

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 827**

51 Int. Cl.:

**C07D 513/04** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13715556 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2836495**

54 Título: **Compuestos de tetrahidropirrolotiazina**

30 Prioridad:

**03.04.2012 US 201261619460 P**

**14.09.2012 US 201261700960 P**

**31.01.2013 US 201361758798 P**

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

**29.09.2016**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BECK, JAMES PETER;**  
**GREEN, STEVEN JAMES;**  
**LOPEZ, JOSE EDUARDO;**  
**MATHES, BRIAN MICHAEL;**  
**MERGOTT, DUSTIN JAMES;**  
**PORTER, WARREN JAYE;**  
**RANKOVIC, ZORAN;**  
**SHI, YUAN;**  
**WATSON, BRIAN MORGAN y**  
**WINNEROSKI, JR., LEONARD LARRY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 584 827 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahidropirrolotiazina

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tetrahidropirrolotiazina, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a compuestos para tratar trastornos fisiológicos y a intermedios y procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos.

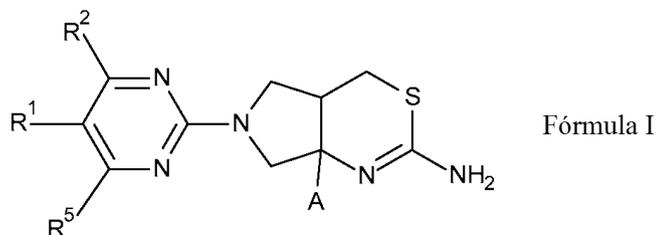
La presente invención está en el campo del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades y trastornos que implican al péptido amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ), un segmento peptídico neurotóxico y altamente agregante de la proteína precursora amiloide (APP). La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo devastador que afecta a millones de pacientes en todo el mundo. En vista de los agentes aprobados actualmente en el mercado que proporcionan beneficios solamente sintomáticos, transitorios, para el paciente, existe una necesidad no satisfecha en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la generación, la agregación y el depósito de  $A\beta$  en el cerebro. Se ha demostrado que la inhibición completa o parcial de la  $\beta$ -secretasa (enzima de escisión del sitio  $\beta$  de la proteína precursora amiloide; BACE) tiene un efecto significativo en patologías relacionadas con la placa y dependientes de la placa en modelos de ratón, lo que señala que incluso pequeñas reducciones en los niveles de péptidos  $A\beta$  podrían dar como resultado una reducción significativa a largo plazo en la carga de placa y los déficits sinápticos, proporcionando de este modo beneficios terapéuticos significativos, particularmente en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

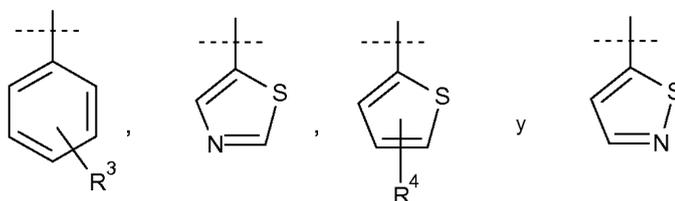
El documento US 2009/0209755 desvela derivados de aminodihidrotiazina condensados que poseen actividad inhibidora de la BACE y se desvelan adicionalmente como agentes terapéuticos útiles para una enfermedad neurodegenerativa provocada por el péptido  $A\beta$ , tal como la demencia de tipo Alzheimer. Además, *J. Neuroscience*, 31(46), páginas 16507-16516 (2011) desvela (S)-4-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]tiazin-2-ilamina, un inhibidor de la BACE activo en el SNC disponible por vía oral.

Se desea que los inhibidores de la BACE que son potentes y eficaces con suficiente penetración en el SNC, proporcionen tratamientos para los trastornos mediados por el péptido  $A\beta$ , tales como la enfermedad de Alzheimer. La presente invención proporciona ciertos compuestos nuevos que son inhibidores potentes y eficaces de la BACE. Además, la presente invención proporciona ciertos compuestos nuevos con penetración en el SNC y estabilidad química.

En consecuencia, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:

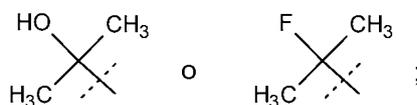


En la que A se selecciona entre el grupo que consiste en;



$R^1$  es H o F;

$R^2$  es H,  $-CH_2OH$ , alquilo C1-C3,



$R^3$  es H, F o CN;

$R^4$  es H, F; o CN; y

$R^5$  es H,  $-CH_3$  o  $-OCH_3$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también describe un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención describe adicionalmente un procedimiento de prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención también describe un procedimiento de inhibición de la BACE en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también describe un procedimiento para inhibir la escisión mediada por la BACE de la proteína precursora amiloide, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La invención describe adicionalmente un procedimiento para la inhibición de la producción de péptido A $\beta$ , que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o para la prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. Incluso además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la BACE. La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la producción de péptido A $\beta$ .

30 La invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, la composición comprende adicionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos. La presente invención también abarca nuevos intermedios y procedimientos para la síntesis de los compuestos de Fórmula I.

35 El deterioro cognitivo leve se ha definido como una fase prodrómica potencial de la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer basándose en la presentación clínica y en la progresión de los pacientes que muestran del deterioro cognitivo leve a la demencia de Alzheimer con el tiempo. (Morris, y col., *Arch. Neurol.*, 58, 397-405 (2001); Petersen, y col., *Arch. Neurol.*, 56, 303-308 (1999)). La expresión "prevención de la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer" incluye ralentizar, detener o invertir la progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer en un paciente.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C1-C3" se refiere a un grupo alquilo C1-C3 que incluye, metilo, etilo, propilo, isopropilo y ciclopropilo. Son grupos alquilo C1-C3 preferidos etilo, isopropilo y ciclopropilo.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento" o "tratar" incluyen impedir, restringir, ralentizar, detener o invertir la progresión o la gravedad de un síntoma o trastorno existente.

45 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un ser humano.

La expresión "inhibición de la producción de péptido A $\beta$ " se considera que significa la disminución de los niveles *in vivo* de péptido A $\beta$  en un mamífero.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis de compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, tras la administración de una dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente en diagnóstico o tratamiento.

Una cantidad eficaz puede determinarse fácilmente por el diagnosticador especialista, como un experto en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad eficaz para un paciente, un número de factores son considerados por el médico encargado, incluyendo, pero no limitados a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y

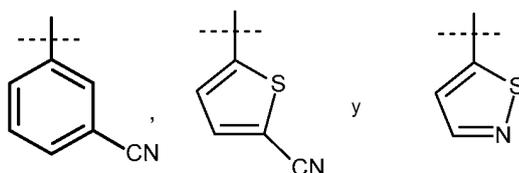
salud general; la enfermedad o trastorno específico implicado; el grado o la implicación o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la pauta posológica seleccionada; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.

- 5 Los compuestos de Fórmula I son en general eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente están dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores con efectos secundarios aceptables y, por tanto, el intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el ámbito de la invención de ninguna manera.

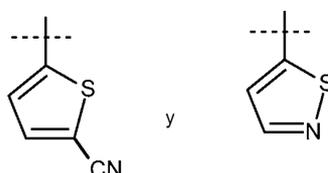
- 10 Los compuestos de la invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por cualquier vía que haga que el compuesto sea biodisponible, incluyendo las vías oral y parenteral. Mucho más preferentemente, dichas composiciones son para la administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para la preparación de las mismas son bien conocidos en la técnica. (Véase, por ejemplo 15 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (D. B. Troy, Editor, 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

- 20 Los compuestos de Fórmula I son particularmente útiles en los procedimientos de tratamiento de la invención, pero se prefieren ciertos grupos, sustituyentes y configuraciones para los compuestos de Fórmula I. Los siguientes párrafos describen dichos grupos, sustituyentes y configuraciones preferidos. Se entenderá que estas preferencias son aplicables tanto a los procedimientos de tratamiento como a los nuevos compuestos de la invención.

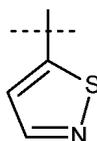
Se prefiere que A se seleccione entre el grupo que consiste en:



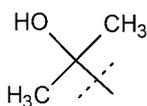
Se prefiere mucho más que A se seleccione entre el grupo que consiste en:



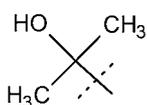
- 25 Se prefiere mucho más especialmente que A sea:



R<sup>1</sup> es preferentemente F.  
R<sup>2</sup> es preferentemente H o

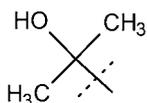


- 30 Se prefiere especialmente que cuando R<sup>1</sup> sea F, R<sup>2</sup> sea H o



Se prefiere mucho más especialmente que cuando R<sup>1</sup> sea F, R<sup>2</sup> sea H.

Se prefiere especialmente que cuando R<sup>1</sup> sea F y R<sup>5</sup> sea H, R<sup>2</sup> sea H o



Se prefiere además especialmente que cuando R<sup>1</sup> sea F y R<sup>5</sup> sea H, R<sup>2</sup> sea H.

Una realización preferida incluye compuestos de fórmula I que tienen una penetración en el SNC mejorada.

Son compuestos preferidos:

- 5 (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;  
 5-[(4aR,7aR)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4a,5,6,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a(4H)-il]tiofeno-2-  
 carbonitrilo;  
 3-[(4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]benzocarbonitrilo;  
 10 clorhidrato de 2-[2-[(4aR,7aR)-2-amino-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]-5-fluoro-  
 pirimidin-4-il]propan-2-ol, isómero 2; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos especialmente preferidos:

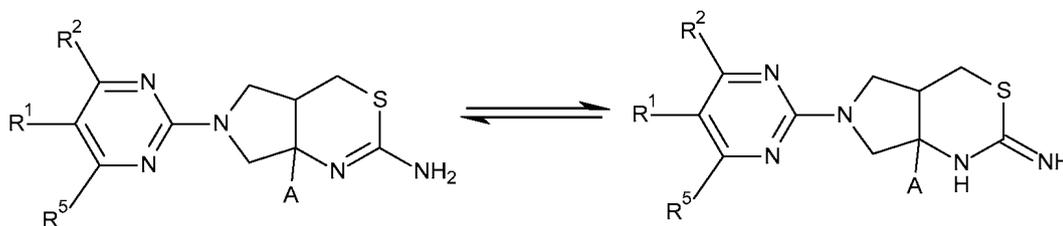
(4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;  
 5-[(4aR,7aR)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4a,5,6,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a(4H)-il]tiofeno-2-  
 carbonitrilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 Es un compuesto mucho más especialmente preferido:

(4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un experto habitual en la materia apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas, como se representa en el Esquema A. Cuando se proporciona en la presente solicitud cualquier referencia a uno de los tautómeros específicos de los compuestos de la invención, se entiende que abarca ambas formas tautoméricas y todas las mezclas de las mismas.

Esquema A

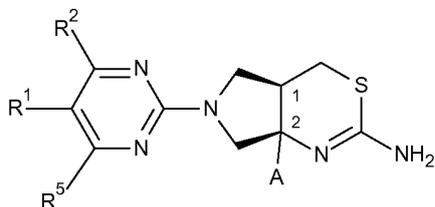


- 25 Los compuestos de la presente invención, o las sales de los mismos, pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos a continuación. Las etapas específicas de síntesis para cada una de las vías descritas pueden combinarse de diferentes maneras o junto con etapas de diferentes esquemas, para preparar compuestos de Fórmula I o sales de los mismos. Los productos de cada etapa de los esquemas a continuación pueden recuperarse mediante procedimientos convencionales, incluyendo la extracción, la evaporación, la precipitación, la cromatografía, la filtración, la trituración y la cristalización.

- 30 Ciertos centros estereoquímicos se han dejado sin especificar y ciertos sustituyentes se han eliminado de los siguientes esquemas por el bien de la claridad y no pretenden limitar los contenidos de los esquemas de ninguna manera. Además, los isómeros, enantiómeros o diastereómeros individuales pueden separarse o resolverse por un experto habitual en la materia en cualquier punto conveniente en la síntesis de compuestos de Fórmula I mediante procedimientos tales como las técnicas de cristalización selectiva o la cromatografía quiral (véase, por ejemplo, J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981 y E. L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Las denominaciones "isómero 1" e "isómero 2" se refieren a los compuestos que eluyen de la cromatografía quiral primero y segundo, respectivamente, y si la cromatografía quiral se inicia en los comienzos de la síntesis, se aplica la misma denominación a los intermedios y los ejemplos posteriores. De forma adicional, los compuestos intermedios que se describen en los siguientes esquemas contienen un número de grupos protectores de nitrógeno. El grupo protector variable puede ser igual o diferente cada vez que aparece dependiendo de las condiciones de reacción particulares y las transformaciones particulares que se realicen. Las condiciones de protección y desprotección son bien conocidas por el experto en la materia y se describen en la bibliografía (véase, por ejemplo, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, de Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Un experto habitual en la materia apreciará que los compuestos de la invención están compuestos de un núcleo que contiene al menos dos centros quirales:

