feniletetil]-1,3-oxazol, que se sometió a tetróxido de osmio y *N*-óxido de 4-metilmorfolina, seguido por peryodato de sodio, para proporcionar 4-(difluorometil)-1,3-oxazol-2-carbaldehído. La oxidación con clorito de sodio / 2-metilbut-2-eno generó el ácido 4-(difluorometil)-1,3-oxazol-2-carboxílico requerido.

15. El 4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo se hizo reaccionar con hidruro de sodio y cloro(difluoro)metano para proporcionar 1-(difluorometil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo. La hidrólisis de éster con hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso dio como resultado el ácido 1-(difluorometil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico requerido.

16. La reacción de 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina con cianuro de zinc, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y zinc en polvo en *N,N*-dimetilacetamida a temperatura elevada dio 5-(difluorometoxi)pirimidin-2-carbonitrilo. Este material se hidrolizó con solución acuosa de hidróxido de sodio para obtener el ácido 5-(difluorometoxi)pirimidin-2-carboxílico requerido.

17. El tratamiento de 5-metoxi-3-metilpirazin-2-carboxilato de metilo con cloruro de trimetilsililo y yoduro de potasio dio 3-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo, que se sometió a reacción con cloro(difluoro)acetato de sodio y carbonato de cesio para obtener 5-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxilato de metilo. La hidrólisis de éster con hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso dio como resultado el ácido 5-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxílico requerido.

18. La etapa de acoplamiento de amida empleó trietilamina en este caso, más que piridina.

19. En este caso, la desprotección final se llevó a cabo usando metilamina,

más que clorhidrato de metoxilamina.

20. La reacción de 2-bromo-5-cloropirazina con cobre en polvo y bromo(difluoro)acetato de etilo en dimetilsulfóxido dio (5-cloropirazin-2-il)(difluoro)acetato de etilo. La reducción en el alcohol con borhidrato de sodio en etanol fue seguido por formación de éter metílico con yodometano y óxido de plata (I). La 2-cloro-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)pirazina resultante se hizo reaccionar con monóxido de carbono, 1-propanol, cloruro de [(*R*)-(+)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano)]paladio (II) y trietilamina, seguido por hidrólisis de éster con hidróxido de sodio en tetrahidrofurano acuoso, para proporcionar el ácido 5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)pirazin-2-carboxílico requerido.

21. El acoplamiento de amida de **P2** con ácido 5-hidroxipiridin-2-carboxílico se efectuó con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 1*H*-benzotriazol-1-ol y trietilamina. La *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-hidroxipiridin-2-carboxamida resultante se hizo reaccionar con bromoacetónitrilo y carbonato de potasio para proporcionar *N*-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-(benzoilamino)-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(cianometoxi)piridin-2-carboxamida; la desprotección con hidrazina dio luego como resultado el Ejemplo 101.

22. En este caso, la sal de clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo se usó como material de partida, para proporcionar 2-(diclorometil)-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo. El tratamiento con metóxido de sodio dio 2-(clorometil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo que se llevó a cabo usando los métodos generales del Ejemplo 3 para proporcionar el ácido 2-(fluorometil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico requerido.

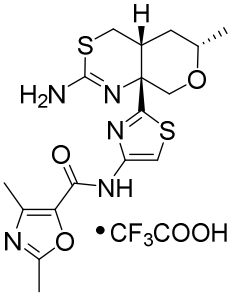
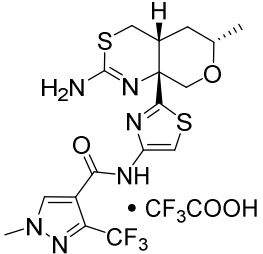
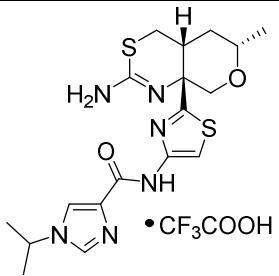
23. En este caso, la desprotección final se llevó a cabo usando clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina, más que clorhidrato de metoxilamina.

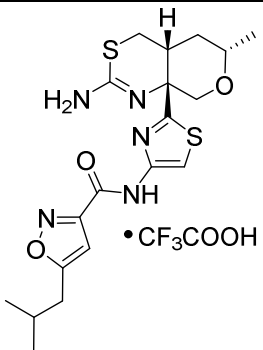
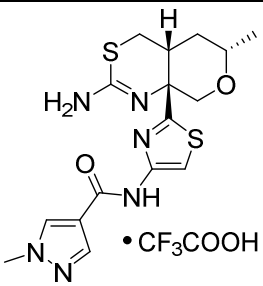
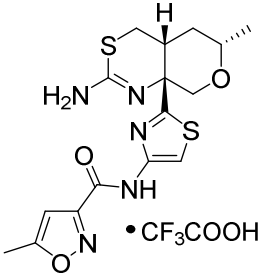
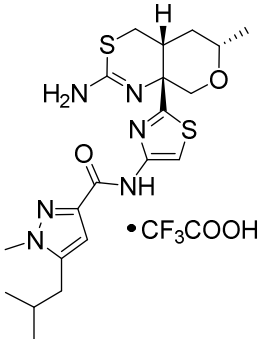
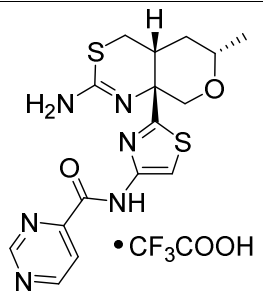
24. La sujeción de bromo(difluoro)acetato de etilo y 5-bromopiridin-2-carboxilato de ter-butilo a cobre en polvo en dimetilsulfóxido dio 5-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)piridin-2-carboxilato de ter-butilo. La reducción del éster etílico en el alcohol primario se llevó a cabo con borhidrato de sodio en etanol; la posterior formación de éter metílico con yodometano y óxido de plata (I) dio como resultado 5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)piridin-2-carboxilato de ter-butilo. El tratamiento con ácido trifluoroacético generó luego el ácido 5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)piridin-2-carboxílico requerido.

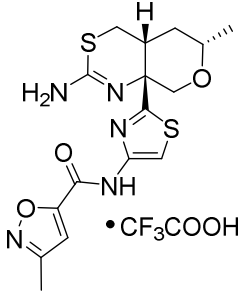
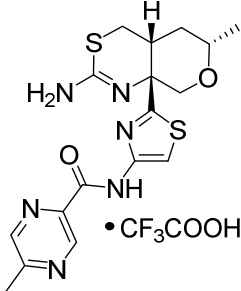
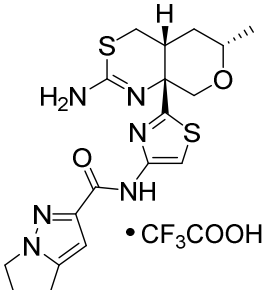
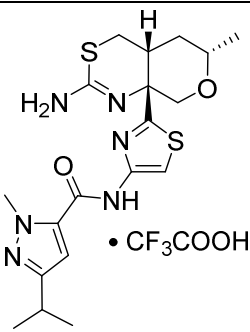
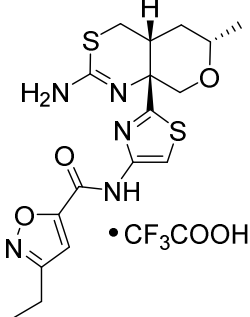
25. La reacción mediada por óxido de plata (I) de 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo con 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno dio 5-[(1,1-difluoroprop-2-en-1-

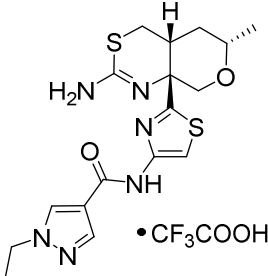
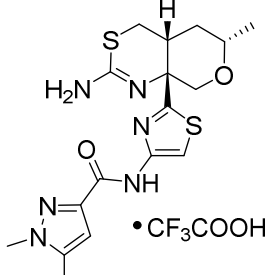
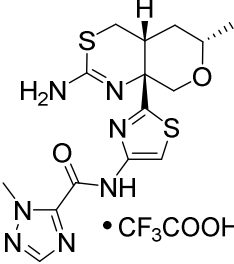
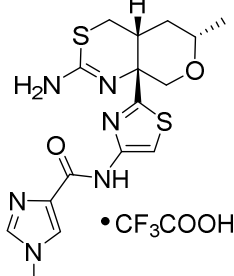
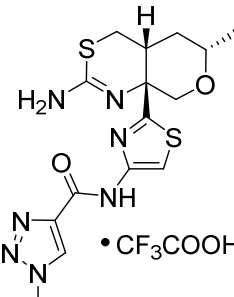
il)oxi]piridin-2-carboxilato de metilo. La reducción de olefina con paladio en carbono y trietilsilano, seguido por hidrólisis de éster usando hidróxido de litio en tetrahydrofurano acuoso dio como resultado el ácido 5-(1,1-difluoropropoxi)piridin-2-carboxílico requerido.

