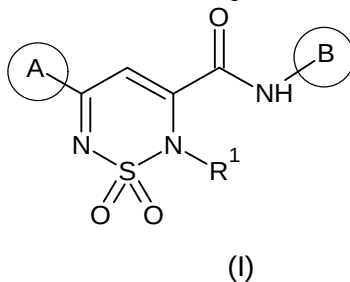


REIVINDICACIONES MODIFICADAS

MAYO 2023

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I),



donde

A es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático de 4-9 miembros monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático de 4 a 9 miembros monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, que contiene de 1-3 hereoátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, y oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, o haloC₁₋₆alquilo;

B es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático de 4-9 miembros monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático de 4-9 miembros monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, y oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, CN, C(O)C₁₋₆alquilo, o haloC₁₋₆alcoxi;

R¹ es C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquenilo, haloC₁₋₆alquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₄₋₆heterociclilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

A es un ciclopentenilo, ciclohexilo, fenilo, cicloheptilo, biciclo[3.1.0]hexanilo o indazolilo opcionalmente sustituido;

B es un fenilo, piridilo, pirazilo, pirazinilo, pirimidinilo, benzodioxolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, o pirazolo[1,5-a]piridinilo opcionalmente sustituido;

R1 es CH₃, C₂H₅, *n*Pr, *i*Pr, *n*Bu, *sec*Bu, alilo, -CH₂-CF₃, -CH₂-*c*Bu, -CH₂-*c*Pr, -C₂H₅-O-CH₃, o tetrahidrofurilo.
3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre el grupo de:

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-etil-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-etil-1,1-dioxo-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

2-etil-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3-metoxifenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

2-etil-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(4-metoxifenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

2-etil-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

N-(6-cianopiridin-2-il)-2-etil-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-(propan-2-il)-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

2-(ciclopropilmetil)-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(4-metoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2-propil-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-1,1-dioxo-2-(propan-2-il)-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

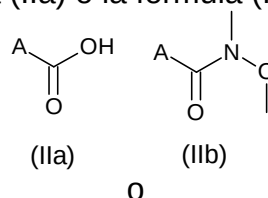
N-(6-fluoropiridin-2-il)-1,1-dioxo-2-(propan-2-il)-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

2-(ciclopropilmetil)-N-(6-fluoropirazin-2-il)-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;
 2-[(2*R*)-butan-2-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;
 2-etil-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,1-dioxo-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;
 1,1-dioxo-2-(propan-2-il)-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-N-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;
 2-(ciclopropilmetil)-5-(4,4-difluorociclohexil)-1,1-dioxo-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;
 2-(ciclopropilmetil)-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-N-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;
 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

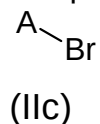
4. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende como ingrediente activo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADA PORQUE también comprende al menos un ingrediente activo adicional.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE los uno o más ingredientes activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores de la beta secretasa, antipsicóticos, NAM o PAM de la subunidad alfa5 del receptor GABA_A, antagonistas del receptor de histamina H₃, antagonistas del receptor

de 5-HT₆, agonistas o PAM de mAChR M1 o M4, antagonistas, NAM o PAM de mGluR2 y levodopa.

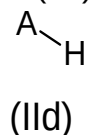
7. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende hacer reaccionar la fórmula (IIa) o la fórmula (IIb)



donde el significado de A es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente o es heterociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, con metilitio, o haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IIc)



donde el significado de A es un carbociclilo aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente o un heterociclilo aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, opcionalmente sustituido con uno o más C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, con tributil(1-etoxivinil)estaño, o haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IId)



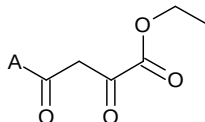
con cloruro de acetilo, donde el significado de A es un carbociclilo aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente o un heterociclilo aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, opcionalmente sustituido con

uno o más C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, halógeno, para obtener el derivado cetona de fórmula (III)



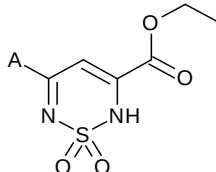
(III)

donde el significado de A es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que se hace reaccionar con oxalato de dietilo para dar el derivado 2,4-dioxoéster de fórmula (IV)



(IV)

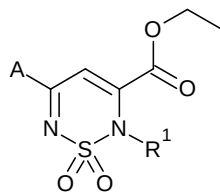
donde el significado de A es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que se hace reaccionar con sulfamida, y luego el derivado de éster de ácido 1,1-dioxo-1,3-tiadiazincarboxílico obtenido de fórmula (V)



(V)

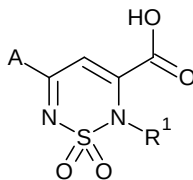
donde el significado de A es como se describe precedentemente para la fórmula (I), se transforma en el producto final de fórmula (I) deseado de diferentes maneras:

RUTA A) el compuesto de fórmula (V) se alquila para obtener el derivado N-alquiltiadiazina de fórmula (VI)



(VI)

donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que se hidroliza para dar el derivado de ácido carboxílico de fórmula (VII)

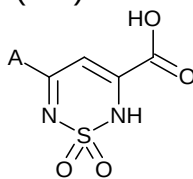


(VII)

donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que se acopla con una amina apropiada (B-NH₂), donde el significado de B es como se describe precedentemente para la fórmula (I), para dar la amida de fórmula (I) deseada

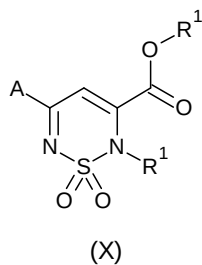
o

RUTA B) el derivado éster de fórmula (V) se hidroliza para obtener el derivado de ácido carboxílico de fórmula (VIII)

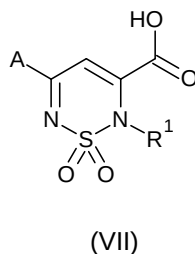


(VIII)

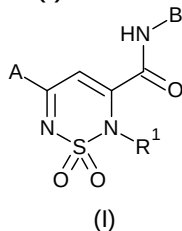
donde el significado de A es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que luego se N,O-dialquila en un paso resultando en el compuesto éster de fórmula (X) correspondiente



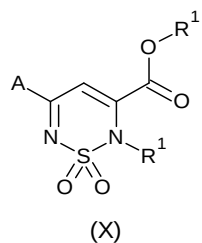
donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que se hidroliza para dar el derivado de fórmula (VII)



donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), y luego se hace reaccionar con la amina apropiada (B-NH₂) para dar el derivado amida de fórmula (I) deseado,



o el compuesto de fórmula (X)



donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), se transforma directamente en el derivado amida de fórmula (I) por reacción con la amina apropiada (B-NH₂).