Esquema B

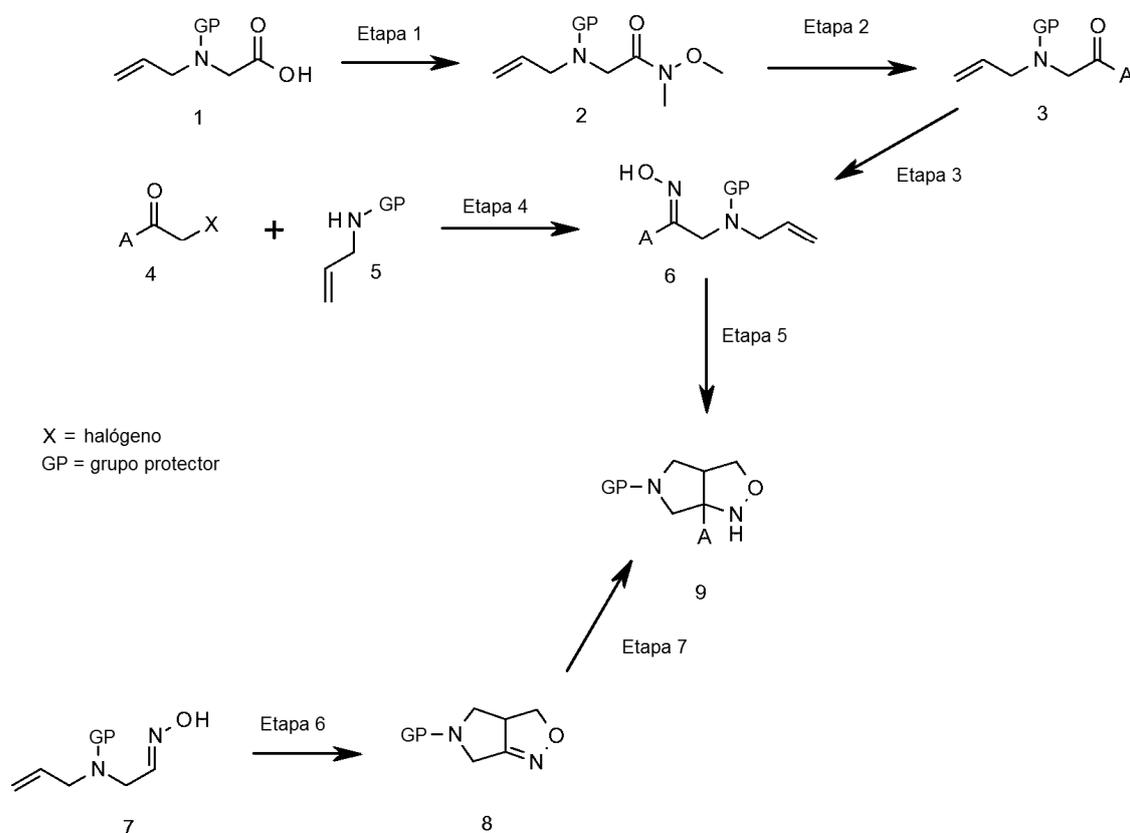


5 Aunque la presente invención incluye todos los enantiómeros individuales, así como las mezclas de los enantiómeros de dichos compuestos, incluyendo los racematos, los compuestos con la configuración absoluta en los átomos marcados como 1 y 2 como se ilustra en el Esquema B son compuestos preferidos de la invención.

10 Las abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen de acuerdo con *Aldrichimica Acta*, Vol. 17, n.º 1, 1984. Otras abreviaturas se definen como del siguiente modo: "APP" se refiere a la proteína precursora amiloide; "BOC" se refiere a *tert*-butiloxicarbonilo; "LCR" se refiere al líquido cefalorraquídeo; "DCC" se refiere a 1,3-diciclohexilcarbodiimida; "DCM" se refiere a diclorometano; "DIC" se refiere a diisopropilcarbodiimida; "DMEM" se refiere al medio de Eagle modificado por Dulbecco; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; "ee" se refiere a exceso enantiomérico; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "Ej" se refiere a ejemplo; "F12" se refiere al medio F12 de Ham; "SBF" se refiere a suero bovino fetal; "TERF" se refiere a la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia; "REH" se refiere a riñón embrionario humano; "HOAc" se refiere a ácido acético; "HOAt" se refiere a 1-hidroxi-7-azobenzotriazol; "HOBT" se refiere a hidrato de 1-hidroxilbenzotriazol; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "h" se refiere a hora u horas; "Cl<sub>50</sub>" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la respuesta inhibidora máxima posible para ese agente; "IPA" se refiere al alcohol isopropílico o isopropanol; "MeOH" se refiere al alcohol metílico o metanol; "min" se refiere a minuto o minutos; "MTBE" se refiere a éter metil *tert*-butílico; "PDAPP" se refiere a la proteína precursora amiloide derivada de plaquetas; "Prep" se refiere a la preparación; "UFR" se refiere a unidad de fluorescencia relativa; "T<sub>R</sub>" se refiere al tiempo de retención; "TA" se refiere a temperatura ambiente; "ICF" se refiere a intercambio catiónico fuerte; "THF" se refiere a tetrahidrofurano y "CCF" se refiere a cromatografía en capa fina.

25 En los esquemas a continuación, todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente. Los reactivos y materiales de partida en general están disponibles fácilmente para un experto habitual en la materia. Otros pueden fabricarse mediante técnicas convencionales de química orgánica y heterocíclica que son análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos y los procedimientos descritos en las Preparaciones y Ejemplos a continuación, incluyendo cualesquier nuevos procedimientos.

## Esquema 1



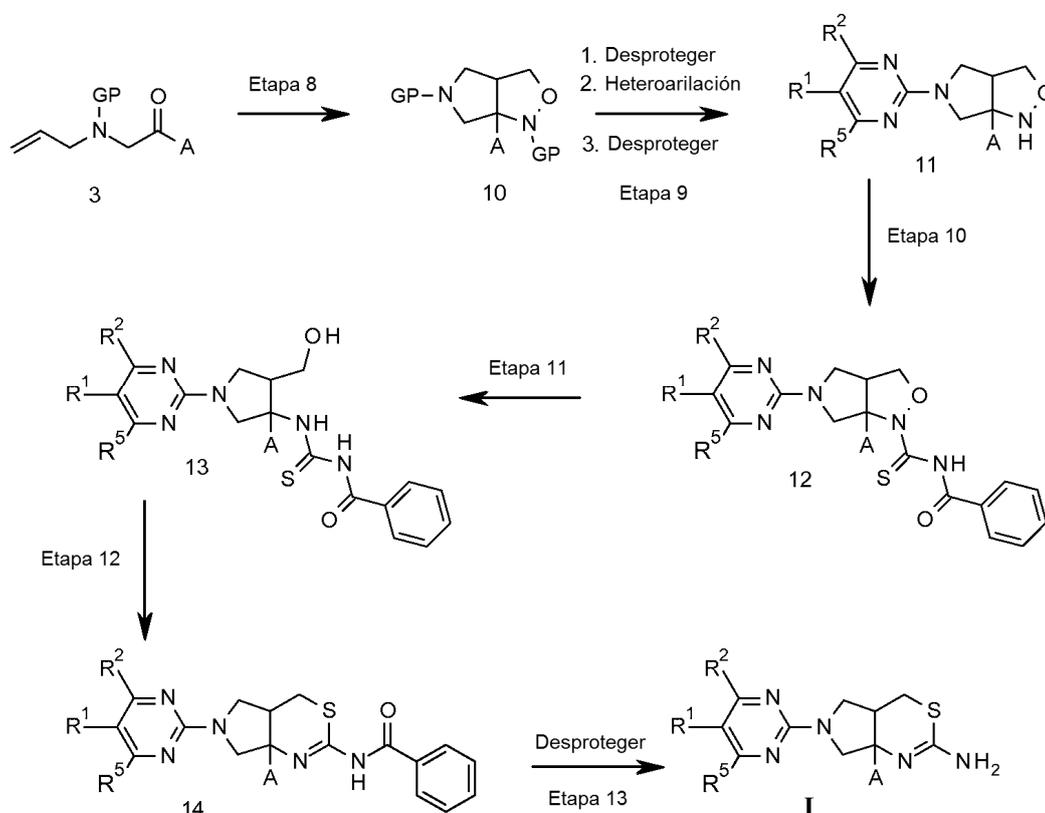
El Esquema 1 representa la formación de la amida de Weinreb (2) utilizada para formar una cetona (3) que después puede transformarse en una oxima. La oxima puede usarse para formar el isoxazol bicíclico (9). El grupo (A) puede insertarse en diferentes puntos de la síntesis como se muestra en el Esquema 1. "GP" es un grupo protector desarrollado para el grupo amino, tal como los carbamatos y el alilo. Dichos grupos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

Un compuesto de fórmula (1) se convirtió en la amida de Weinreb (Etapa 1, compuesto 2) con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamida usando una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina y reactivos de acoplamiento tales como carbodiimidas y HOBt o HOAt para mejorar la eficiencia del acoplamiento de amidas. Un experto en la materia reconocerá que existe un número de procedimientos y reactivos para la formación de amidas resultantes de la reacción de ácidos carboxílicos y aminas. Por ejemplo, son carbodiimidas útiles DCC, DIC, EDCI.

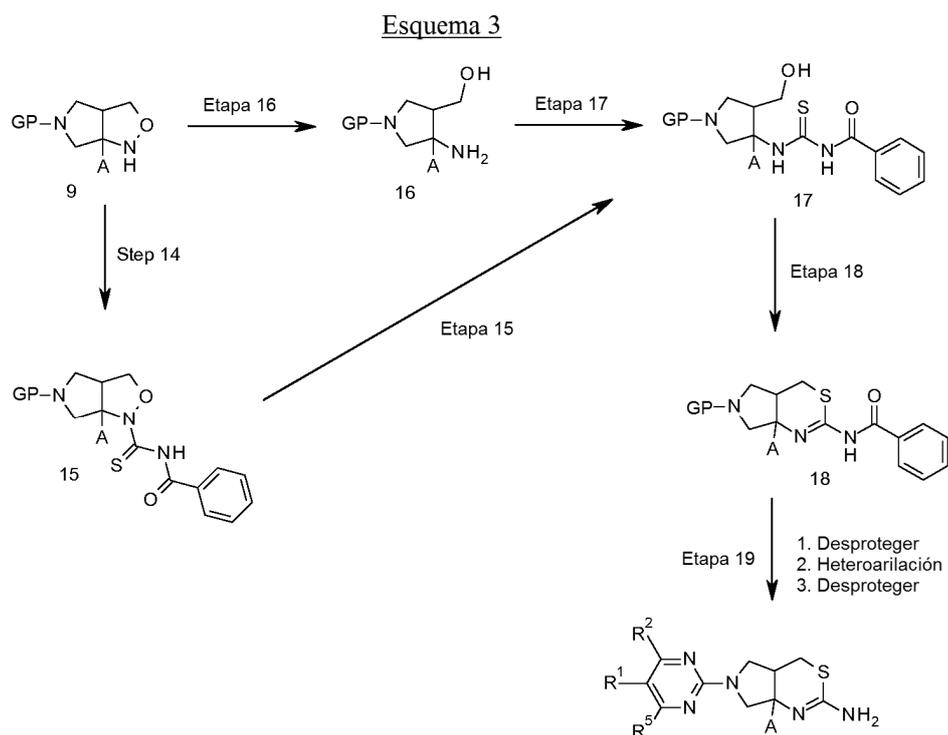
Como alternativa, el ácido carboxílico puede convertirse en el cloruro de ácido y la amida de Weinreb puede formarse usando una base orgánica y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina.

El tratamiento posterior de la amida de Weinreb con un reactivo organometálico tal como un reactivo de Grignard heterocíclico o un reactivo de organolitio proporcionó el compuesto 3, Etapa 2. Por ejemplo, pueden usarse un haluro heterocíclico y un reactivo de Grignard alquílico o un reactivo de organolitio para formar una cetona con el grupo (A) deseado unido, (3, Etapa 2). Después, la cetona (3) puede usarse para formar una oxima con clorhidrato de hidroxilamina y una base inorgánica tal como trihidrato de acetato de sodio o acetato de sodio o una base orgánica tal como piridina en un disolvente prótico polar tal como etanol o agua, para proporcionar el compuesto 6, Etapa 3. Como alternativa, en una reacción de 2 etapas, una cetona con un halógeno en beta puede alquilarse con una alil amina protegida y después tratarse con clorhidrato de hidroxilamina para proporcionar la oxima, (6, Etapa 4). Después, la oxima (6) puede convertirse en el isoxazol bicíclico (9) en una ciclación 3+2 mediante varios procedimientos tales como calentar la oxima (6) en un disolvente no polar tal como tolueno o xileno para formar el compuesto 9, Etapa 5 o usar una solución acuosa de hipoclorito de sodio o etóxido de titanio (IV) en un disolvente no polar tal como tolueno o xileno con calentamiento para proporcionar el compuesto 9, Etapa 5 o el compuesto 8, Etapa 6. Después, el compuesto 8 puede alquilarse usando un reactivo de organolitio o reactivo de Grignard aromáticos o heteroaromáticos para proporcionar el compuesto 9, Etapa 7.

## Esquema 2



El Esquema 2 ilustra la formación in situ de la oxima y la conversión posterior para formar el isoxazol bicíclico para proporcionar el compuesto (10), Etapa 8. Se trató clorhidrato de N-[(4-metoxifenilmetil]hidroxilamina con el compuesto (3) en una base orgánica tal como trietilamina a la que se añadió etóxido de titanio (IV) y con calentamiento proporcionaron el compuesto 10. Una pirrolidina protegida con BOC del isoxazol bicíclico se desprotegió en condiciones ácidas bien conocidas en la técnica. Una pirrolidina protegida con alilo puede desprotegerse usando un ácido tal como el ácido N,N-dimetilbarbitúrico con un catalizador tal como el tetraquis(trifenilfosfina)paladio. La pirrolidina protegida con carboxibencilo puede desprotegerse usando yodotrimetilsilano. Después, la pirrolidina desprotegida puede hacerse reaccionar en una reacción de sustitución nucleófila aromática (S<sub>N</sub>Ar) con una pirimidina aromática sustituida o no sustituida usando una base orgánica tal como diisopropiletilamina, trietilamina o N,N,N',N'-tetrametilguanidina para proporcionar el isoxazol bicíclico protegido sustituido deseado (Etapas 1 y 2 de la Etapa 9). El grupo protector del isoxazol bicíclico, 4-metoxil bencilo (PMB), se desprotegió posteriormente en condiciones ácidas para proporcionar el compuesto 11, (Etapa 3 de la Etapa 9). El compuesto 11 se trató con isotiocianato de benzoílo en un disolvente aprótico polar tal como THF para proporcionar la tiourea (12, Etapa 10). El anillo de isoxazol puede abrirse con cinc en polvo en HOAc o Ni Raney en condiciones de hidrogenación, (13, Etapa 11). Después, el compuesto hidroxilado (13) se trató con 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina o 1,1'-carbonildiimidazol para formar la tiazina condensada protegida con pirrolidina (14, Etapa 12). La amida de la tiazina puede desprotegerse con una base orgánica tal como piridina y clorhidrato de metilhidroxilamina en un disolvente aprótico polar tal como etanol o una base inorgánica tal como hidróxido de litio en metanol para proporcionar compuestos de Fórmula I en la etapa 13.