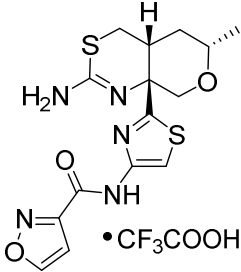
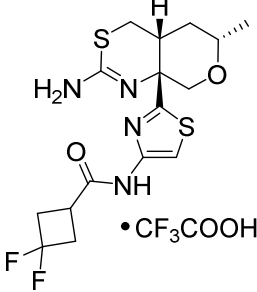
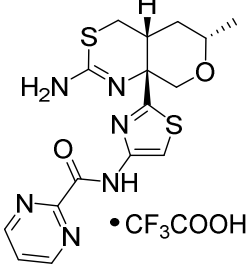
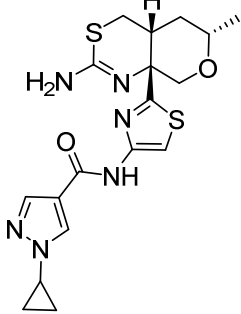
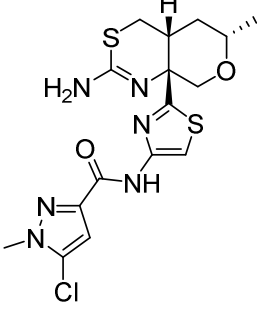
Tabla 2. Método de preparación, estructura y datos fisicoquímicos para los Ejemplos 59 - 86

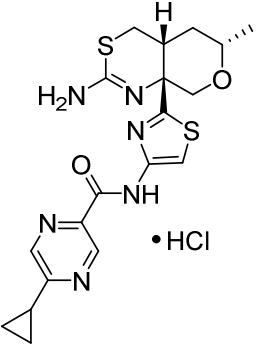
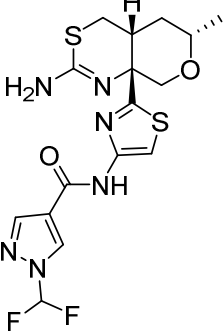
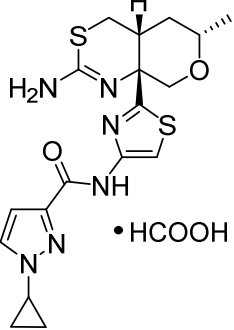
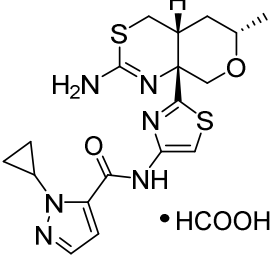
Número de ejemplo	Método de preparación; materiales de partida no comerciales	Estructura	Espectro de masa m/z $[M+H]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
59	Método A; P2	 • CF ₃ COOH	408,2
60	Método A; P2	 • CF ₃ COOH	461,1
61	Método A; P2	 • CF ₃ COOH	421,2

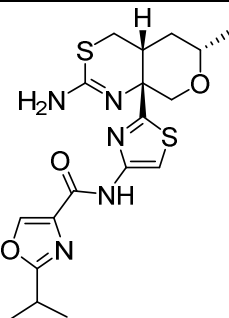
62	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	436,2
63	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	393,2
64	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	394,2
65	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	449,2
66	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	391,2

67	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	394,2
68	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	405,2
69	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	419,2
70	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	435,2
71	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	408,2

72	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	407,2
73	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	407,2
74	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	394,2
75	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	393,2
76	Método A; P2	 •CF ₃ COOH	394,2

77	Método A; P2		380,2
78	Método A; P2		403,2
79	Método A; P2		391,1
80	Ejemplo 3 ^{1,2}		418,9
81	Ejemplo 4		426,8

82	Ejemplo 4		430,9
83	Ejemplo 4		428,8
84	Ejemplo 4 ^{1,3}		418,9
85	Ejemplo 4 ¹		418,9

86	Ejemplo 4		421,8
----	-----------	---	-------

1. En este caso, la desprotección final se llevó a cabo usando hidrazina en etanol, más que clorhidrato de metoxilamina.

2. 1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo se hizo reaccionar con ácido ciclopropilborónico y acetato de cobre (II) para generar 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo que se hidrolizó con hidróxido de litio para obtener ácido 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

3. La reacción de 1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo con ciclopropil(trifluoro)borato de potasio y acetato de cobre (II) dio 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo, que se hidrolizó con hidróxido de litio para obtener el ácido 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxílico requerido.

Ensayos biológicos

Ensayo de BACE1 libre de células: la beta-secretasa (BACE) es una de las enzimas que intervienen en la generación del péptido amiloide beta encontrado en las placas de amiloide en los pacientes de la enfermedad de Alzheimer. Este ensayo mide la inhibición de la enzima beta secretasa a medida que desdobra una enzima no nativa.

Para ensayar la actividad de la beta secretase en la presencia o ausencia de los compuestos inhibidores se utiliza un sustrato de APP sintético que tiene biotina *N*-terminal y hecha fluorescente mediante fijación covalente de Oregon Green en el residuo Cys. El sustrato es Biotina-GLTNIKTEEISEISY[^]EVEFR-C[Oregon Green]KK-OH. La enzima BACE1 es material purificado por afinidad de medio acondicionado de células CHO-K1 que fueron transfectadas con un constructo soluble de BACE (BACE1deltaTM96His). Los compuestos se incuban en una curva de dosis-respuesta ½ log de una concentración máxima de 100 µM con enzima BACE1 y el péptido fluorescente biotinilado en placas negras de 384 cavidades (Thermo Scientific #4318). BACE1 está en una concentración final de 0,1 nM con una concentración final de

sustrato peptídico de 150 nM en un volumen de reacción de 30 µL de tampón de ensayo [100 mM de acetato de sodio, pH 4,5 (llevado a pH con ácido acético) y 0,001% de Tween-20]. Las placas se cubren y se incuban durante 3 horas a 37 °C. La reacción se detiene con la adición de 30 µL de 1,5 µM de estreptavidina (Pierce, #21125). Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, las placas se leen en un PerkinElmer EnVision para polarización fluorescencia (Ex485 nm/Em530 nm). La actividad de la enzima beta-secretasa se detecta por cambios en la polarización de fluorescencia que se produce cuando el sustrato es clivado por la enzima. La incubación en presencia de inhibidor de compuesto demuestra la inhibición específica de clivaje de enzima beta-secretasa del sustrato sintético de APP.

Tabla 3. Datos biológicos y nombres IUPAC para los Ejemplos 1 - 109

Número de ejemplo	Ensayo libre de células BACE1 IC ₅₀ (µM) ^a	Nombre IUPAC
1	0,041 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida
1 · HCl	0,031 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida, sal de clorhidrato
2	0,073 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida
3	0,007 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
4	0,009 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida
5	0,022 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cianopiridin-2-carboxamida
6	0,004 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-cloro-1-(difluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida
7	0,033 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropiridin-2-carboxamida

7 · HCl	0,019	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropiridin-2-carboxamida, sal de cloridrato
8	0,011 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
9	0,189 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoropiridin-2-carboxamida
10	0,536	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxipirazin-2-carboxamida
11	0,315	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(fluorometil)pirazin-2-carboxamida
12	0,280	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida
13	0,090	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoro-3-metilpiridin-2-carboxamida, sal de formiato
14	0,866	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobenzamida, sal de formiato
15	0,145 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida
16	0,193	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida, sal de formiato
17	0,054	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida
18	0,153	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida
19	0,259	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxipiridin-2-carboxamida
20	0,108 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometoxi)piridin-2-carboxamida
21	0,106	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-(difluorometoxi)benzamida
22	0,013	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-carboxamida

23	1,00	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-2-carboxamida
24	0,081	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida
25	0,074	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometil)piridin-2-carboxamida
26	0,068	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(fluorometoxi)piridin-2-carboxamida
27	1,31	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida
28	0,647	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirazin-2-carboxamida
29	1,99	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida
30	2,16	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}piridazin-3-carboxamida
31	3,82	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-carboxamida
32	1,40 ^c	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-carboxamida, sal de trifluoroacetato
33	34,1	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclobutil-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamida
34	1,48	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-ciclobutil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida
35	5,86	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(metoximatil)-1,2-oxazol-3-carboxamida
36	1,41	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida
37	0,485	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida, sal de formiato
38	0,145	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

39	0,369	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-etil-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida, sal de trifluoroacetato
40	0,134	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
41	0,364	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida, sal de trifluoroacetato
42	0,341	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-etil-1,3-oxazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
43	0,435	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carboxamida, sal de trifluoroacetato
44	0,185	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(1,1-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida
45	0,023 ^b	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida
46	0,320	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxi-3-metilpirazin-2-carboxamida
47	0,101	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxi-3-metilpiridin-2-carboxamida
48	0,232	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-6-(difluorometoxi)piridin-3-carboxamida
49	0,103	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
50	0,189	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
51	0,098	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida
52	0,091	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida
53	0,065	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida

54	0,161	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-carboxamida
55	0,519	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(ciclopropiloxi)pirazin-2-carboxamida
56	0,360	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-[(2 <i>R</i>)-2-fluoropropil]oxi}pirazin-2-carboxamida
57	0,372	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-[(2 <i>S</i>)-2-fluoropropil]oxi}pirazin-2-carboxamida
58	0,161	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida
59	0,740	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida, sal de trifluoroacetato
60	3,84	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
61	1,83	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(propan-2-il)-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
62	9,69	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2-metilpropil)-1,2-oxazol-3-carboxamida, sal de trifluoroacetato
63	3,94	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
64	2,62	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida, sal de trifluoroacetato
65	51,0	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-5-(2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida, sal de trifluoroacetato
66	0,575	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirimidin-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
67	5,04	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-metil-1,2-oxazol-5-carboxamida, sal de trifluoroacetato

68	2,11	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metilpirazin-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato
69	6,20	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>b</i>]pirazol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato
70	10,4	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-3-(propan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida, sal de trifluoroacetato
71	9,26	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-etil-1,2-oxazol-5-carboxamida, sal de trifluoroacetato
72	7,48	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
73	12,4	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida, sal de trifluoroacetato
74	4,56	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-carboxamida, sal de trifluoroacetato
75	18,2	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
76	28,1	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato
77	0,777	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,2-oxazol-3-carboxamida, sal de trifluoroacetato
78	1,49	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3,3-difluorociclobutancarboxamida, sal de trifluoroacetato
79	1,08	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}pirimidin-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato
80	8,07	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida
81	3,38	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida

82	1,08	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-ciclopropilpirazin-2-carboxamida, sal de clorhidrato
83	0,671	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida
84	1,66	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida, sal de formiato
85	4,24	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida, sal de formiato
86	16,2	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(propan-2-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida
87	0,398	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(2,2-difluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida
88	0,418	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida
89	0,017	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida
90	0,175	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(metoximatil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
91	0,215	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida
92	0,082	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(but-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida
93	0,376	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}ciclobutancarboxamida
94	0,018	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(but-2-in-1-iloxi)piridin-2-carboxamida
95	0,075	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-(difluorometil)-1,3-oxazol-2-carboxamida
96	0,002	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida
97	0,177	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-carboxamida

98	0,033	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxamida
99	0,025	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida
100	0,220	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)pirazin-2-carboxamida
101	0,447	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(cianometoxi)piridin-2-carboxamida
102	0,012	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(fluorometil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
103	0,282	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)piridin-2-carboxamida
104	0,308	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(1,1-difluoropropoxi)piridin-2-carboxamida
105	0,085	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}biciclo[1,1,1]pentan-1-carboxamida
106	0,348	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-cianociclopropanocarboxamida
107	0,475	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}ciclopropanocarboxamida
108	0,094	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-cianociclobutanocarboxamida
109	0,461	<i>N</i> -{2-[(4 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-2-amino-6-metil-4,4 <i>a</i> ,5,6-tetrahidropirano[3,4- <i>d</i>][1,3]tiazin-8 <i>a</i> (8 <i>H</i>)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metilciclobutanocarboxamida

a. Valores de IC₅₀ informados son la media geométrica de 2 - 4 determinaciones, a menos que se indique otra cosa.

b. El valor de IC₅₀ informado es la media geométrica de ≥5 determinaciones.

c. El valor de IC₅₀ va de una determinación simple.

Los siguientes ensayos biológicos se usaron para generar los datos biológicos tal como se proporcionan en las Tablas 4-6 brindadas en la presente más abajo.

Ensayo libre de células BACE1: La beta-secretasa (BACE) es una de las enzimas involucradas en la generación del péptido beta amiloide hallado en las placas amiloides de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este ensayo mide la inhibición de la enzima beta-secretasa ya que escinde un péptido no nativo.

Un sustrato de APP sintético que se puede escindir mediante la beta-secretasa

que tiene biotina N-terminal y se hace fluorescente mediante la unión covalente de verde de Oregon en el residuo de Cys se usa para el ensayo de actividad de beta secretasa en presencia o ausencia de los compuestos inhibidores. El sustrato es biotina-GLTNIKTEEISEISY[^]EVEFR-C[verde Oregon]KK-OH. La enzima BACE1 es material purificado por afinidad a partir de medios acondicionados de las células CHO-K1 que han sido transfectadas con un constructo soluble de BACE (BACE1deltaTM96His). Los compuestos se incuban en una curva de respuesta a la dosis semilogarítmica de una concentración superior de 100 µM con la enzima BACE1 y el péptido fluorescente biotinilado en placas negras de 384 pocillos (Thermo Scientific # 4318). BACE1 es a una concentración final de 0,1 nM con una concentración final de sustrato de péptido de 150 nM en un volumen de reacción de 30 µL de buffer de ensayo [acetato de sodio 100 mM, pH 4,5 (que se llevó a pH con ácido acético), y 0.001% Tween- 20]. Las placas se cubren e incuba durante 3 horas a 37 °C. La reacción se detiene con la adición de 30 µL de estreptavidina 1,5 mM (Pierce, # 21125). Después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, las placas se leen en un EnVision PerkinElmer por polarización de fluorescencia (EX485 nm / Em530 nm). La actividad de la enzima beta-secretasa se detecta por cambios en la polarización de fluorescencia que ocurren cuando el sustrato es escindido por la enzima. La incubación en presencia de compuesto inhibidor demuestra la inhibición específica de la escisión enzimática de beta-secretasa del sustrato APP sintético.

Ensayo de célula sAPPβ (WCA): sAPPβ, el producto de escisión primaria de BACE1, se determinó en células de neuroglioma H4 humanas que sobreexpresa de la APP₆₉₅ humana de tipo salvaje. Las células se trataron durante 18 h con el compuesto en una concentración final de DMSO 1%. Los niveles de sAPPβ se midieron por ELISA con un anticuerpo de captura de APP N-terminal (Affinity Bioreagents, OMA1-03132), anticuerpo P192 indicador específico de sAPPβ de tipo salvaje (Elan), y anti-conejo-HRP terciario (GE Healthcare). La reacción colorimétrica se leyó con un lector de placa Envision (PerkinElmer).

Relación de unión de BACE2/BACE1: Los ensayos de unión BACE1 y BACE2 midieron la unión de la enzima de escisión del precursor amiloide (BACE) del sitio beta como una disminución en los recuentos del radioligando unido en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA). Utilizando un inhibidor de la unión al sitio activo de BACE molécula pequeña radiomarcada preparaciones de membrana de células HEK crudas que sobreexpresan BACE1 o BACE2 de longitud completa, se controló la unión de la enzima por el compuesto de ensayo como una reducción de los recuentos

específicos unidos a pH 6,0. La BACE1 o BACE2 de longitud completa humana sobreexpresada en células HEK fue preparado por los científicos de Pfizer. La pasta de células patrón congeladas se hizo reaccionar en buffer de acetato de sodio 50 mM (pH = 6,0) que contiene el ligando 3H-(4a*R*,6*R*,8a*S*)-8a-(2,4-difluorofenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4,4a,5,6,8,8a-hexahidropirano[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, perla de SPA y 60 µM a 600 pM del compuesto de ensayo en un volumen de ensayo de 27 uL. La placa del compuesto también contenía pocillos de control positivo (inhibidor de BACE) y negativos (DMSO). La unión se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego las placas se leyeron en un lector TriLux Microbeta para determinar el número de cuentas unidas. Los datos sin procesar se convirtieron en el porcentaje de efecto en comparación con los pocillos de control positivos y negativos y las concentraciones de compuesto y los valores de % de efecto para los compuestos ensayados se graficaron para determinar el efecto de 50% (IC₅₀) con una ecuación de respuesta a la dosis logística de cuatro parámetros.

Condiciones de ensayo DDI IC₅₀ cóctel multi-punto general: Los sustratos de actividad del marcador estándar se incubaron con microsomas hepáticos humanos mezclados (HL-MIX-102), en presencia de NADPH (1.2 mM) en KH₂PO₄ 100 mM, pH 7,4, que contiene MgCl 3,3 mM a 37 °C. El volumen de incubación es 0,1 ml, utilizando un formato de placa de 384 pocillos. Las concentraciones de proteína microsomal (0,1 mg / ml) y la concentración de P450 (0,035 µM) se utilizó para cada sustrato de sonda en las siguientes concentraciones [tacrina (1A2) 2 µM; diclofenac (2C9) 5 µM; dextrometorfano (2D6) 5 µM; midazolam (3A4) 2 µM; taxol (2C8) 5 µM; S-mefenitoína (2C19) 40 µM]. Las concentraciones de sustrato son valores de K_m cercanos que habían sido previamente determinados y los tiempos de incubación se seleccionan sobre la base de las determinaciones de linealidad de la velocidad de reacción. Cada compuesto de ensayo/inhibidores prototípicos se analizan en un rango de concentración de 0-30 µM por triplicado, en concentraciones de solvente del vehículo final de 0,9% de acetonitrilo y 0,1% de DMSO. Las incubaciones se inician con la adición de NADPH. Al final del periodo de incubación, se añade disolvente de terminación que contiene estándar interno, la mezcla de incubación terminada se centrifuga para precipitar la proteína microsomal. Las muestras se inyectan directamente en un sistema HPLC/MS/MS. Una estación de trabajo Biomek FX se utiliza para el manejo de líquidos y la incubación de la muestra.

Sustrato Pgp MDR1 Er: La relación del eflujo MDR1 (MDR Er) de la línea celular d.C. transfectada por MDR1 representa la relación de la permeabilidad, Papp

BA / AB. Procedimiento utilizado de (Feng, B.; Mills, J.B.; Davidson, R. E.; Mireles, R. J.; Janiszewski, J. S.; Troutman, M. D.; de Moraes, S. M. In vitro P-glycoprotein assays to predict the in vivo interactions of P-glycoprotein with drugs in the central nervous system. *Drug Metab. Dispos.* **2008**, 36, 268-275.