El Esquema 3 representa el isoxazol bicíclico protegido (9) que puede tratarse con benzotioisocianato para proporcionar el compuesto (15, Etapa 14), tratarse con cinc en polvo en HOAc para proporcionar el compuesto (17, Etapa 15) y después el anillo de tiazina puede formarse como se ha descrito en el Esquema 2, Etapa 12 para proporcionar el compuesto 18, etapa 18. En la Etapa 19, la pirrolidina (18) puede desprotegerse y heteroarilarse como se ha descrito en el Esquema 2 (Etapas 1 y 2 de la Etapa 9) para proporcionar la tiazina condensada protegida con pirrolidina (Compuesto 14, Esquema 2). Después, la amida de la tiazina puede desprotegerse como se ha descrito en el Esquema 2 (Etapa 13) para proporcionar compuestos de Fórmula I. Como alternativa, el isoxazol bicíclico protegido puede tratarse primero con Zn en polvo en HOAc o Ni Raney en condiciones de hidrogenación (16, Etapa 16), seguido de la reacción con benzotioisocianato para proporcionar el compuesto 17, Etapa 17. Después, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse en las Etapas 18 y 19 como se han descrito anteriormente.

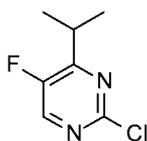
En una etapa opcional, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I puede formarse mediante la reacción de una base libre apropiada de Fórmula I con un ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en un disolvente adecuado en condiciones convencionales. De forma adicional, la formación de dichas sales puede producirse simultáneamente tras la desprotección de un grupo protector de nitrógeno. La formación de dichas sales es bien conocida y apreciada en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P. L., "Salt selection for basic drugs", *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R. J., y col. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); y Berge, S. M., y col., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977). Un experto habitual en la materia apreciará que el compuesto de Fórmula I se convierte fácilmente en, y puede aislarse como, una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de clorhidrato.

#### Preparaciones y Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención. A menos que se indique otra cosa, los compuestos que se ilustran en el presente documento se nombran y se numeran usando Symyx® Draw versión 3.2 (Symyx Solutions, Inc.) o IUPACNAME ACDLABS.

#### Preparación 1

2-Cloro-5-fluoro-4-isopropil-pirimidina



Una solución de 5-fluoro-2-cloropirimidina (5,00 g, 37,7°mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) se trató con una solución de cloruro de isopropil magnesio 2 M en tetrahidrofurano (28,3 ml, 56,6°mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. La solución resultante se agitó durante una hora en atmósfera de nitrógeno y después se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con una solución de trietilamina (5,76 ml, 37,7°mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió una solución de yodo (9,58 g, 37,7°mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La reacción se interrumpió con agua y se añadieron bicarbonato de sodio saturado y bisulfato de sodio saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 30 minutos de diclorometano/hexanos (del 5 al 100 %) para proporcionar el compuesto del título (2,55 g, 39 %). CG/EM (m/e): 174.

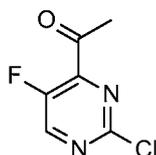
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 1 usando bromuro de etilmagnesio (3,0 M en éter dietílico).

Tabla 1

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
2	2-Cloro-4-etil-5-fluoro-pirimidina		RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): δ (ppm) 1,32 (t, 3H), 2,86 (m, 2H), 8,34 (d, 1H)

## Preparación 3

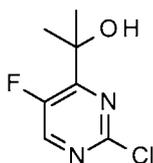
15 1-(2-Cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)etanona



Una solución de 5-fluoro-2,4-dicloro-pirimidina (20 g, 119,8°mmol) y (1-etoxietenil)trimetilestannano (43,26 g, 119,8°mmol) en dimetilformamida (200 ml) se purgó a temperatura ambiente con nitrógeno y después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,70 g, 2,40°mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a 50 °C y se añadió cloruro de hidrógeno 5 N acuoso (100 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante dos horas más. La reacción se enfrió, se diluyó con agua (200 ml) y salmuera. Esta solución se extrajo cinco veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 30 minutos de acetato de etilo del 5 % al 50 % en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (19,2 g, 92 %). CG/EM (m/e): (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) 174/176.

## Preparación 4

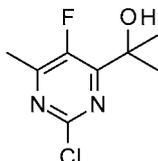
2-(2-Cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)propan-2-ol



Una solución agitada a -78 °C de 1-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)etanona (10,06 g, 57,6°mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno se hace reaccionar con una solución 3 M de bromuro de metil magnesio en éter dietílico (124 ml, 72,04°mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado acuoso y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 30 minutos de acetato de etilo del 5 % al 100 % en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (7,06 g, 64 %). EN/EM (m/e): (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl) 191/193 (M+H).

## Preparación 5

## 2-(2-Cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)propan-2-ol



5 A una solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 2,20 ml, 6,60<sup>o</sup>mmol) en THF (5,0 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 2-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)propan-2-ol (510 mg, 2,68<sup>o</sup>mmol) en 1,2-dimetoxietano (4,0 ml) gota a gota durante 4 min. Después de 5 min, el baño de hielo se retiró. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 min, se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (3,0 M en éter dietílico, 1,10 ml, 3,30<sup>o</sup>mmol) y la solución se enfrió a 0 °C de nuevo durante 30 minutos seguido de la adición de trietilamina (400  $\mu$ l, 2,87<sup>o</sup>mmol) y solución de yodo (700 mg, 2,74<sup>o</sup>mmol) en THF (2,7 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado a la mitad (40 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (20 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/diclorometano (del 0 % al 30 %) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 37 %). RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) -137,6. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 4,39 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,59 (s, 6H).

## 15 Preparación 6

## 2-Cloro-5-fluoro-4-(1-fluoro-1-metil-etil)pirimidina

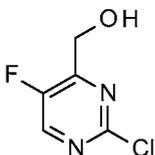


20 Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (6,53 g, 40,5<sup>o</sup>mmol) gota a gota a una solución a -78 °C de 2-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)propan-2-ol (4,825 g, 25,31<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (70 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno, después se interrumpió con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 40 minutos de acetato de etilo del 5 % al 100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4,23 g, 87 %). EN/EM (m/e): (<sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl): 193/195 (M+H).

25

## Preparación 7

## (2-Cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)metanol

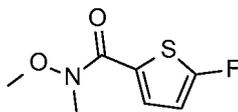


30 A una solución de 5-fluoro-2-cloropirimidina (500  $\mu$ l, 5,24<sup>o</sup>mmol) en metanol (50 ml) se le añadieron peróxido de benzoílo (1,5 g, 6,0<sup>o</sup>mmol) y ácido trifluoroacético (450  $\mu$ l, 5,95<sup>o</sup>mmol). La solución transparente incolora resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno a través durante 5 minutos y después se calentó a 65 °C durante 18,5 horas. Después, la solución se enfrió y se concentró. El residuo resultante se diluyó con cloroformo (50 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con cloroformo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío reducido. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida, eluyendo con gradiente de acetato de etilo/diclorometano (del 0 % al 30 %) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 25 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 8,42 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,57 (a, 1H).

35

## Preparación 8

## 5-Fluoro-N-metoxi-N-metiltiofeno-2-carboxamida



- 5 A una solución agitada de ácido 5-fluorotiofeno-2-carboxílico (33,95 g, 232,3<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (465 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (45,32 g, 464,6<sup>o</sup>mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (53,36 g, 348,5<sup>o</sup>mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (89,1 g, 464,6<sup>o</sup>mmol) y diisopropiletilamina (162 ml, 929<sup>o</sup>mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo (300 ml). Los extractos orgánicos
- 10 combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo líquido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1) para proporcionar el compuesto del título (38,28 g, 87 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. EN/EM (m/e): 190 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de preparación 8 usando el ácido tiazol carboxílico apropiado.

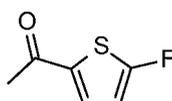
15

Tabla 2

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ
9	N-Metoxi-N-metil-tiazol-5-carboxamida <sup>a</sup>		3,35 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 8,62 (s, 1H), 8,91 (s, 1H).
<sup>a</sup> Se usó diclorometano en lugar de THF a temperatura ambiente.			

## Preparación 10

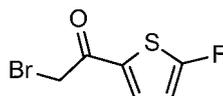
## 1-(5-Fluorotiofen-2-il)etanona



- 20 A una solución agitada de 5-fluoro-N-metoxi-N-metil-tiofeno-2-carboxamida (12,34 g, 65,2<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (163 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en tetrahidrofurano, 32,6 ml, 97,8<sup>o</sup>mmol) durante un periodo de 25 minutos, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con éter dietílico (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con éter dietílico
- 25 (150 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida (manteniendo el baño de agua por debajo de 25 °C) para proporcionar el compuesto del título en bruto (9,70 g, 103 %) en forma de un líquido de color ámbar pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,47 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,2, 4,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 4,0 Hz, 1H).

## 30 Preparación 11

## 2-Bromo-1-(5-fluorotiofen-2-il)etanona

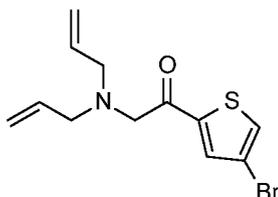


- 35 A una solución agitada de color ámbar transparente de 1-(5-fluorotiofen-2-il)etanona (9,70 g, 67,3<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (224 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió diisopropiletilamina (14,7 ml, 84,1<sup>o</sup>mmol) seguida de la adición gota a gota de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (13,8 ml, 74,0<sup>o</sup>mmol) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se añadió N-bromosuccinimida (13,17 g, 74,0<sup>o</sup>mmol) en una porción y la solución de color naranja resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso diluido (200 ml de una

solución de agua/bicarbonato de sodio acuoso saturado 1:1) y diclorometano (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo oleoso/amorfo de color rojo. El residuo se diluyó con hexanos (50 ml) y diclorometano (5 ml) y se filtró para retirar los sólidos. Los sólidos se lavaron con una solución de hexanos/diclorometano (~50 ml, 7:3). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/diclorometano (gradiente de dos etapas de 70:30 a 60:40 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (13,33 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,27 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,3, 4,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,5, 4,2 Hz, 1H).

## Preparación 12

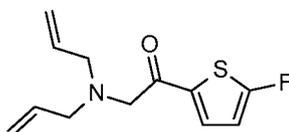
10 1-(4-Bromo-2-tienil)-2-(dialilamino)etanona



A 1-(4-bromotiofen-2-il)etanona (10 g, 48,8<sup>o</sup>mmol) en metanol (98 ml) y diclorometano (163 ml) se le añadió tribromuro de tetra-n-butilamonio (28,8 g, 58,5<sup>o</sup>mmol). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 50 °C para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano para proporcionar 2-bromo-1-(4-bromo-2-tienil)etanona en bruto. A una solución de la 2-bromo-1-(4-bromo-2-tienil)etanona en bruto en acetonitrilo (200 ml) se le añadió carbonato de potasio (20,2 g, 146<sup>o</sup>mmol) y dialilamina (9,48 g, 97,5<sup>o</sup>mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto. EN/EM (m/e): (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 300/302 (M+H).

## Preparación 13

2-(Dialilamino)-1-(5-fluoro-2-tienil)etanona



A una solución agitada de 2-bromo-1-(5-fluorotiofen-2-il)etanona (13,28 g, 59,53<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (298 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadieron carbonato de potasio (10,70 g, 77,39<sup>o</sup>mmol) y dialilamina (9,54 ml, 77,39<sup>o</sup>mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante 16 horas y después se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1) para proporcionar el compuesto del título (12,45 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. EN/EM (m/e): 240 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 13 usando la etanona apropiada y no se usa nada de carbonato de potasio.

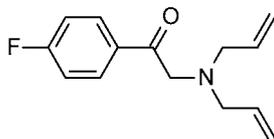
Tabla 3

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
14	2-(Dialilamino)-1-tiazol-5-il-etanona		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): δ (ppm) 3,15 (d, J = 6,4, 4H), 3,72 (s, 2H), 5,10 (m, 4H), 5,81 (m, 2H), 8,67(s, 1H), 9,30 (s, 1H).

35

## Preparación 15

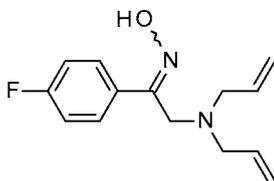
## 2-(Dialilamino)-1-(4-fluorofenil)etanona



- 5 Se disolvió 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanona (10 g, 57,4°mmol) en acetonitrilo (400 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió dialilamina (15,6 ml, 126,2°mmol). Después de 1 hora, la mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml, 1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en bruto (15,84 g, 118 %). EN/EM (m/e): 234 (M+H).

## Preparación 16

- 10 Oxima de 2-(dialilamino)-1-(4-fluorofenil)etanona

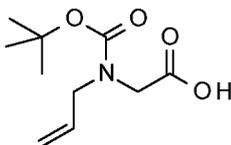


- 15 Se disolvió 2-(dialilamino)-1-(4-fluorofenil)etanona (13,38 g, 57,36°mmol) en etanol (250 ml) y se añadió acetato de sodio (5,7 g) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (5,23 g, 74,6°mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (gradiente de 0-100 %). El material aislado se volvió a purificar por segunda vez para proporcionar el compuesto del título (7,76 g, 54,5 %). EN/EM (m/e): 249 (M+H).

## Preparación 17

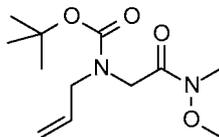
## Ácido 2-(alil(terc-butoxicarbonil)amino)acético

20



- 25 A un matraz Erlenmeyer que contenía carbonato de potasio (100 g, 724°mmol), yoduro de sodio (110 g, 727°mmol), dimetilformamida (300 ml), trietilamina (200 ml, 1,44 mol) y 2-propen-1-amina (24 g, 426°mmol) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 2-bromoacetato de etilo (60,2 g, 360°mmol) en dimetilformamida (40 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró, se lavó con éter dietílico (200 ml) y se concentró. Se añadió salmuera (1 l) al filtrado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (500 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un residuo. A una solución a 0 °C de residuo en bruto en etanol (500 ml) y trietilamina (40 g, 395°mmol) se le añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (105 g, 467°mmol) en una porción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (200 ml) y bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces) y diclorometano (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se recogió en metanol (200 ml) y se añadió hidróxido de sodio 2 N (500 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida y la solución acuosa resultante se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico 12 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (50 g, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) mezcla de dos rotámeros δ 1,43, 1,45 (s, 9H), 3,86-3,99 (m, 4H), 5,10-5,20 (m, 2H), 5,71-5,83 (m, 1H).
- 35

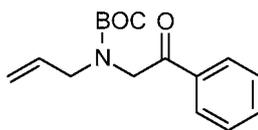
## Preparación 18

N-alil-N-[2-(metoxi(metil)amino)-2-oxo-etil]carbamato de *tert*-butilo

5 Se añadieron ácido 2-(alil(*tert*-butoxicarbonil)amino)acético (49,6 g, 156°mmol), tetrahidrofurano (600 ml) y trietilamina (36,3 g, 359°mmol) a un matraz Erlenmeyer y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de pivaloilo (31 g, 253°mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se enfrió a 0 °C. Después se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (28 g, 283°mmol), trietilamina (33 ml, 237°mmol) y tetrahidrofurano (400 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

10 La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml, 2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida, eluyendo con hexano/acetona (1:0) a hexano/acetona (1:1) para proporcionar el compuesto del título (32 g, 54 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) mezcla de dos rotámetros (60:40) δ 1,42, 1,44 (s, 9H), 3,16, 3,17 (s, 3H), 3,66, 3,69 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,01, 4,11 (s, 2H), 5,10-5,18 (m, 2H), 5,73-5,85 (m, 1H).

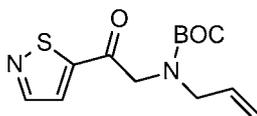
## 15 Preparación 19

N-alil-N-fenacil-carbamato de *tert*-butilo

20 A una solución de N-alil-N-[2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (4,0 g, 15,5°mmol) en THF (54 ml) enfriada a -20 °C se le añadió gota a gota bromuro de fenil magnesio (10,3 ml, 3 M en éter dietílico). La reacción se controló mediante CCF, se interrumpió cuidadosamente con cloruro de amonio saturado en agua (20 ml), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 75 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) mezcla de dos rotámetros (51:49) δ 1,47, 1,35 (s, 9H), 3,91, 3,99 (d, 2H), 4,52, 4,65 (s, 2H), 5,07-5,16 (m, 2H), 5,72-5,87 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H).

25

## Preparación 20

N-Alil-N-(2-isotiazol-5-il-2-oxo-etil)carbamato de *tert*-butilo

30 A una solución a -78 °C de diisopropilamina (9,01 ml, 64,01°mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió n-butil litio (30,78 ml, 49,24°mmol, 1,6 M en hexanos) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos y después una solución de isotiazol (4,19 g, 49,24°mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota. La suspensión resultante de color blanco se agitó durante 30 minutos a -78 °C.

35 Después se añadió una solución de N-alil-N-[2-(metoxi(metil)amino)-2-oxo-etil]carbamato de *tert*-butilo (6,36 g, 24,62°mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a la suspensión durante un periodo de 15 minutos. Después, la reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después se añadió cloruro de amonio saturado (200 ml). La solución resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de 35 minutos de acetato de etilo del 5 % al 100 % en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (6,00 g, 21,25°mmol, 86 %). EN/EM (m/e): 283,0 (M+H).

40

## Preparación 20 alternativa

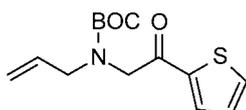
Se disolvió diisopropilamina (852,89 ml, 6,06 mol) en tetrahidrofurano (6,02 l) y la solución se enfrió a -40 °C. Se añadió butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,86 l, 4,66 mol) gota a gota a la mezcla durante 60 minutos. La solución transparente de color amarillo se agitó a -40 °C durante 45 minutos en atmósfera de nitrógeno. Una solución de isotiazol (396,78 g, 4,66 mol) en tetrahidrofurano (1,20 l) se añadió gota a gota, durante 30 minutos. La suspensión

45

resultante de color marrón se agitó a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos. La suspensión se trató con una solución de N-alil-N-[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etil]carbamato de *terc*-butilo (602 g, 2,33 mol) en tetrahidrofurano (2,41 l) durante 40 minutos a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 40 minutos y se agitó a esta temperatura durante 40 minutos. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (4,0 l) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió acetato de etilo (3,0 l) y la mezcla se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1,5 l, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 l, 2 veces), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, un aceite de color marrón oscuro. El material en bruto se purificó mediante gel de sílice (3 kg), eluyendo con acetato de etilo del 0 % al 10 % en DCM. El producto se aisló en forma de un aceite de color ámbar (610,1 g, 92,7 %). EN/EM (m/e): 283 (M+H).

## 10 Preparación 21

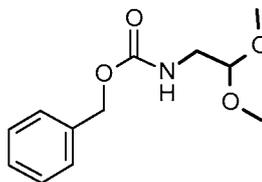
N-alil-N-[2-oxo-2-(2-tienil)etil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de N-alil-N-[2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo (25 g, 96,8 $^{\circ}$ mmol) en tetrahidrofurano (339 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió gota a gota 2-tienil litio (145 ml, 1 M en tetrahidrofurano) durante 20 min. La reacción se interrumpió cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso (20 ml), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (5:1) para proporcionar el compuesto del título (15,2 g, 56 %). EN/EM (m/e): 182 (M+H-100).

## 20 Preparación 22

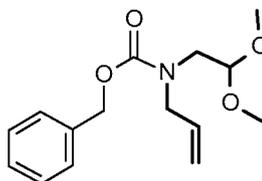
N-(2,2-dimetoxietil)carbamato de bencilo



Una solución de dimetil acetal de aminoacetaldehído (25 ml, 229 $^{\circ}$ mmol) en tolueno (120 ml) se trató a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  con una solución de hidróxido de sodio 4,85 M (70,8 ml, 343,5 $^{\circ}$ mmol). La mezcla se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos y se añadió cloroformiato de bencilo (33,8 ml, 229 $^{\circ}$ mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante la adición. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (54 g, 98 %). EN/EM (m/e): 240 (M+H).

## Preparación 23

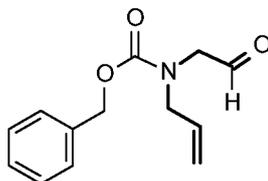
## 30 N-alilo-N-(2,2-dimetoxietil)carbamato de bencilo



Una solución de N-(2,2-dimetoxietil)carbamato de bencilo (50 g, 208,9 $^{\circ}$ mmol) en tolueno (180 ml) se trató con hidróxido de potasio sólido (51,6 g, 919,69 $^{\circ}$ mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos, se añadió cloruro de benciltrietilamonio (0,8 g, 3,1 $^{\circ}$ mmol). Después de otros 10 minutos una solución de bromuro de alilo (33 g, 272,8 $^{\circ}$ mmol) en tolueno (50 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (44 g, 75 %). EN/EM (m/e): 280 (M+H).

## Preparación 24

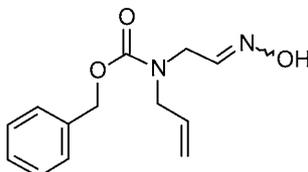
N-alil-N-(2-oxoetil)carbamato de bencilo



- 5 Una solución de N-alil-N-(2,2-dimetoxietil)carbamato de bencilo (30 g, 107<sup>o</sup>mmol) en ácido fórmico (36,8 ml, 860<sup>o</sup>mmol) y agua (4,84 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se diluyó con hexanos/acetato de etilo (1:2) y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera hasta pH = 6 y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (25 g, 99 %). EN/EM (m/e): 234 (M+H).

## Preparación 25

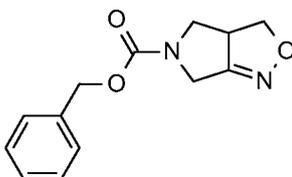
- 10 N-alil-N-[2-hidroxiiminoetil]carbamato de bencilo



- 15 Una solución de N-alil-N-(2-oxoetil)carbamato de bencilo (25 g, 107<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (150 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (9,68 g, 139<sup>o</sup>mmol) y una solución de trihidrato de acetato de sodio (16 g, 117,9<sup>o</sup>mmol) en agua (75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El acetonitrilo se evaporó y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (24 g, 90 %). EN/EM (m/e): 249 (M+H).

## Preparación 26

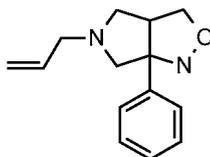
3,3a,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo



- 20 Una solución de N-alil-N-[(2E)-2-hidroxiiminoetil]carbamato de bencilo (24 g, 96,6<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (338 ml) se trató gota a gota durante 10 minutos con una solución acuosa al 5 % p/p de hipoclorito de sodio (106,08<sup>o</sup>mmol, 143,06 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa al 40 % de bisulfito de sodio (7 g). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (18 g, 75 %). EN/EM (m/e): 247 (M+H).

## Preparación 27

5-Alil-6a-fenil-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol



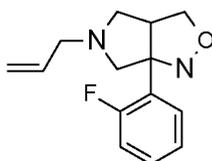
- 30 Se añadió alfa-bromoacetofenona (77,5 g, 389,36<sup>o</sup>mmol) a una solución en agitación rápida de acetonitrilo (1 l) a 0 °C. A esta solución se le añadió gota a gota dialilamina (98,40 ml, 798,18<sup>o</sup>mmol) durante 10 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 96 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol (778,71 ml). Se añadió piridina (110,20 ml, 1,36<sup>o</sup>mmol) a la solución seguida de clorhidrato de hidroxilamina (67,64 g, 973,39<sup>o</sup>mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h y después se agitó durante una

noche a TA. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno (1 l). La reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó a través de cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo claro (71,2 g, 79,4 %) que se usó sin purificación adicional. IE/EM (m/e): 231,0 (M+H).

5

## Preparación 28

5-Alil-6a-(2-fluorofenil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-c]isoxazol



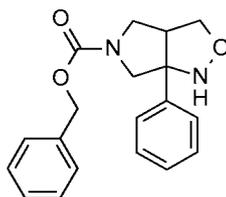
A una solución de 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona (10,0 g, 46,1°mmol) en etanol (460,8 ml) se le añadió gota a gota dialilamina (9,4 g, 96,8°mmol) en etanol (460,8 ml). La reacción se agitó durante 2 h. Después se añadió piridina a la reacción (11,2 ml, 138,2°mmol) seguida de la adición de clorhidrato de hidroxilamina (4,8 g, 69,1°mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en tolueno (230,4 ml) y se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano a hexano/acetato de etilo 1:1 para proporcionar el compuesto del título (6,6 g, 58 %). EN/EM (m/e): 248 (M+H).

10

15

## Preparación 29

6a-Fenil-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo



Se añadió trifluoruro de boro (30,8 ml, 244°mmol) a una solución a -50 °C de 3,3a,4,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo (40 g, 162°mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y la solución se añadió a bromuro de fenil magnesio (325 ml, 325°mmol, 1 M en tetrahidrofurano) a -50 °C, se calentaron a 0 °C y se agitaron durante 4 horas. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado (200 ml) y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 5 al 50 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (31 g, 59 %). EN/EM (m/e): 325 (M+H).

20

25

## Preparación 30

6a-(2-Tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo



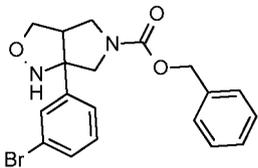
Una solución a -78 °C de tiofeno (17 g, 203°mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con una solución de n-butil litio (81 ml, 203°mmol, 1,6 M en hexanos) y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos. En un matraz separado, una solución a -78 °C de 3,3a,4,6-tetrahidropirrolol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo (25 g, 101°mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con complejo de éter de trifluoruro de boro (19 ml, 152°mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La solución se añadió mediante una cánula a la solución de organolitio generada anteriormente a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se calentó a temperatura ambiente. La fase acuosa se separó, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 5 al 50 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (22 g, 65 %). EN/EM (m/e): 331 (M+H).

30

35

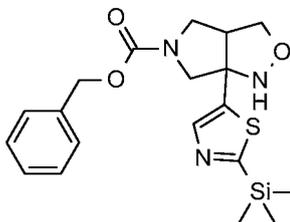
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 30 con el fenilo sustituido apropiado en lugar del tiofeno.