Ensayo de pinzamiento zonal hERG: Todas las pruebas se llevaron a cabo en las células CHO transfectadas con el gen hERG adquirido en Millipore (línea celular recombinante hERG-CHO de precisión CYL3038). La línea celular se cultivó en DMEM/F-12, GlutaMAX™ con 10% de suero bovino fetal, 1% de penicilina-estreptomicina, 1% de geneticina y 1% de solución buffer HEPES 1 M, y se mantuvo a aproximadamente 37 °C en una atmósfera humidificada que contiene dióxido de carbono 5%. Las células se pasaron cada 3-5 días sobre la base de confluencia. En el día del experimento, se recolectaron las células confluentes 50%-80% a partir de un matraz de cultivo de 175 cm² usando Detachin™. Después de 10 minutos de exposición a Detachin™ a 37 °C, las células se centrifugaron durante 1 minuto a 1000 RPM. El sobrenadante se extrajo y el sedimento de células se reconstituyó en 5-8 ml de medio libre de suero con 2,5% de HEPES 1 M, colocado en el Qstirrer™, y se dejó recuperar. Después de un período de recuperación de ~30 minutos, se iniciaron los experimentos.

Registros de la corriente del canal de potasio hERG y análisis de datos: Corriente de hERG se obtuvo y registró usando el sistema Qpatch HT™ automatizado.¹⁴ Las células suspendidas en el Qstirrer™ se transfirieron a 48 cámaras de registro individuales en un Qplate 48™ que contiene solución salina de registro extracelular compuesta de (en μM): 132 NaCl, 4 KCl, 1,8 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, 10 HEPES, 11,1 glucosa, y se ajustó a pH 7,35 $\pm$ 0,1 con NaOH. La solución salina de registro intracelular estaba compuesta de (en μM): 70 KF, 60 KCl, NaCl 15, 5 EGTA, 5 HEPES, y se ajustó a pH 7,2 $\pm$ 0,1 con KOH. Las corrientes de membrana se registraron a temperatura ambiente. La corriente de hERG se obtuvo a partir de un potencial de mantenimiento de -80 mV con una etapa de voltaje a +30 mV durante 1 segundo, seguido por una rampa de nuevo a -80 mV a 0,55 mV / ms. Los pulsos de prueba se administraron a una frecuencia de 0,25 Hz. Se estudiaron hasta 4 concentraciones diferentes en cada célula, cada exposición dura 5 minutos o hasta que se observaron los efectos del estado estacionario. En un conjunto separado de experimentos, se determinaron las relaciones de concentración-respuesta completas para el control positivo, cisaprida, y se informó una IC₅₀ en este estudio. Usando el software de ensayo Sophion Qpatch, se midió el pico de corriente de hERG hacia fuera después

de la rampa de repolarización. La amplitud de corriente se determinó tomando el promedio de los últimos 5 picos de corriente bajo cada condición de tratamiento. El porcentaje de inhibición se determinó tomando la relación de la corriente medida en el estado estacionario en presencia de artículo de prueba ($I_{\text{artículo de prueba}}$) versus la corriente de control (I_{control}), y se expresa como: % de inhibición = $100 - (I_{\text{artículo de prueba}}/I_{\text{control}}) * 100$. Cuando sea posible, se graficó una curva de concentración-respuesta se trazó y los datos se ajustaron utilizando el software Qpatch para determinar una IC_{50} . La $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

Ensayo de incubación de GSH: El compuesto de ensayo (10 μM en DMSO) se incubó con L-glutathión (50 mM, preparado en buffer de fosfato de potasio 100 mM) a 37 °C durante 4 horas y luego se analizó mediante HPLC-UV / MS / MS sin desarrollo. Thermo Accela HPLC y Velos Pro Orbitrap Elite (S / N: SN05189B) que funcionan en modo positivo con un voltaje de fuente de 3,5 kV con procesamiento dependiente de los datos. HPLC con una Phenomenox Kinetex C_{18} , 1,7 μM , columna 2,1 x 100 mm. (P / N: 00D-4475-AN), 5% de acetonitrilo/95% de ácido fórmico 0,1% durante 0,5 min luego un gradiente lineal de 7,0 min a 40% de acetonitrilo / 60% de ácido fórmico 0,1%, 400 $\mu\text{L}/\text{min}$, 45 °C de temperatura de la columna. Las asignaciones de producto se basaron la fragmentación del espectrómetro de masas de en alta resolución.

Alternativamente, la formación de aductos de GSH se basó en los experimentos de identificación de metabolitos en hepatocitos humanos usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Las siguientes Tablas 4-6, proporcionan datos biológicos para los compuestos de los ejemplos 1, 2, 7 y 45, así como los compuestos comparadores 1-7. Los compuestos comparadores 1-3 son nuevos compuestos mientras que los compuestos de comparación 4-7 son los compuestos de los ejemplos 58, 64, 42 y 6 de la patente US 8.198.269 y se pueden preparar como se describió en esta.

La siguiente Tabla 4, ofrece IC_{50} de BACE1 libre de célula, IC_{50} de sAPP β de célula entera y los de la relación de unión de BACE2 / BACE1 para los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 y comparadores 1-7, cuyas estructuras se proporcionan a continuación. Los datos se obtuvieron usando los ensayos de BACE1 libre de células, sAPP β célula entera y relación de BACE2 / BACE1 como se describió anteriormente en la presente.

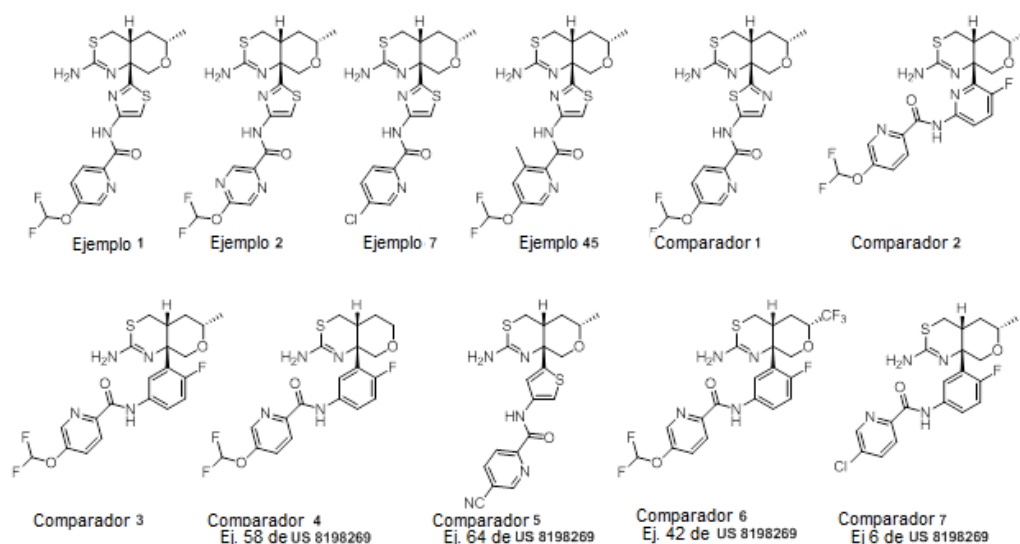


Tabla 4

Compuesto	IC ₅₀ libre de células BACE1	IC ₅₀ de células enteras <i>sAPPβ</i>	Relación de unión de BACE2/BACE1
Ejemplo 1	41 nM	5 nM	27,9
Ejemplo 2	73 nM	7 nM	25,8
Ejemplo 7	33 nM	4 nM	3,8
Ejemplo 45	23 nM	3 nM	6,4
Comparador 1	> 100 μM	13,6 μM	0,5
Comparador 2	43 nM	1 nM	2,9
Comparador 3	3 nM	< 1 nM	ND
Comparador 4 (Ej. 58 de US 8198269)	9 nM	< 1 nM	2,1
Comparador 5 (Ej. 64 de US 8198269)	19 nM	2 nM	3,1
Comparador 6 (Ej. 42 de US 8198269)	6 nM	<1 nM	1,0
Comparador 7 (Ej. 6 de US 8198269)	1 nM	< 1 nM	1,0

Se considera que la acumulación y agregación de péptidos amiloide-β (Aβ) es una de las causas subyacentes de la enfermedad de Alzheimer (AD), que es el motivo más común del deterioro cognitivo en la edad avanzada. ¹ La patología de AD se caracteriza por la presencia de placas extracelulares en las regiones del hipocampo y corticales del cerebro, acompañadas de ovillos neurofibrilares intraneuronales y

pérdida neuronal extendida.² A β , la principal proteína constituyente de las placas amiloides, se deriva de la escisión secuencial de la proteína integral de membrana tipo I, proteína precursora de amiloide (APP), por dos proteasas: BACE1 y γ -secretasa.³ La escisión proteolítica de APP por BACE1, un miembro de la familia de enzimas aspartil proteasa, tiene lugar dentro del endosoma a pH bajo, lo que genera un ectodominio N-terminal soluble de APP (sAPP β) y el fragmento C-terminal (C99).⁴ La escisión posterior del fragmento C99 unido a la membrana por γ -secretasa libera las diversas especies de péptidos A β , de los cuales A β 40 y A β 42 son las formas predominantes.⁵ La determinación de la potencia de BACE1 en un ensayo de polarización de fluorescencia libre de células (BACE1 libre de células) y el ensayo de células enteras (BACE1 WCA) en células neuoroglioma humana H4 que mide APP β se muestra en la Tabla 4. Los expertos en la técnica apreciarán que están disponibles diferentes formatos de ensayo para medir la inhibición de BACE1. Los expertos en la técnica apreciarán que la potencia aceptable para la inhibición de BACE1 para un fármaco candidato viable es típicamente menor que 100 nM tanto en los ensayos libres de células como en los de célula entera. Sorprendentemente, hubo una diferencia significativa entre el tiazol que contiene compuestos con respecto a la posición regioisomérica del ligador de amida. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 2, 7 y 45 presentan una inhibición de BACE1 potente mientras que el Comparador 1 es sorprendente e inesperadamente > 1000 veces menos activo en BACE1, lo que muestra claramente la criticidad que tienen la posición de la sustitución de amida en el tiazol en la potencia BACE1 de los compuestos.