Tabla 4

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
31	6a-(3-Bromofenil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo		403,405 (M+H)

## Preparación 32

- 5 6a-(2-Trimetilsililtiazol-5-il)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo

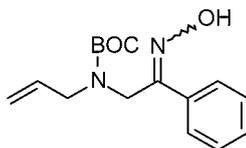


- 10 Una solución a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  de 2-trimetilsililtiazol (383 mg,  $2,44\text{ }^{\circ}\text{mmol}$ ) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató gota a gota con una solución de n-butil litio (1,52 ml,  $2,44\text{ }^{\circ}\text{mmol}$ , 1,6 M en hexanos) y la reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos para proporcionar una suspensión espesa de color naranja. La suspensión se trató con eterato de trifluoruro de boro (205  $\mu\text{l}$ ,  $1,62\text{ }^{\circ}\text{mmol}$ ) para proporcionar una mezcla de color rojo y después se añadió una solución de (3aR)-3,3a,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo (200 mg,  $812\text{ }^{\circ}\mu\text{mol}$ ) inmediatamente en tolueno (2 ml) a esta mezcla. La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron agua y bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 5 % al 100 % en gradiente de hexanos, para proporcionar el compuesto del título (245 mg, 75 %). EN/EM (m/e): 404 (M+H).

## Preparación 33

N-Alil-N-[2-hidroxiimino-2-fenil-etil]carbamato de *tert*-butilo

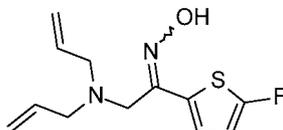
20



- 25 Una mezcla de N-aliil-N-fenacil-carbamato de *tert*-butilo (3,2 g,  $11,6\text{ }^{\circ}\text{mmol}$ ), clorhidrato de hidroxilamina (1,2 g,  $17,4\text{ }^{\circ}\text{mmol}$ ) y acetato de sodio (1,4 g,  $17,4\text{ }^{\circ}\text{mmol}$ ) en etanol (46 ml) se agitó a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros E y Z que se usó sin purificación adicional (3,16 g, 94 %). EN/EM (m/e): 191 (M+H-100).

## Preparación 34

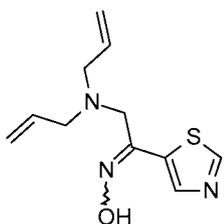
N-[2-(5-Fluorotiofen-2-il)-2-(hidroxiimino)etil]-N-(prop-2-en-1-il)prop-2-en-1-amina



A una solución agitada de 2-(dialilamino)-1-(5-fluoro-2-tienil)etanona (4,051 g, 16,93<sup>o</sup>mmol) en etanol (34 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron piridina (4,8 ml, 59,2<sup>o</sup>mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,94 g, 42,3<sup>o</sup>mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (4,25 g, 99 %) (aproximadamente una mezcla 1,4:1 de isómeros de oxima mediante RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): EN/EM (m/e): 255 (M+H).

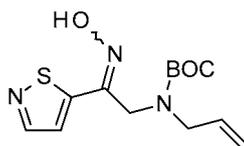
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 34 usando 2-bromo-1-tiazol-5-il-etanona como material de partida.

Tabla 5

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
35	Oxima de 2-(dialilamino)-1-tiazol-5-il-etanona		238 (M+H)

## Preparación 36

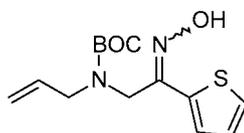
N-Alil-N-[2-hidroxiimino-2-isotiazol-5-il-etil]carbamato de *tert*-butilo



A una solución a temperatura ambiente de N-alil-N-(2-isotiazol-5-il-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (5,93 g, 21,00<sup>o</sup>mmol) en etanol (70 ml) se le añadieron piridina (5,94 ml, 73,50<sup>o</sup>mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,65 g, 52,50<sup>o</sup>mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (150 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 15 minutos de acetato de etilo del 0 % al 20 % en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros E y Z (5,62 g, 18,90<sup>o</sup>mmol, 90 %). EN/EM (m/e): 298 (M+H).

## Preparación 37

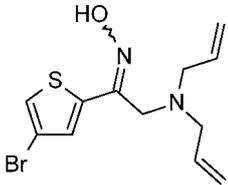
N-Alil-N-[2-hidroxiimino-2-(2-tienil)etil]carbamato de *tert*-butilo



Una mezcla de N-alil-N-[2-oxo-2-(2-tienil)etil]carbamato de *tert*-butilo (15,2 g, 54,0<sup>o</sup>mmol), clorhidrato de hidroxilamina (5,63 g, 81,0<sup>o</sup>mmol) y acetato de sodio (6,65 g, 81,0<sup>o</sup>mmol) en etanol (216 ml) se agitó a 70 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto en forma de una mezcla de isómeros E y Z, que se usó sin purificación adicional (16 g, >98 %): EN/EM (m/e): 197 (M+H-100).

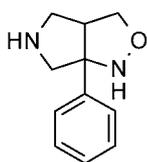
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 37 usando 1-(4-bromo-2-tienil)-2-(dialilamino)etanona como material de partida.

Tabla 6

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	Datos físicos
38	Oxima de 1-(4-bromo-2-tienil)-2-(dialilamino)etanona		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,15-3,25 (m, 4H), 3,60, 3,75 (s, 2H), 5,19-5,23 (m, 4H), 5,82-5,95 (m, 2H), 7,12, 7,15 (d, 1H), 7,40, 7,70 (d, 1H).

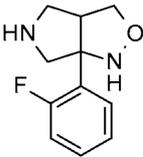
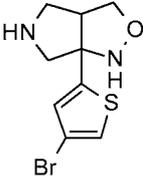
## Preparación 39

6a-Fenil-1,3,3a,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]isoxazol

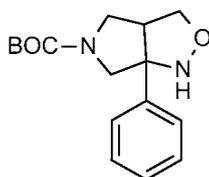


- 5 Se disolvió 5-alil-6a-fenil-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol (3,89 g, 16,89<sup>o</sup>mmol) en cloroformo (168 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno seco durante 10 minutos. se añadió ácido N,N-dimetilbarbitúrico (13,19 g, 84,45<sup>o</sup>mmol) a la solución y la solución se desgasificó con nitrógeno durante otros 5 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,95 g, 1,69<sup>o</sup>mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La solución se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (75 ml, 3 veces) y la solución de HCl combinada se lavó con diclorometano. El pH se ajustó a aproximadamente 13 con solución de hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se extrajo con diclorometano (75 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,21 g, 92 %). IE/EM (m/e): 191,3 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se ha descrito en la preparación 39.

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
40	6a-(2-Fluorofenil)-1,3,3a,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]isoxazol		309 (M+H)
41	6a-(4-Bromo-2-tienil)-1,3,3a,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]isoxazol		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 275/277 (M+H)

## Preparación 42

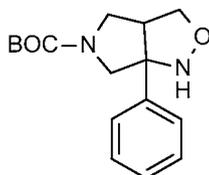
6a-Fenil-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *terc*-butilo

- 20 Una solución de N-alil-N-[2-hidroxiimino-2-fenil-etil]carbamato de *terc*-butilo en forma de una mezcla de isómeros E y Z (3,2 g, 10,9<sup>o</sup>mmol) en xileno (100 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas, 130 °C durante 6 horas, 100 °C durante

12 horas y 130 °C durante 2 horas. La reacción enfriada se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 48 %). EN/EM (m/e): 291 (M+H).

5 Preparación 42, procedimiento alternativo

6a-Fenil-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *terc*-butilo



10 Se añadió diclorometano (5,26 ml) a 6a-fenil-1,3,3a,4,5,6-hexahidropirrolol[3,4-c]isoxazol (100 mg, 525,64<sup>o</sup>mmol). Se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (108,98 mg, 499,36<sup>o</sup>mmol) a la mezcla, seguido de trietilamina (0,146 ml, 1,05<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó a través de cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (143 mg, 94 %). IE/EM (m/e): 291,0 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se ha descrito por la preparación 42, procedimiento alternativo.

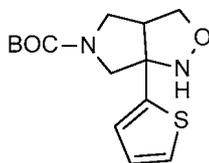
15

Tabla 8

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
43	6a-(2-Fluorofenil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		309 (M+H)
44	6a-(4-Bromo-2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		<sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br 372/374 (M+H)

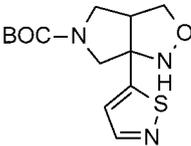
Preparación 45

6a-(2-Tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *terc*-butilo



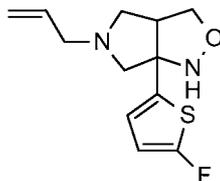
20 Una solución de N-alil-N-[(2-hidroxiimino-2-(2-tienil)etil]carbamato de *terc*-butilo en forma de una mezcla de isómeros E y Z (16 g, 54,0<sup>o</sup>mmol) en xileno (500 ml) se agitó a 130 °C durante 10 horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el compuesto del título (7,26 g, 45 %). EN/EM (m/e): 297,2 (M+H).

25 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento descrito para la preparación 45 usando la oxima apropiada.

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
46	<i>tert</i> -Butilo 6a-isotiazol-5-il-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato		298

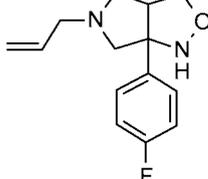
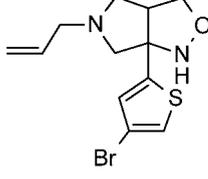
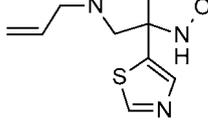
## Preparación 47

## 5-Alil-6a-(5-fluoro-2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol



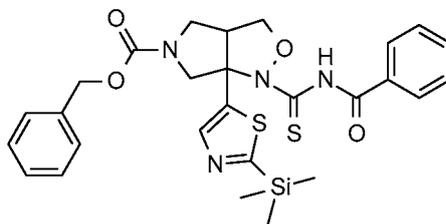
- 5 A N-[2-(5-fluorotiofen-2-il)-2-(hidroxiimino)etil]-N-(prop-2-en-1-amina (4,23 g, 16,6°mmol) en atmósfera de nitrógeno se le añadió tolueno (208 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 22,5 horas. La solución se dejó enfriar y se concentró a presión reducida hasta producir un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC (gel de sílice) eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente en una sola etapa de 80:20 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (1,949 g, 46 %). EN/EM (m/e): 255 (M+H).
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento descrito para la preparación 47 usando la oxima apropiada.

Tabla 9

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e) (M+H)
48	5-Alil-6a-(4-fluorofenil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol		249
49	5-Alil-6a-(4-bromo-2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 315/317
50	5-Alil-6a-tiazol-5-il-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol		238

## Preparación 51

1-(Benzoilcarbamoiloil)-6a-(2-trimetilsililtiazol-5-il)-3,3a,4,6-tetrahidropirrollo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo



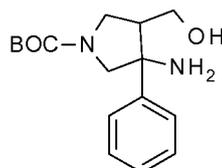
- 5 A una mezcla de (3aS)-6a-(2-trimetilsililtiazol-5-il)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrollo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo (0,218 g, 0,54°mmol) en THF (3,60 ml) se le añadió isotiocianato de benzoílo (0,088 g, 0,54°mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió más isotiocianato de benzoílo (0,044 g, 0,27°mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5 % al 100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,204 g, 67 %). EN/EM (m/e): 404 (M+H).
- 10 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 51 usando el carboxilato de bencilo apropiado.

Tabla 10

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
52	1-(Benzoilcarbamoiloil)-6a-(3-bromofenil)-3,3a,4,6-tetrahidropirrollo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo		494 (M+H)

## Preparación 53

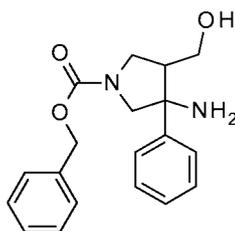
3-Amino-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Se disolvió 6a-fenil-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrollo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo (142 mg, 489,04°mmol) en metanol (10 ml). La solución se sometió a un hidrogenador de flujo con el lecho de catalizador Raney/Ni a una presión de H<sub>2</sub> de 1 atmósfera y a 20 °C, con un caudal de 1 ml/min. Se lavó el lecho con 10 ml más de MeOH después de que hubiese pasado toda la solución original. Se retiró el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite transparente (168 mg, 117 %) IE/EM (m/e): 293,3 (M+H).
- 20

## Preparación 54

3-Amino-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

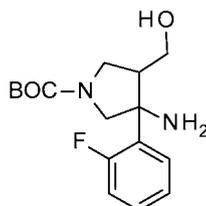


- 25 Se añadió cinc en polvo (43,7 g, 669°mmol) a una solución de 6a-fenil-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrollo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo (31 g, 96°mmol) en ácido acético (310 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió

acetato de etilo (500 ml) y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se volvió a disolver en acetato de etilo. Se añadió agua a la solución y el pH se ajustó a 10 con NaOH 2 M. La solución se filtró a través de tierra de diatomeas, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (31 g, 99 %). EN/EM (m/e): 327 (M+H).

## Preparación 55

3-Amino-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 6a-(2-fluorofenil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 16,2 $\mu$ mol) y polvo de cinc (10,6 g, 0,16 mol) se trató con ácido acético (65 ml) en una porción en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se añadió gota a gota a una mezcla de bicarbonato de sodio saturado en agua que contenía un exceso de bicarbonato de sodio sólido (84 g, 1 mol). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (4,4 g, 87 %). EN/EM (m/e): 311 (M+H).

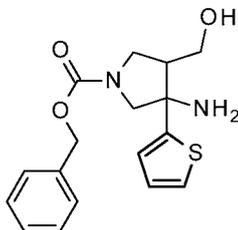
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 55.

Tabla 11

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
56	3-Amino-3-(4-bromo-2-tienil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 302/304 (M+H)

## Preparación 57

3-Amino-4-(hidroximetil)-3-(2-tienil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



Se añadió cinc (398,33 g, 6,092 mol) en porciones durante aproximadamente 30 minutos a una solución agitada vigorosamente de ácido acético (2,56 l) y la temperatura se mantuvo a 30 °C o por debajo. Una solución de 6a-(2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo (366 g, 1,107 mol) en ácido acético (915 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna a 45 °C. La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE (3,63 l) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y el residuo se secó al vacío hasta un peso constante. Se añadió tolueno (742 ml, 4 veces) al residuo y la mezcla se concentró de nuevo para retirar la mayor cantidad de ácido acético posible para proporcionar un residuo oleoso de color naranja (476,8 g). El residuo se diluyó con agua, (2,928 l), MTBE (2,928 l) seguido de HCl (5 M, 664,63 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se transfirió a un separador y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se volvió a extraer con HCl (1 M, 742,36 ml, 3 veces). Las fases acuosas se combinaron, se enfriaron en agua con hielo con agitación y el pH se ajustó a 10 con solución

acuosa de NaOH. Se añadió MTBE (2,969 l) y la mezcla se agitó. Un sólido de color blanco precipitó y se retiró mediante filtración con tierra de diatomeas. La mezcla se transfirió a un separador y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con MTBE (500 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Los filtrados se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro (240 g, 65 %). EN/EM (m/e): 333 (M+H).

5

## Preparación 57 alternativa

Una solución de 6a-(2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo (22 g, 66,6 $\mu$ mol) en ácido acético (220 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con polvo de cinc (34,8 g, 0,53 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y después se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua y el pH se ajustó a 10 con solución de hidróxido de sodio 2 M. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (21 g, 94 %). EN/EM (m/e): 333 (M+H).

10

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento alternativo de la Preparación 57.

15

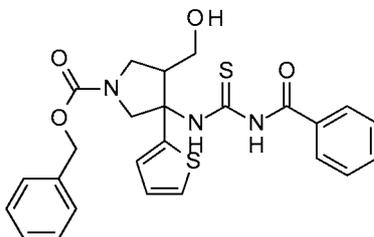
Tabla 12

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
58	3-(Benzoilcarbamotioilamino)-4-(hidroximetil)-3-(2-trimetilsililtiazol-5-il)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo <sup>a</sup>		569 (M+H)
59	[1-Alil-4-amino-4-(4-bromo-2-tienil)pirrolidin-3-il]metanol <sup>b</sup>		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 317/319 (M+H)
60	[1-Alil-4-amino-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metanol <sup>c</sup>		251 (M+H)

<sup>a</sup>La reacción se calentó durante 1 h a 50 °C.  
<sup>b</sup>La reacción se calentó a 40 °C durante 4 h.  
<sup>c</sup>La reacción se calentó a 50 °C durante 20 h.

## Preparación 61

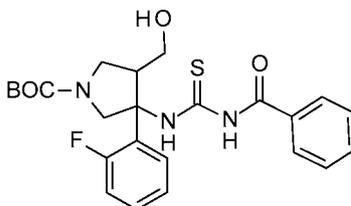
## 3-(Benzoilcarbamoilamino)-4-(hidroximetil)-3-(2-tienil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



- 5 Una solución de 3-amino-4-(hidroximetil)-3-(2-tienil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (21 g, 63<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (210 ml) a 0 °C se trató con isotiocianato de benzoilo (8,95 ml, 66,3<sup>o</sup>mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de sodio y éter metil *t*-butílico. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (30 g, 95 %). EN/EM (m/e): 496 (M+H).

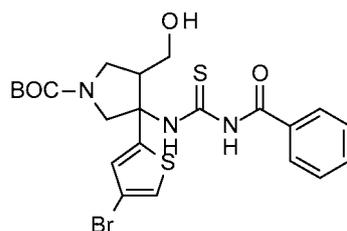
## Preparación 62

- 10 3-(Benzoilcarbamoilamino)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 A tres vasos de reacción separados, conteniendo cada uno 3-amino-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico (0,142 g, 4,58<sup>o</sup>mmol) y tetrahidrofurano (18 ml), se les añadió isotiocianato de benzoilo (0,784 g, 4,80<sup>o</sup>mmol). Las soluciones se agitaron a 22 °C y se agitaron durante 15 horas. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno, los residuos se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en bruto, que se usó sin purificación adicional. EN/EM (m/e): 474 (M+H).

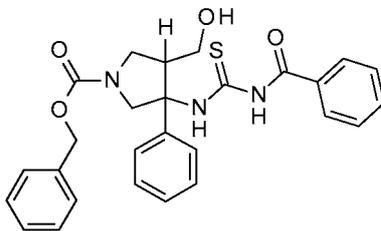
## Preparación 63

3-(Benzoilcarbamoilamino)-3-(4-bromo-2-tienil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 20 A una solución de 3-amino-3-(4-bromo-2-tienil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,5 g, 22,5<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C se le añadió isotiocianato de benzoilo (3,24 ml, 24<sup>o</sup>mmol). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente de 100:0 a 0:100 durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título. EN/EM (m/e): (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 538/540 (M+H).
- 25

## Preparación 64

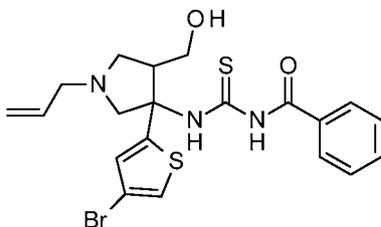
3-(Benzoilcarbamotioilamino)-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



- 5 Se añadió isotiocianato de benzoílo (15 ml, 112<sup>o</sup>mmol) a una solución a 0 °C de 3-amino-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (34,7 g, 106<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (347 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió salmuera (300 ml), la fase acuosa se separó, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (51 g, 98 %). EN/EM (m/e): 390 (M+H).

## Preparación 65

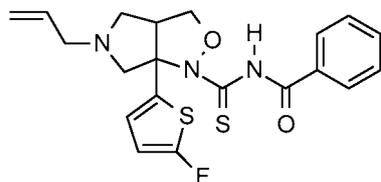
- 10 N-[[1-Alil-3-(4-bromo-2-tienil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]carbamoi]benzamida



- 15 A una solución de [1-alil-4-amino-4-(4-bromo-2-tienil)pirrolidin-3-il]metanol (4 g, 12,6<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (3,2 g, 12,6<sup>o</sup>mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió isotiocianato de benzoílo (2,5 g, 15,1<sup>o</sup>mmol) en una porción, se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Después de agitar durante 1 hora el pH de la reacción se ajustó a >8 usando bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida y se trituraron con hexano/acetato de etilo (4:1) para proporcionar el compuesto del título (5,9 g, >95 %). EN/EM (m/e) (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 480/482 (M+H).

## Preparación 66

- 20 N-[5-Alil-6a-(5-fluoro-2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]isoxazol-1-carbotioil]benzamida



- 25 A una solución agitada de 5-alil-6a-(5-fluoro-2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol (4,22 g, 16,59<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (83 ml) se le añadió isotiocianato de benzoílo (2,7 ml, 19,9<sup>o</sup>mmol). La solución resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente de dos etapas de 80:20 a 70:30 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título (6,92 g, 100 %). EN/EM (m/e): 418 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 66 usando el isoxazol apropiado.

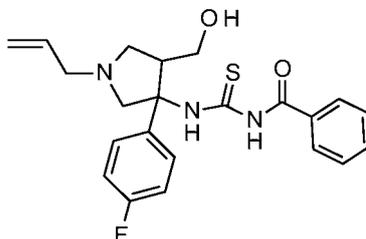
30

Tabla 13

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
67	N-(5-Alil-6a-tiazol-5-il-3,3a,4,6-tetrahidropirrol-3,4-c]isoxazol-1-carbotioil)benzamida		401 (M+H)

## Preparación 68

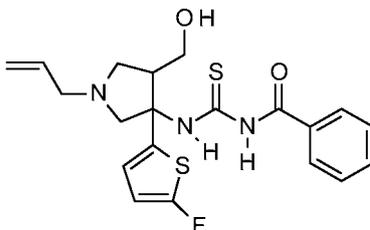
N-[[1-Alil-3-(4-fluorofenil)-4-hidroximetil]pirrolidin-3-il]carbamotioil]benzamida



- 5 A una solución de [1-alil-4-amino-4-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metanol (4,03 g, 16,11<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (107,4 ml) se le añadió isotiocianato de benzoilo (2,63 g, 16,11<sup>o</sup>mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y después a -20 °C durante 2,5 días. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2 g, 30 %). IE/EM: 414 (M+H).

## 10 Preparación 69

N-[[1-Alil-3-(5-fluoro-2-tienil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]carbamotioil]benzamida

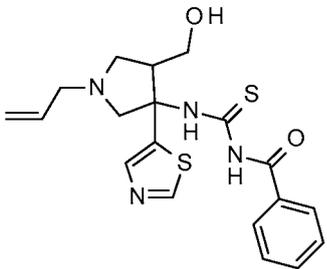


- 15 A N-[5-alil-6a-(5-fluoro-2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidropirrol-3,4-c]isoxazol-1-carbotioil]benzamida (6,91 g, 16,5<sup>o</sup>mmol) se le añadió ácido acético (110 ml) seguido de cinc en polvo (10,8 g). La mezcla resultante de color gris se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas mientras se aclaraba con metanol (aproximadamente 250 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con metanol (200 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml) y se trató con solución de carbonato de potasio 1 M (200 ml). La emulsión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas mientras se aclaraba con agua (aproximadamente 40 ml) y diclorometano (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (100 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,65 g, 96 %). EN/EM (m/e): 420 (M+H).

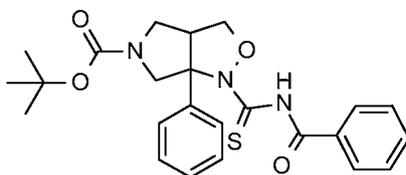
20 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 69 usando la benzamida apropiada.

25

Tabla 14

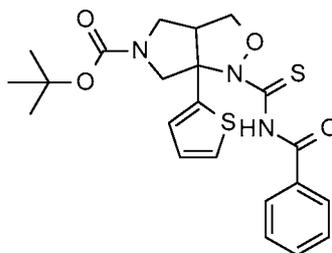
Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
70	N-[[1-Alil-4-(hidroximetil)-3-tiazol-5-il-pirrolidin-3-il]carbamotioil]benzamida		403 (M+H)

## Preparación 71

1-(Benzoilcarbamotioil)-6a-fenil-3,3a,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 A una mezcla de 6a-fenil-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 5,2<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (34 ml) se le añadió isotiocianato de benzoilo (0,84 g, 5,17<sup>o</sup>mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se trituró con hexano/acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,84 g). El soluto recogido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el
- 10 compuesto del título, que se combinó con el material triturado (2,12 g, 90 %). EN/EM (m/e): 454 (M+H).

## Preparación 72

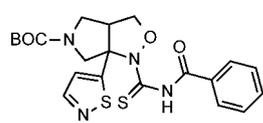
1-(Benzoilcarbamotioil)-6a-(2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 A una mezcla de 6a-(2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo (7,16 g, 24,2 mmol) en THF (161 ml) se le añadió isotiocianato de benzoilo (3,94 g, 24,2<sup>o</sup>mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se trituró con hexano/acetato de etilo (1:1) para proporcionar el compuesto del título EN/EM (m/e): 459 (M+H).

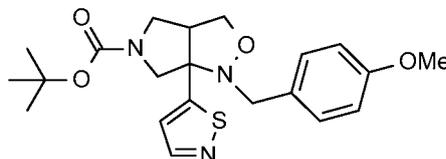
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 72 y la reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente.

20

Tabla 15

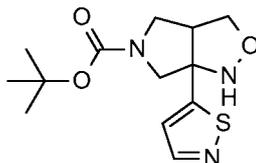
Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
73	(3aR,6aR)-1-(Benzoilcarbamotioil)-6a-isotiazol-5-il-3,3a,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		459 (M-1)

## Preparación 73a

6a-Isotiazol-5-il-1-[(4-metoxifenil)metil]-3,3a,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo

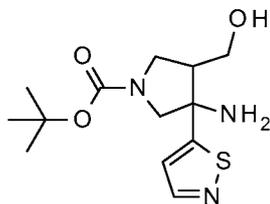
5 Se disolvió N-alil-N-(2-isotiazol-5-il-2-oxo-etil)carbamato de *tert*-butilo (610,1 g, 2,16 mol) en tolueno (6,10 l) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió N-[(4-metoxifenil)metil]hidroxilamina (532,68 g, 2,81 mol) seguida de diisopropiletilamina (489,86 ml, 2,81 mol). Se añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (640,78 g, 2,81 mol) y la solución de reacción de color amarillo se calentó a 100 °C con agitación durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (3,05 l). Se añadió una solución de ácido cítrico al 50 % p/p en agua (5,49 l). Precipitó un sólido que después se volvió a disolver en agitación. La mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 l, 2 veces), salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (3 l) y se concentró a presión reducida de nuevo. El producto en bruto se trituró en acetato de etilo (1,2 l) e isohexano (4,8 l) durante 40 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con hexano (4 l). El sólido se secó al vacío durante 3 horas y en un horno de vacío a 40 °C durante 16 horas para proporcionar el producto del título (741,51 g, 82,2 %). EN/EM (m/e): 418 (M+H). El licor madre de la trituración se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color marrón, que se volvió a cristalizar en metanol (150 ml) para obtener una segunda extracción de producto en forma de un sólido de color blanquecino, (26,02 g, 62,32 mmol, rendimiento del 2,9 %).