La selectividad de los inhibidores de BACE1 contra las aspartil proteasas relacionadas es un factor importante para determinar el potencial para la seguridad de un fármaco candidato viable.⁶ Se ha informado recientemente que la aspartilproteasa relacionada BACE2 afecta la pigmentación en modelos celulares e in vivo. Por ejemplo, BACE2 procesa la proteína de melanocitos específica de la célula del pigmento (PMEL), que se cree que cumple un papel en la melanogénesis.⁷ La relación de selectividad para BACE2 a la inhibición BACE1 se determinó usando una relación de IC₅₀ de ensayos de unión respectivos como se muestra en la Tabla 4. Sorprendentemente, hubo una mejora significativa en la selectividad para BACE1 respecto de BACE2 para los ejemplos 1, 2, y 45 en relación con los compuestos comparadores 4 a 7, que son los compuestos de los ejemplos 58, 64, 42, y 6 de la patente US nº 8.198.269. Los expertos en la técnica apreciarán el impacto potencial de selectividad sobre BACE2 con respecto a los cambios en la pigmentación de la piel en

los ensayos clínicos humanos.

La siguiente Tabla 5 proporciona datos de HLM Clint, CYP2D6 IC₅₀ y aductos de glutatión observados (GSH) para los compuestos de los ejemplos 1, 2, 7 y 45 y comparadores 1-7, cuyas estructuras se proporcionan más abajo. Los datos se obtuvieron usando General Multi-Point Cocktail DDI IC₅₀ y ensayos de incubación de GSH como se describió en la presente con anterioridad.

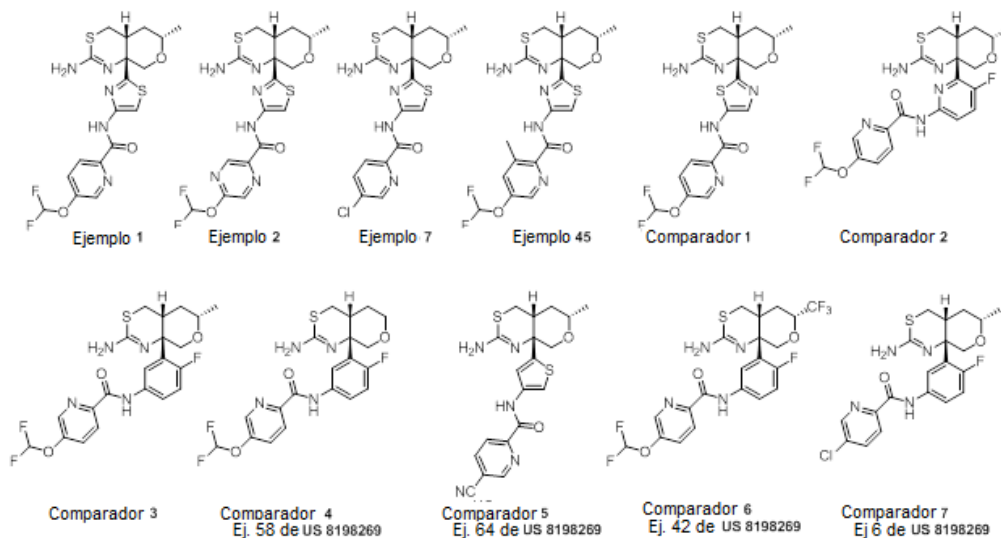


Tabla 5

Compuesto	HLM Clint	CYP2D6 IC ₅₀ ^a	Aductos de GSH observados ^b
Ejemplo 1	<8 mL/min/kg	>30 μM	Negativo
Ejemplo 2	<8 mL/min/kg	>30 μM	Negativo
Ejemplo 7	<8 mL/min/kg	>30 μM	Negativo
Ejemplo 45	<8,7 mL/min/kg	>30 μM	Negativo
Comparador 1	<8 mL/min/kg	14% inh @ 3 μM	No determinado
Comparador 2	22,9 mL/min/kg	< 30 nM	No determinado
Comparador 3	19,8 mL/min/kg	< 30 nM	No determinado
Comparador 4 (Ej. 58 de US 8198269)	8,3 mL/min/kg	65 nM	No determinado
Comparador 5 (Ej. 64 de US 8198269)	<8 mL/min/kg	<10% de inh a 3 μM	Positivo
Comparador 6 (Ej. 42 de US 8198269)	< 12,8 mL/min/kg	< 30 nM	No determinado
Comparador 7 (Ej. 6 de US 8198269)	34,4 mL/min/kg	< 30 nM	No determinado

^a La inhibición de CYP2D6 se obtuvo por medición de la inhibición de 5 μM de metabolismo de dextrometorfano en HLM reunido (HL-MIX-102); ^bIncubaciones con glutatión (50 mM) a 37 °C en tampón durante 4 horas o experimentos de identificación

de metabolitos en hepatocitos humanos.

La depuración hepática de los inhibidores de BACE1 es una consideración importante para la selección de fármacos candidatos viables. Los expertos en la técnica apreciarán el impacto negativo de los compuestos de depuración más alta en la dosis humana y el régimen de dosificación proyectados en los seres humanos. En general, los compuestos con depuración baja ($Cl_{int} < 8 \text{ ml / min / kg}$) en microsomas hepáticos humanos son más deseables que los compuestos de depuración más alta ($Cl_{int} > 15 \text{ ml / min / kg}$). A partir de los datos presentados anteriormente serán evidentes para los expertos en la técnica que los compuestos de los ejemplos 1, 2, 7 y 45 poseen cada uno un perfil de depuración hepática ventajosamente bajo con un $Cl_{int} < 8 \text{ ml / min / Kg}$. Los valores de depuración hepática bajos exhibidos por los compuestos de los ejemplos 1, 2, 7 y 45 deberían permitir dosis y regímenes de dosificación aceptables para el uso de estos compuestos en los seres humanos.

La inhibición de los CYP-P450 aumenta el riesgo de interacciones fármaco-fármaco clínicas (DDI). Por ejemplo, la inhibición de CYP2D6 es de particular preocupación debido a la posibilidad para DDI basada en el perpetrador.⁸ Los expertos en la técnica apreciarán el deseo de eliminar el potencial para inhibir la CYP2D6 en un candidato clínico viable. Como se muestra en la Tabla 5, los ejemplos 1, 2, 7 y 45 presentan $IC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$ para la inhibición de CYP2D6 en relación con los comparadores 2, 3, y comparadores 4, 6 y 7 (los compuestos de los ejemplos 58, 42, y 6 de US 8.198.269) que muestran $IC_{50} < 100 \text{ nm}$. A partir de los datos presentados anteriormente será evidentes para los expertos en la técnica que los compuestos de los ejemplos 1, 2, 7 y 45 poseen cada uno un perfil inhibitor de CYP2D6 ventajosamente bajo y por lo tanto estos compuestos minimizan el riesgo de DDI que podría resultar de la inhibición de la que isozima CYP-P450 en un paciente.

El potencial de hepatotoxicidad clínico o lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una de las principales razones para la retirada de compuestos del mercado.⁹ Los expertos en la técnica apreciarán que la bioactivación o unión covalente de compuestos a las proteínas es un mecanismo potencial para la hepatotoxicidad. Un ensayo común para comprender el impacto de la unión covalente es para controlar la formación de aductos de glutatión (GSH). Para los ejemplos 1, 2, 7 y 45 de la Tabla 5, la formación de aductos de GSH no se detectó después de la identificación de metabolitos en los hepatocitos humanos. Esto es ventajoso ya que indica que los compuestos de los ejemplos 1, 2, 7 y 45 no son compuestos que puedan producir el

potencia para un mecanismo de hepatotoxicidad inducido por el aducto de glutatión. Sin embargo, la incubación del comparador 5 (Ejemplo 64 de US 8.198.269) en los microsomas de hígado humano en presencia de GSH mostraron la formación de aductos químicos que tienen el potencial de conducir a DILI.

La siguiente Tabla 6 proporciona hERG IC₅₀, sustrato Pgp MDR1 Er y datos de pKa, así como una indicación de una alerta estructural de anilina y para los compuestos de ejemplos 1, 2, 7 y 45 y comparadores 1-7, cuyas estructuras se proporcionan más abajo. Los datos de hERG IC₅₀ y sustrato Pgp MDR1 Er se obtuvieron usando ensayos de hERG y sustrato Pgp MDR1 Er como se describió en la presente con anterioridad.