## Preparación 73b

6a-Isotiazol-5-il-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo

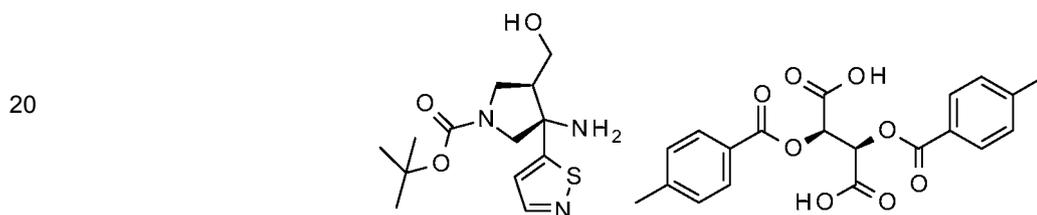
20 Se enfrió alcohol isopropílico (5,66 l) a 5 °C y se añadió cloruro de acetilo (941,23 ml, 13,23 mol) gota a gota (reacción exotérmica). La mezcla se calentó a 45 °C y se añadió 6a-isotiazol-5-il-1-[(4-metoxifenil)metil]-3,3a,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo (460,17 g, 1,10 mol) al reactor en porciones. La suspensión resultante de color blanco se agitó a 45 °C durante 1 hora. La mayor parte del disolvente se evaporó para proporcionar un sólido húmedo de color blanquecino, que se disolvió en ácido trifluoroacético (2,76 l, 36,52 mol). La solución resultante oscura se calentó a 70 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo destiló azeotrópicamente con tolueno (2,5 l, 2 veces) para proporcionar un sólido de color marrón claro. El residuo se disolvió en solución de HCl ac. 2 M (4,6 l) y DCM (4,6 l) y se agitó vigorosamente a 40 °C durante 30 minutos hasta su disolución completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se separó. La fase acuosa se lavó con DCM (500 ml, 2 veces). La fase acuosa ácida se enfrió a 5 °C y el pH se ajustó a 10,5 mediante la adición de solución de NaOH ac. al 50 % p/p. La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió una solución de BOC<sub>2</sub>O (252,57 g, 1,16 mol) en tetrahidrofurano (2,30 l) lentamente. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se calentó a 25 °C y después se agitó 1 hora más. Se añadió MTBE (2 l) y las fases resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo con MTBE (1 l, 2 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (2 l), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino (347,2 g). El sólido en bruto se disolvió en isohexano/acetato de etilo 7:3 v/v en ebullición (2,8 l) y la solución transparente resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y después se enfrió en un baño de hielo. La suspensión resultante de color blanco se filtró y se lavó con isohexano:acetato de etilo 7:3 frío. El sólido de color blanco se secó al vacío y en atmósfera de nitrógeno durante 2 días para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (291,30 g, 88,9 %). EN/EM (m/e): 298 (M+H).

## Preparación 73c

3-Amino-4-(hidroximetil)-3-isotiazol-5-il-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

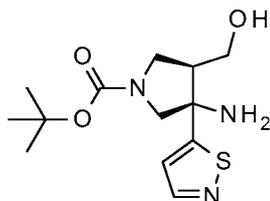
5 Se añadieron juntos 6a-isotiazol-5-il-3,3a,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo (400,0 g, 1,35 mol), ácido acético (4,00 l) y cinc (439,78 g, 6,73 mol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a 40 °C durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (4 l), se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con acetato de etilo y se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso de color amarillo se disolvió en tolueno (2 l) y se concentró. El procedimiento de disolución con tolueno se repitió 3 veces. El residuo de aceite espumoso se suspendió en ácido cítrico ac. al 10 % p/p (3,2 l), se añadió MTBE (4 l) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (filtración lenta) para retirar los sólidos similares al gel. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con MTBE (600 ml, 4 veces). La fase acuosa (pH 4,0) se añadió a acetato de etilo (3,0 l) y la mezcla se neutralizó con NaOH al 50 % p/p para ajustar el pH = 9,0-9,5 y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, (262,00 g, 65,1 %). EN/EM (m/e): 300 (M+H).

## Preparación 73d

Ácido (2R,3R)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]butanodioico; (3R,4R)-3-amino-4-(hidroximetil)-3-isotiazol-5-il-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 Se añadieron juntos 3-amino-4-(hidroximetil)-3-isotiazol-5-il-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (262,00 g, 875,10<sup>o</sup>mmol) y alcohol isopropílico (1,83 l) y la solución se calentó a 70 °C. Se añadió ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico (338,10 g, 875,10<sup>o</sup>mmol) y el embudo de adición de sólidos se aclaró con alcohol isopropílico adicional (262,00 ml). La disolución completa se observó después de la adición. Un sólido de color blanco cristalizó después de 10-15 minutos. La mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión de color amarillo se filtró y el sólido se lavó con alcohol isopropílico (524,0 ml). El producto de color blanco se secó al vacío hasta un peso constante, después, en un horno de vacío a 45 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (304,47 g, 46,7 %). EN/EM (m/e): 300 (M+H de amina), ee = 98,6 %.

## 30 Preparación 73e

(3R,4R)-3-amino-4-(hidroximetil)-3-isotiazol-5-il-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 Se añadieron juntos ácido (2R,3R)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]butanodioico; (3R,4R)-3-amino-4-(hidroximetil)-3-isotiazol-5-il-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (389,5 g, 522,55<sup>o</sup>mmol), agua (1,56 l), acetato de etilo (1,56 l) y cloruro de hidrógeno ac. 2 M (261,28 ml, 522,55<sup>o</sup>mmol) y la mezcla de reacción se agitó (medida a pH = 2,0) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo separador de 5 l, la fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (350 ml, 2 veces). El pH de la fase acuosa se ajustó a 10 con NaOH ac. al 50 % p/p y después se extrajo con acetato de etilo (584 ml, 4 veces), añadiendo cada vez más NaOH 2 M ac. en la fase acuosa

para mantener el pH a 10. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a presión reducida y se secaron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco como el compuesto del título (171,2 g, 109,43 %). EN/EM (m/e): 300 (M+H). ee = 97,8 %.

## Preparación 74

- 5 (3S,4R)-3-(benzoilcarbamoilamino)-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Una mezcla de 1-(benzoilcarbamoilamino)-6a-fenil-3,3a,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo (2,3 g, 5,1<sup>o</sup>mmol), ácido acético (20 ml) y cinc en polvo (3,3 g, 50<sup>o</sup>mmol) se agitó vigorosamente a 40 °C durante 1 hora, seguida de una hora adicional a 45-50 °C. La reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tierra de diatomeas y agua, seguida de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 70 %). EN/EM (m/e): 456 (M+H).

- 15 Preparación 74, Preparación alternativa

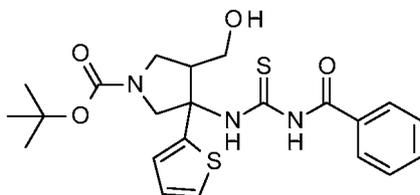
3-(Benzoilcarbamoilamino)-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 20 Se añadió isotiocianato de benzoílo (81,37 µl, 603,33<sup>o</sup>mmol) a una solución a 0 °C de 3-amino-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,168 g, 574,60<sup>o</sup>mmol) en tetrahidrofurano (2,3 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió isotiocianato de benzoílo (15,50 µl, 114,92<sup>o</sup>mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron una solución de bicarbonato de sodio y diclorometano y la fase acuosa se separó, la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml, 3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,178 g, 68 %). EN/EM (m/e): 454,3 (M-1).

## Preparación 75

3-(Benzoilcarbamoilamino)-4-(hidroximetil)-3-(2-tienil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

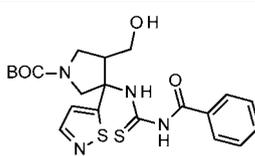


- 30 Se añadió ácido acético (104 ml) a 1-(benzoilcarbamoilamino)-6a-(2-tienil)-3,3a,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de *tert*-butilo seguido de cinc en polvo (17,1 g, 261<sup>o</sup>mmol) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente a 40 °C durante 7 horas, seguidas de una hora adicional a 45-50 °C. La reacción se concentró a presión reducida. A la mezcla de reacción en bruto se le añadieron tierra de diatomeas y agua, seguida de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 32 %). EN/EM (m/e): 460 (M-1).

- 35

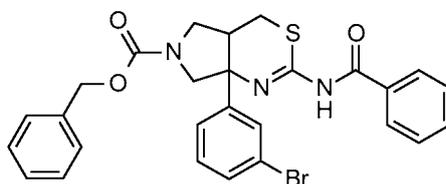
El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 75 y la reacción se agitó durante 1 hora 5 minutos a temperatura ambiente.

Tabla 16

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
76	(3R,4R)-3-(Benzoilcarbamotioilamino)-4-(hidroximetil)-3-isotiazol-5-il-pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		463 (M+H)

## Preparación 77

- 5 2-Benzamido-7a-(3-bromofenil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrololo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico



- 10 A una solución de 1-(benzoilcarbamotioil)-6a-(3-bromofenil)-3,3a,4,6-tetrahidropirrololo[3,4-c]isoxazol-5-carboxilato de bencilo (1,9 g, 3,3<sup>o</sup>mmol) en ácido acético (30 ml) se le añadió cinc en polvo (2,0 g, 30<sup>o</sup>mmol). La suspensión resultante se sometió a ultrasonidos durante 2 horas antes de filtrarse a través de un lecho de tierra de diatomeas. El lecho de tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a sequedad después se diluyeron con acetato de etilo (100 ml) y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml) y cloroformo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después, el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y se trató con 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (1,0 ml, 7,6<sup>o</sup>mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,3 horas y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/diclorometano (del 0 al 40 %) para proporcionar el compuesto del título (1,86 g, 100 %). EN/EM (m/e): (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 550/552 (M+H).

## Preparación 78

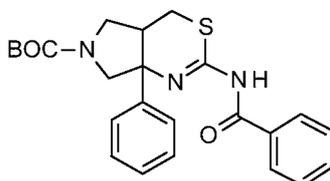
- 20 N-[7a-(2-Fluorofenil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirrololo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica



- 25 Se disolvió 3-(benzoilcarbamotioilamino)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico (2,1 g, 4,39<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (75 ml) y se repartió en partes iguales entre tres vasos de reacción. Los vasos de reacción se enfriaron a 0 °C y a cada vaso se le añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (2,0 ml, 15<sup>o</sup>mmol). Las reacciones se calentaron a 22 °C y se agitaron durante 4 horas. El contenido de cada vaso se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice de 10 g, se lavó con metanol (30 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. Los residuos se purificaron mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo del 5 al 100 % en solución de bicarbonato de amonio 10<sup>o</sup>mM con metanol al 5 % (pH 10,0) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g). EN/EM (m/e): 356 (M+H).

## Preparación 79

- 30 2-Benzamido-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrololo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *terc*-butilo racémico

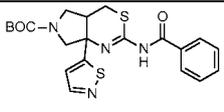
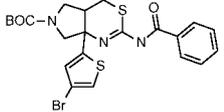


Una solución de 3-(benzoilcarbamotioilamino)-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 3,5<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (87 ml) a 0 °C se trató con 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (0,94 mg, 7,0<sup>o</sup>mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y la solución se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (1,6 g, 104 %). EN/EM (m/e): 438 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 79.

10

Tabla 17

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
80 <sup>a</sup>	2-Benzamido-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de <i>terc</i> -butilo racémico		445 (M+H)
81	2-Benzamido-7a-(4-bromo-2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de <i>terc</i> -butilo racémico		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 522/524 (M+H)

<sup>a</sup>La preparación 80 se agitó durante 18 horas.

#### Preparación 82

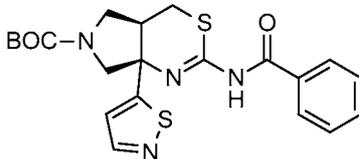
(4aR,7aR)-2-benzamido-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *terc*-butilo



15 Se separó 2-benzamido-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *terc*-butilo racémico en sus enantiómeros constituyentes mediante CFS quiral (columna: Chiralpak IC 50 × 150<sup>o</sup>mm; eluyente: metanol al 40 %:CO<sub>2</sub> al 60 %; caudal: 300 ml/min a UV 240 nm). El análisis del segundo isómero en eluir (Columna: Chiralpak IC 4 × 150<sup>o</sup>mm; eluyente: metanol al 40 %:CO<sub>2</sub> al 60 %; caudal: 5,000 ml/min a UV 240 nm) confirmó el enantiómero enantioméricamente enriquecido (>98,8 % de ee) con T<sub>R</sub> = 3,60 minutos, (652,5 mg, 34 %).

#### Preparación 82a

20 (4aR,7aR)-2-Benzamido-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *terc*-butilo



25 Se añadieron juntos (3R,4R)-3-amino-4-(hidroximetil)-3-isotiazol-5-il-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (148,10 g, 494,67<sup>o</sup>mmol) y tetrahidrofurano (1,48 l) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió isotiocianato de benzoilo (82,34 g, 504,56<sup>o</sup>mmol) durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (92,24 g, 568,87<sup>o</sup>mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo oleoso se repartió entre agua (1,5 l) y acetato de etilo (1,5 l). El pH se ajustó con solución ac. de ácido cítrico al 50 % p/p a 4,0 y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con MTBE (500 ml, 2 veces), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en MTBE (740,50 ml) a 60 °C y después a temperatura ambiente durante 45 minutos. El sólido se recogió, se lavó con MTBE (150 ml, 4 veces) y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (162,68 g, 74,0 %). EN/EM (m/e): 445 (M+H), ee = 99,5 %.