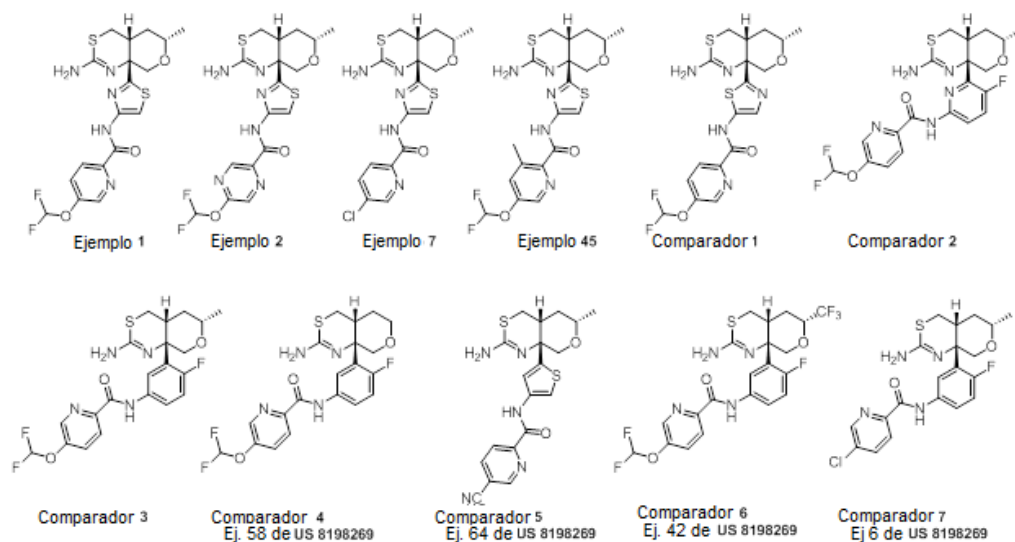


Tabla 6

Compuesto	hERG IC ₅₀ ^a	Sustrato Pgp MDR1 Er ^b	pKa ^c	Alerta estructural de anilina
Ejemplo 1	9,9 μM	2,2	6,8	No
Ejemplo 2	23,6 μM	1,8	6,8	No
Ejemplo 7	9,0 μM	2,4	6,9	No
Ejemplo 45	9,6 μM	2,9	6,9	No
Comparador 1	11,97 μM	7,1	7,0	No
Comparador 2	ND	14,2	8,7	No
Comparador 3	0,4 μM	5,1	8,3	Sí
Comparador 4 (Ej. 58 de US 8198269)	0,5 μM	6,8	8,2	Sí
Comparador 5 (Ej. 64 de US 8198269)	1,8 μM	8,9	8,1	No
Comparador 6 (Ej. 42 de US 8198269)	1,08 μM	3,2	7,7	Sí

Comparador 7 (Ej. 6 de US 8198269)	0,2 μ M	3,03	8,2	Sí
---------------------------------------	-------------	------	-----	----

^a El ensayo de hERG se llevó a cabo en célula CHO transfectada con gen hERG y corriente se produjo y se registró usando el sistema automatizado Qpatch HT™. ND significa no determinado. ^b Relación de eflujo de MDR1 (MDR Er) de línea celular MDCK transfectada con MDR1 representa la relación de permeabilidad, Papp BA/AB. El procedimiento utilizado de (Feng, B.; Mills, J.B.; Davidson, R. E.; Mireles, R. J.; Janiszewski, J. S.; Troutman, M. D.; de Moraes, S. M. El ensayo in vitro de P-glicoproteína para predecir las interacciones in vivo de P-glicoproteína con fármacos en el sistema nervioso central. *Drug Metab. Dispos.* **2008**, 36, 268-275. ^aMedición determinada en Analyza.

La comprensión de los riesgos cardiovasculares potenciales tales como la prolongación de QT como un resultado de la inhibición de hERG (*human ether a go-go*) es un importante factor en la selección de los compuestos para el desarrollo clínico.¹⁰ Los expertos en el arte apreciarán que un compuesto con márgenes de seguridad cardiovascular apropiados es relativo a las concentraciones plasmáticas diana en seres humanos. Además, un importante factor en la reducción de la concentración en plasma diana es la optimización de la penetración en el cerebro por reducción de la actividad contra los transportadores de eflujo ubicados en la barrera hematoencefálica tales como P-glicoproteína (Pgp).¹¹ Los expertos en el arte apreciarán que el potencial para la penetración en el SNC se puede evaluar in vitro determinando si un compuesto se puede someter a eflujo de Pgp y que los compuestos se pueden evaluar usando diversos ensayos Pgp in vitro conocidos. Uno de tales ensayos in vitro es el ensayo de sustrato Pgp MDR1 Er descrito con anterioridad. En general, los compuestos con bajo potencial de eflujo ($Er < 2,5$) como se mide en el ensayo de MDR1 son altamente deseables cuando se combinan con una baja inhibición del canal de hERG ($hERG IC_{50} > 5 \mu M$). Los Ejemplos 1, 2, 7 y 45 en la Tabla 6 muestran ventajosamente tanto una baja inhibición del canal de hERG ($hERG IC_{50} > 5 \mu M$) así como un bajo potencial de eflujo de Pgp ($MDR1 Er < 2,5$).

Los expertos en el arte apreciarán el impacto de un pK_a muy básico sobre la actividad en el canal de hERG, los transportadores de P-gp y la inhibición de CYP2D6.¹² Sorprendentemente, el grupo tiazol presente en los ejemplos 1, 2, 7 y 45 reduce significativamente el pK_a de estos compuestos respecto a los comparadores 2-7 como se muestra en la Tabla 6. Este resultado era inesperado en base al incremento de pK_a (8,7) para el compuesto comparador 2 con contenido de piridina.

Los expertos en el arte también apreciarán que las alertas estructurales se

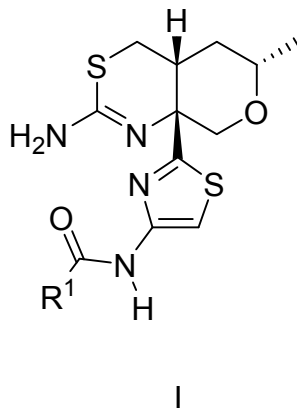
pueden asociar con reacciones farmacológicas adversas idiosincráticas (IADRs). Por ejemplo, los compuestos que contienen una alerta estructural de anilina fueron retirados del uso comercial o recibieron una caja negra con advertencia para un IADR.¹³ Los expertos en el arte apreciarán que la predicción de IADR sea un desafío pero una consideración clave para evitar una IADR potencial consiste en remover alertas estructurales de candidatos clínicos viables. Los Ejemplos 58, 42 y 6 del documento US 8.198.269 tienen cada uno una alerta estructural de anilina.

1. (a) Hardy, J.; Allsop, D., Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**, *12* (10), 383; (b) Walsh, D. M.; Minogue, A. M.; Sala Frigerio, C.; Fadeeva, J. V.; Wasco, W.; Selkoe, D. J., The APP family of proteins: similarities and differences. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *35* (2), 416-420.
2. Tanzi, R. E.; Bertram, L., Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* **2005**, *120* (4), 545-55.
3. De Strooper, B., Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. *Physiol Rev* **2010**, *90* (2), 465-94.
4. Vassar, R.; Kovacs, D. M.; Yan, R.; Wong, P. C., The beta-secretase enzyme BACE in health and Alzheimer's disease: regulation, cell biology, function, and therapeutic potential. *J. Neurosci.* **2009**, *29* (41), 12787-94.
5. Marks, N.; Berg, M. J., *Neurochem. Res.* **2010**, *35* (2), 181.
6. Vassar, R.; Kuhn, P.-H.; Haass, C.; Kennedy, M. E.; Rajendran, L.; Wong, P. C.; Lichtenthaler, S. F., Function, therapeutic potential and cell biology of BACE proteases: current status and future prospects. *J. Neurochem.* **2014**, *130* (1), 4-28.
7. Rochin, L.; Hurbain, I.; Serneels, L.; Fort, C.; Watt, B.; Leblanc, P.; Marks, M. S.; De Strooper, B.; Raposo, G.; van Niel, G., BACE2 processes PMEL to form the melanosome amyloid matrix in pigment cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110* (26), 10658-10663, S10658/1-S10658/7.
8. (a) Rendic, S.; Di Carlo, F. J., Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab. Rev.* **1997**, *29* (1 & 2), 413-580; (b) Teh, L. K.; Bertilsson, L., Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2012**, *27* (1), 55-67; (c) Bertilsson, L.; Dahl, M.-L.; Dalen, P.; Al-Shurbaji, A., Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2002**, *53* (2), 111-122.
9. Sakatis, M. Z.; Reese, M. J.; Harrell, A. W.; Taylor, M. A.; Baines, I. A.; Chen,

- L.; Bloomer, J. C.; Yang, E. Y.; Ellens, H. M.; Ambroso, J. L.; Lovatt, C. A.; Ayrton, A. D.; Clarke, S. E., Preclinical Strategy to Reduce Clinical Hepatotoxicity Using in Vitro Bioactivation Data for >200 Compounds. *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25* (10), 2067-2082.
10. (a) Sanguinetti, M. C.; Tristani-Firouzi, M., hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature (London, U. K.)* **2006**, *440* (7083), 463-469; (b) Sanguinetti, M. C.; Jiang, C.; Curran, M. E.; Keating, M. T., A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: hERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* **1995**, *81* (2), 299-307; (c) Roden, D. M., Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350* (10), 1013-1022.
 11. Doan, K. M. M.; Humphreys, J. E.; Webster, L. O.; Wring, S. A.; Shampine, L. J.; Serabjit-Singh, C. J.; Adkison, K. K.; Polli, J. W., Passive permeability and P-glycoprotein-mediated efflux differentiate central nervous system (CNS) and non-CNS marketed drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *303* (3), 1029-1037.
 12. (a) Jamieson, C.; Moir, E. M.; Rankovic, Z.; Wishart, G., Medicinal chemistry of hERG optimizations: Highlights and hang-ups. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (17), 5029-5046; (b) Price, D. A.; Armour, D.; de Groot, M.; Leishman, D.; Napier, C.; Perros, M.; Stammen, B. L.; Wood, A., Overcoming hERG affinity in the discovery of maraviroc; a CCR5 antagonist for the treatment of HIV. *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* **2008**, *8* (13), 1140-1151; (c) Waring, M. J.; Johnstone, C., A quantitative assessment of hERG liability as a function of lipophilicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (6), 1759-1764; (d) Ginman, T.; Viklund, J.; Malmstroem, J.; Blid, J.; Emond, R.; Forsblom, R.; Johansson, A.; Kers, A.; Lake, F.; Sehgelmeble, F.; Sterky, K. J.; Bergh, M.; Lindgren, A.; Johansson, P.; Jeppsson, F.; Faelting, J.; Gravenfors, Y.; Rahm, F., Core Refinement toward Permeable β -Secretase (BACE-1) Inhibitors with Low hERG Activity. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (11), 4181-4205.
 13. Kalgutkar, A. S., Should the Incorporation of Structural Alerts be Restricted in Drug Design? An Analysis of Structure-Toxicity Trends with Aniline-Based Drugs. *Curr Med Chem* **2015**, *22* (4), 438-64.
 14. Kutchinsky, J.; Friis, S.; Asmild, M.; Taboryski, R.; Pedersen, S.; Vestergaard, R. K.; Jacobsen, R. B.; Krzykowski, K.; Schroder, R. L.; Ljungstrom, T.; Helix, N.; Sorensen, C. B.; Bech, M.; Willumsen, N. J., Characterization of Potassium Channel Modulators with QPatch Automated Patch-Clamp Technology: System Characteristics and Performance. *Assay Drug Dev. Technol.* **2003**, *1* (5), 685-693.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R²;

cicloalquilo C₃₋₉ opcionalmente sustituido con uno a tres R²; y

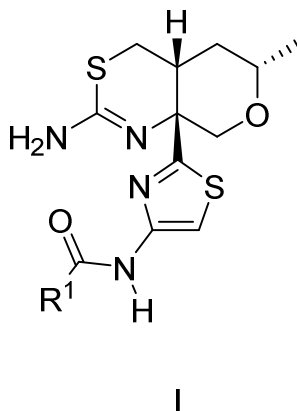
un heteroarilo de 5 a 10 miembros, que tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O o S, en donde al menos uno de los heteroátomos es N y en donde dicho N está opcionalmente sustituido con R³; y en donde dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido en el carbono con uno a tres R²;

R² en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alqueno C₃₋₆-oxi, alquino C₃₋₆, alquino C₃₋₆-oxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alqueno C₃₋₆-oxi, alquino C₃₋₆, alquino C₃₋₆-oxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o dos R² grupos tomados juntos pueden ser un alqueno C₃₋₅;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₃₋₆, alquino C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno

C₃₋₆, alquinilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o R³ y R² tomados juntos pueden ser un alquileo C₃₋₅; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula I



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R²;

cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres R²; y

un heteroarilo de 5 a 10 miembros, que tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O o S, en donde al menos uno de los heteroátomos es N y en donde dicho N está opcionalmente sustituido con R³; y en donde dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido en el carbono con uno a tres R²;

R² en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquienilo C₃₋₆, alquienil C₃₋₆-oxi, alquinilo C₃₋₆, alquini C₃₋₆-oxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquienilo C₃₋₆, alquienil C₃₋₆-oxi, alquinilo C₃₋₆, alquini C₃₋₆-oxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6

miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o dos R² grupos tomados juntos pueden ser un alquileo C₃₋₅;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquileo C₃₋₆, alquino C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquileo C₃₋₆, alquino C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; o R³ y R² tomados juntos pueden ser un alquileo C₃₋₅;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

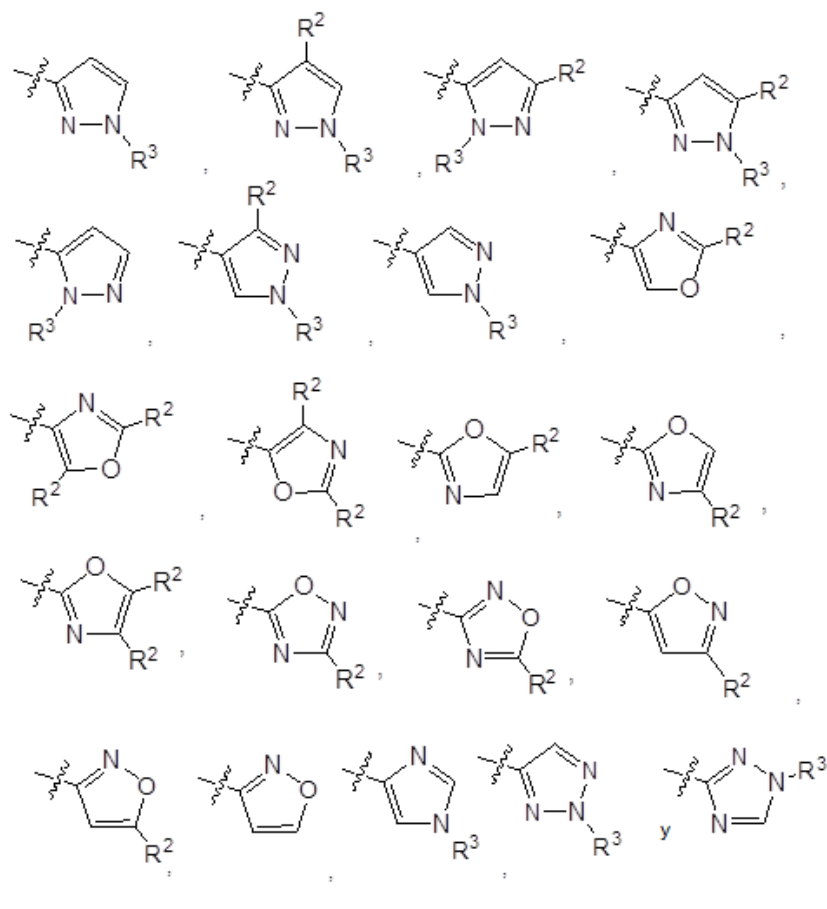
R¹ es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo; cada uno opcionalmente sustituido en el carbono con uno a dos R²; y en donde dichos pirazolilo, imidazolilo y triazolilo están sustituidos en N con R³;

R² en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro; y

R³ es alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

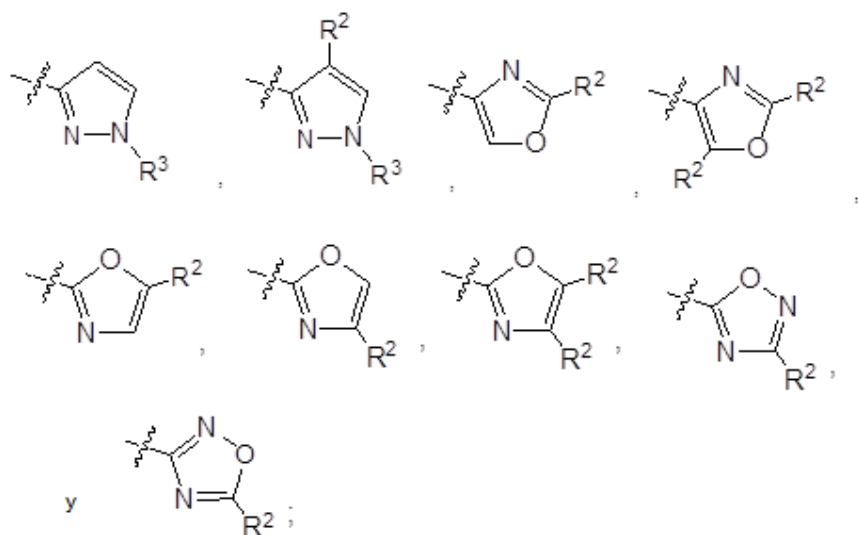
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en cloro, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo y metoximetilo; y

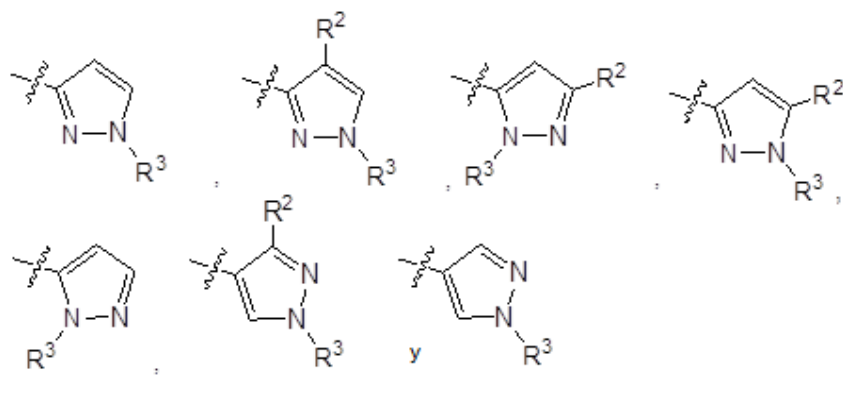
R^3 es metilo, etilo, isopropilo, difluorometilo, ciclopropilo o ciclobutilo; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



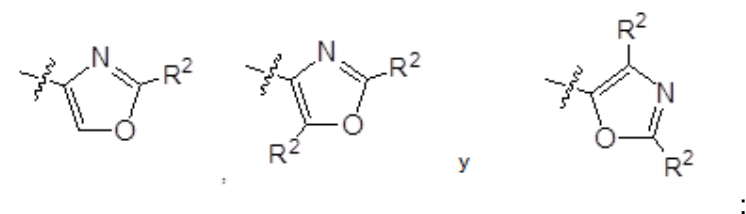
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

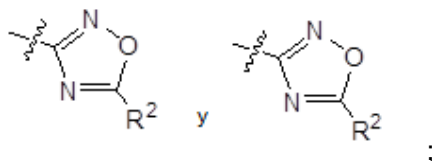
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto

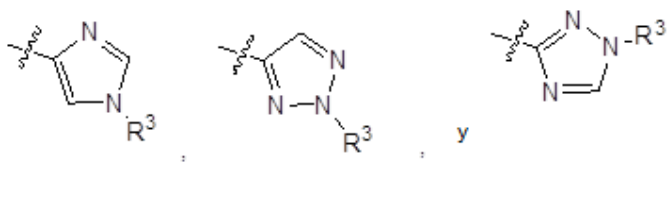
o tautómero.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

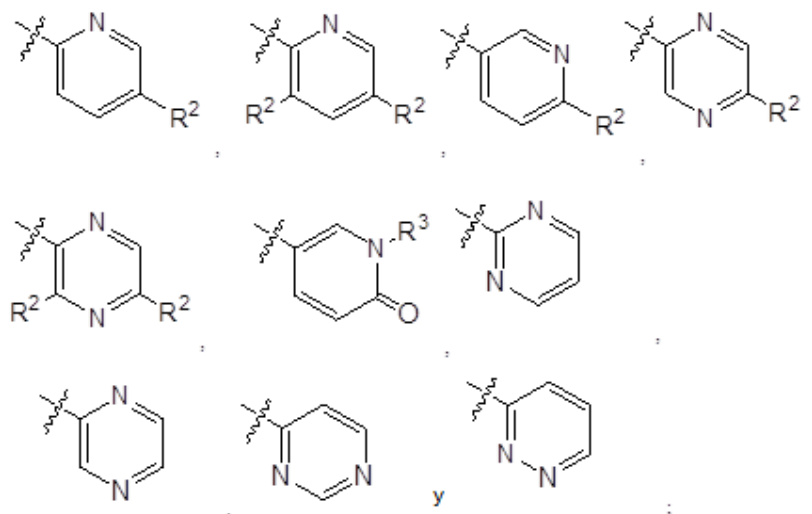
R^1 es un heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, piridonilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido en el carbono con uno a dos R^2 ; y en donde dicho piridonilo está sustituido en N con R^3 ;

R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinil C_{3-6} -oxi, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinil C_{3-6} -oxi, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoro o hidroxilo; y

R^3 es alquilo C_{1-3} ;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

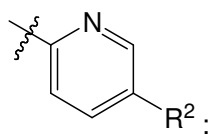
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en



R^2 en cada aparición está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroetoxi, metoxidifluoroetilo, difluoropropoxi, butiniloxi y ciclopropilo; y R^3 es metilo; o uno de sus tautómeros o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

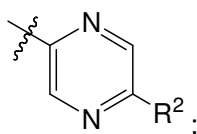
R^1 es



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

R^1 es



o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos R^2 , o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno a dos R^2 ;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cianopiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-cloropiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoropiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxipirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(fluorometil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-fluoro-3-metilpiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(difluorometil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3,5-difluoropiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metoxipiridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometoxi)piridin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-

il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(difluorometil)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(fluorometoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]piridazin-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(2,2-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(1,1-difluoroetoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-metoxi-3-metilpirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-metoxi-3-metilpiridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]pirimidin-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-metilpirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]pirimidin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-ciclopropilpirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-6-(difluorometoxi)piridin-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-
 il]-1,3-tiazol-4-il]-5-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(ciclopropiloxi)pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-[(2*R*)-2-fluoropropil]oxi}pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-[(2*S*)-2-fluoropropil]oxi}pirazin-2-carboxamida; y
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2,2-difluoropropoxi)pirazin-2-carboxamida;
o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-cloro-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-ciclobutil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1-metil-5-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-

il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(fluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(difluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-etil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(propan-2-il)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3] tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3] tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3] tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3] tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida; y

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3] tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(metoximatil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-(2-metilpropil)-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-metil-1,2-oxazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-3-etil-1,2-oxazol-5-carboxamida; y

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-1,2-oxazol-3-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobenzamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-

il]-1,3-tiazol-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida; y

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-3,3-difluorociclobutancarboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida; y

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(metoximatil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*] [1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-(but-2-in-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)ciclobutancarboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(but-2-in-1-iloxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-4-(difluorometil)-1,3-oxazol-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-(difluorometil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-3-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)pirazin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(cianometoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-2-(fluorometil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(1,1-difluoro-2-metoxietil)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-5-(1,1-difluoropropoxi)piridin-2-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)biciclo[1,1,1]pentan-1-carboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-cianociclopropanancarboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)ciclopropanancarboxamida;
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-il]-1,3-tiazol-4-il)-1-cianociclobutancarboxamida; y
N-{2-[(4*aR*,6*S*,8*aR*)-2-amino-6-metil-4,4*a*,5,6-tetrahidropirano[3,4-*d*][1,3]tiazin-8*a*(8*H*)-

il]-1,3-tiazol-4-il]-1-metilciclobutancarboxamida;

o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

22. El compuesto $N\{2-[(4aR,6S,8aR)-2\text{-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano}[3,4-d][1,3]\text{tiazin-8a}(8H)\text{-il}]-1,3\text{-tiazol-4-il}\}-5\text{-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida}$; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

23. El compuesto $N\{2-[(4aR,6S,8aR)-2\text{-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano}[3,4-d][1,3]\text{tiazin-8a}(8H)\text{-il}]-1,3\text{-tiazol-4-il}\}-5\text{-(difluorometoxi)pirazin-2-carboxamida}$; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

24. El compuesto $N\{2-[(4aR,6S,8aR)-2\text{-Amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano}[3,4-d][1,3]\text{tiazin-8a}(8H)\text{-il}]-1,3\text{-tiazol-4-il}\}-5\text{-cloropiridin-2-carboxamida}$; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

25. El compuesto $N\{2-[(4aR,6S,8aR)-2\text{-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano}[3,4-d][1,3]\text{tiazin-8a}(8H)\text{-il}]-1,3\text{-tiazol-4-il}\}-5\text{-fluoropiridin-2-carboxamida}$; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

26. El compuesto $N\{2-[(4aR,6S,8aR)-2\text{-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano}[3,4-d][1,3]\text{tiazin-8a}(8H)\text{-il}]-1,3\text{-tiazol-4-il}\}-5\text{-(difluorometoxi)-3-metilpiridin-2-carboxamida}$; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

27. El compuesto $N\{2-[(4aR,6S,8aR)-2\text{-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano}[3,4-d][1,3]\text{tiazin-8a}(8H)\text{-il}]-1,3\text{-tiazol-4-il}\}-5\text{-(difluorometoxi)-3-metilpirazin-2-carboxamida}$; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

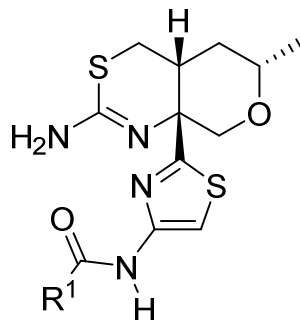
28. El compuesto $N\{2-[(4aR,6S,8aR)-2\text{-amino-6-metil-4,4a,5,6-tetrahidropirano}[3,4-d][1,3]\text{tiazin-8a}(8H)\text{-il}]-1,3\text{-tiazol-4-il}\}-3\text{-cloro-5-(difluorometoxi)piridin-2-carboxamida}$; o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

29. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero y un vehículo, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o uno de sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para preparar un medicamento útil para inhibir la producción de proteína amiloide- β , inhibir la enzima de escisión de la proteína precursora amiloide del sitio beta 1 (BACE1), tratar enfermedad de Alzheimer o tratar diabetes de tipo 2 en un paciente que necesita su inhibición o tratamiento.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se revelan, en donde los compuestos tienen la estructura de la fórmula I,



I

y la variable R¹ es como se define en la memoria descriptiva. También se revelan composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento, métodos de síntesis e intermediarios.