30

## Preparación 83

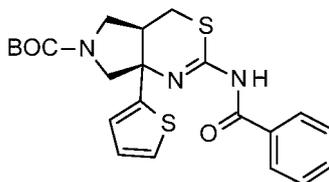
(4aR,7aS)-2-(Benzoilamino)-7a-fenil-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6(4H)-carboxilato de *tert*-butilo

5 Se disolvió 2-benzamido-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *tert*-butilo racémico (1,6 g, 3,66<sup>o</sup>mmol) en etanol/cloroformo (30 ml/14 ml) y se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante CFS quiral (cromatografía de fluidos supercríticos) (Chiralpak AD 8 × 40,5<sup>o</sup>cm (20<sup>o</sup>μm); eluyente: etanol al 100 % en CO<sub>2</sub>; caudal: 350 ml/min a UV 280 nm; 0,4 g/inyección). El primer isómero en eluir fue el compuesto del título (593 mg, 37 %). El análisis quiral de este isómero: (Chiralpak AD-H 4,6 × 150<sup>o</sup>mm; eluyente: etanol al 100 % con isopropil amina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal 1 ml/min a UV 225 nm) T<sub>R</sub> = 3,03 a (>98 % de ee). EN/EM (m/e): 438 (M+H).

## Preparación 83 alternativa

15 Se purificó quiralmente 2-benzamido-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *tert*-butilo racémico (5,23 g, 11,9<sup>o</sup>mmol) mediante CFS: (Columna: Chiralpak IC 2,1 × 25<sup>o</sup>cm; eluyente: metanol al 40 % en CO<sub>2</sub>; caudal: 300 ml/min a UV 284 nm). El segundo isómero en eluir fue el compuesto del título (1,7, 34 %, >98 % de ee). Análisis quiral del isómero aislado 2: Chiralpak IC 0,46 × 10<sup>o</sup>cm, 5 μm; eluyente: metanol al 40 % en CO<sub>2</sub>; caudal: 5 ml/min a UV 215 nm. T<sub>R</sub> = 1,48 minutos. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -88 (C = 1,0, metanol), EN/EM (m/e): 438,3 (M+H).

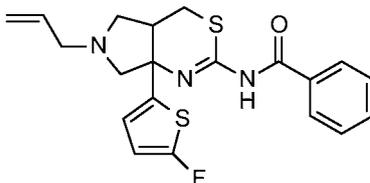
## Preparación 84

(4aR,7aR)-2-Benzamido-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *tert*-butilo

20 A una solución de 3-(benzoilcarbamotioilamino)-4-(hidroximetil)-3-(2-tienil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico (3,8 g, 8,23<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (206 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (2,18 ml, 16,46<sup>o</sup>mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el compuesto del título (3,30 g, 90 %). EN/EM (m/e): 444 (M+H). El 3-(benzoilcarbamotioilamino)-4-(hidroximetil)-3-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo racémico (3,2 g, 7,4<sup>o</sup>mmol) se disolvió en metanol/cloroformo (36 ml/25 ml) y se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante CFS quiral (Chiralpak OJ-H 50 × 250<sup>o</sup>mm; eluyente: metanol al 25 % en CO<sub>2</sub> al 75 %; caudal: 300 g/min a UV 240 nm; temperatura de la columna: 40 °C; 0,64 g/inyección). El análisis del enantiómero aislado (Chiralpak OJ-H 4,6 × 150<sup>o</sup>mm; eluyente: metanol al 25 % en CO<sub>2</sub> al 75 %; caudal: 5 ml/min a UV 240 nm, temperatura de la columna: 35 °C) proporcionó el compuesto del título con T<sub>R</sub> = 1,5 min, isómero 1, (1,27 g, 39 %, >99 % de ee).

## Preparación 85

35 N-[6-Alil-7a-(5-fluoro-2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica

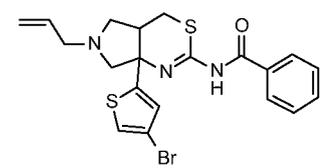
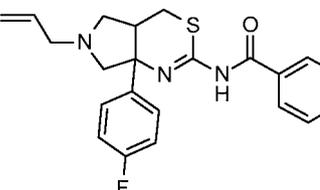


A una solución agitada de N-[[1-aliil-3-(5-fluoro-2-tienil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]carbamotioil]benzamida racémica (320 mg, 0,763<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (7,6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-cloro-N,N,2-

trimetilpropenilamina (0,2 ml, 1,53°mmol). La solución se agitó mientras se calentaba lentamente a 10 °C durante 2 horas. El baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La solución se diluyó con diclorometano (aproximadamente 40 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio diluido (40 ml preparados a partir de agua (20 ml) y bicarbonato de sodio saturado (20 ml)). La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo, gradiente de dos etapas de 60:40 a 50:50, para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 61 %). EN/EM (m/e): 402 (M+H).

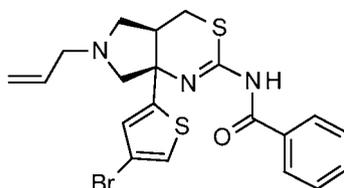
Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 85 usando la benzamida apropiada.

Tabla 18

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
86	N-[6-Alil-7a-(4-bromo-2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 462/464 (M+H)
87	N-[6-Alil-7a-(4-fluorofenil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		396 (M+H)

## Preparación 88

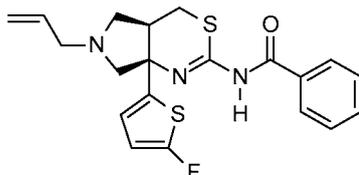
N-[(4aR,7aR)-6-Alil-7a-(4-bromo-2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2



Se purificó N-[6-alil-7a-(4-bromo-2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (2,24 g, 4,84°mmol) mediante HPLC quirál: (Chiralpak AD 8 × 40,5°cm; eluyente: etanol al 100 % con dimetiletil amina al 0,2 %); caudal: 400 ml/min a UV 270 nm). Condiciones del análisis: Chiralpak AD-H 0,46 × 15°cm; eluyente: etanol al 100 % (isopropil amina al 0,2 %); caudal: 0,6 ml/min a UV 320 nm; T<sub>R</sub> = 3,03 minutos. El segundo isómero en eluir se aisló para proporcionar el compuesto del título (1,08 g, 48 %, >99 % de ee). EN/EM (m/e) (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 462/464 (M+H).

## Preparación 89

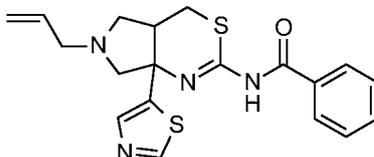
N-[(4aR,7aR)-7a-(5-Fluorotiofen-2-il)-6-(prop-2-en-1-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



Se disolvió N-[6-alil-7a-(5-fluoro-2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (4,71 g, 11,73°mmol) en MeOH/CHCl<sub>3</sub> 1:1 (20 mg/ml) y se separó en sus enantiómeros constituyentes mediante HPLC quirál (columna: Chiralcel OD 8 × 32°cm (20°µM); fase móvil: IPA/heptano 60:40; caudal: 385 ml/min a UV 290 nm; 0,320 g/inyección). El análisis del segundo isómero en eluir (Columna: Chiralcel OD-H 4,6 × 150°mm; fase móvil: IPA/heptano 60:40; caudal: 0,6 ml/min a UV 290 nm) proporcionó el compuesto del título, T<sub>R</sub> = 8,2 minutos (2,01 g, 43 %, 96,1 % de ee). EN/EM (m/e): 402,0 (M+H).

## Preparación 90

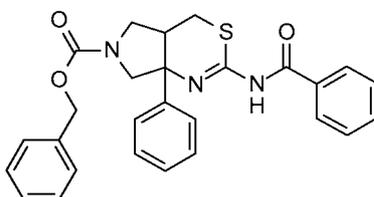
N-(6-Alil-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica



- 5 A una solución de N-[[1-alil-4-(hidroximetil)-3-tiazol-5-il-pirrolidina-3-il]carbamotioil]benzamida (60 mg, 150 $\mu$ moles) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C se le añadió trifenilfosfina (80 mg, 30 $\mu$ moles) y azodicarboxilato de di-*t*-butilo (88 mg, 30 $\mu$ moles). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (0-5 %) para proporcionar el producto del título (26 mg, 70 $\mu$ moles, 45 %). EN/EM (m/e): 385 (M+H).

## Preparación 91

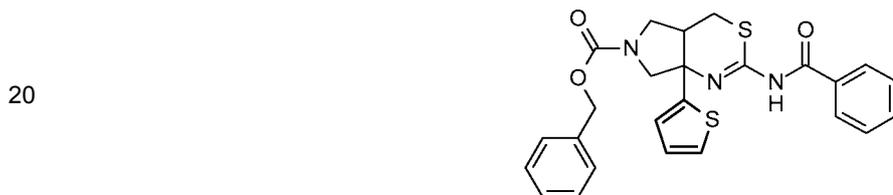
- 10 2-Benzamido-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico



- 15 Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilpropanilamina (17,9 ml, 135 $\mu$ mmol) a una solución a 0 °C de 3-(benzoilcarbamotioilamino)-4-(hidroximetil)-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo racémico (51 g, 104 $\mu$ mmol) en diclorometano (459 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de carbonato ácido de sodio (300 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, la solución se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano a acetato de etilo al 5%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (31 g, 63 %). EN/EM (m/e): 372 (M+H).

## Preparación 92

2-Benzamido 7a-(2-tienil) 4,4a,5,7-tetrahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico

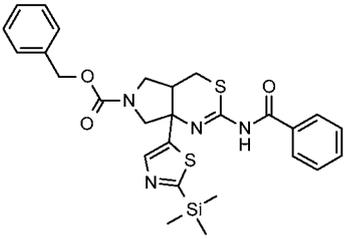


- 25 A una solución a 0°C de 3-(benzoilcarbamotioilamino)-4-(hidroximetil)-3-(2-tienil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo racémico (30 g, 60,5 $\mu$ mmol) en cloruro de metileno (300 ml) se le añadió una solución en cloruro de metileno (20 ml) de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropanilamina (9,61 ml, 72,6 $\mu$ mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La solución se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5 % al 50 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (24 g, 83 %). EN/EM (m/e): 478 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 92 usando la benzamida apropiada.

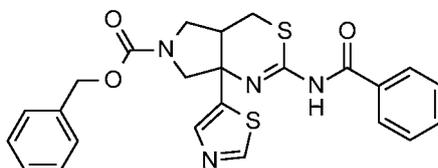
30

Tabla 19

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
93	2-Benzamido-7a-(2-trimetilsililtiazol-5-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrolol[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico		551 (M+H)

## Preparación 94

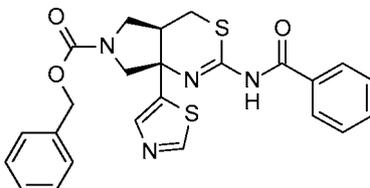
2-Benzamido-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrolol[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico



- 5 A una solución de 2-benzamido-7a-(2-trimetilsililtiazol-5-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrolol[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico (117 mg, 212 $\mu$ moles) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 N (1 N en tetrahidrofurano) (425  $\mu$ l, 425 $\mu$ moles) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La solución se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.
- 10 El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (del 5 % al 100 %) para proporcionar el compuesto del título (89 mg, 88 %). EN/EM (m/e): 479 (M+H).

## Preparación 95

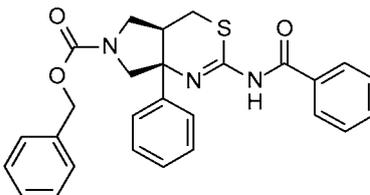
(4aR,7aR)-2-Benzamido-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrolol[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo, isómero 1



- 15 Se purificó 2-benzamido-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrolol[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico (1,173 g, 2,45 $\mu$ mmol) mediante HPLC quiral: (Columna: Chiralpak AS 8  $\times$  33 $^\circ$ cm; eluyente: metanol al 100 %; caudal: 400 ml/min a UV 240 nm), para proporcionar el producto del título en forma del primer isómero en eluir con  $T_R$  = 3,43 minutos, (422 mg, 36 %, >99 % de ee). Análisis: Columna: Chiralpak AS-H 4,6  $\times$  150 $^\circ$ mm; eluyente: metanol al 99,8 % con isopropilamina al 0,2 %; caudal: 1,0 ml/min a UV 225 nm). EN/EM (m/e): 479 (M+H).

## Preparación 96

- 20 (4aR,7aS)-2-Benzamido-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrolol[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo

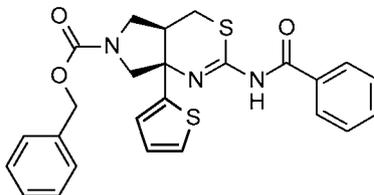


- 25 Se purificó quiralmente 2-benzamido-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrolol[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico (30 g, 63 $\mu$ mmol) mediante CFS: (Columna: Chiralpak IC 2,1  $\times$  25 $^\circ$ cm; eluyente: metanol al 40 %/acetonitrilo (8/2) con dimetiletil amina al 0,2 % en CO<sub>2</sub>; caudal: 70 ml/min a UV 284 nm). El segundo isómero en eluir fue el compuesto del título (11,1 g, 37 %, >98 % de ee). Análisis quiral del isómero aislado 2: Chiralpak IC 0,46  $\times$  10 $^\circ$ cm, 5 $\mu$ m; eluyente: metanol al 40 %/acetonitrilo (8/2) con dimetil etil amina al 0,2 % en CO<sub>2</sub>; caudal: 5 ml/min a UV

215 nm.  $T_R = 3,2$  minutos.  $[\alpha]_D^{20} = -88$  (C = 1,0, metanol), EN/EM (m/e) 372 (M+H).

#### Preparación 97

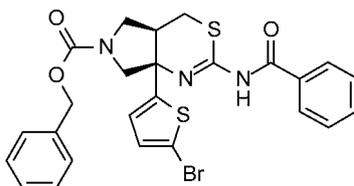
(4aR,7aR)-2-Benzamido-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo



- 5 Se purificó quiralmente 2-benzamido-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico (34 g, 63<sup>o</sup>mmol) mediante CFS (Columna: Chiralpak IC (5  $\mu$ ), 2  $\times$  250<sup>o</sup>mm; eluyente: metanol al 40 %/acetonitrilo (8/2) con dietilmetil amina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 65 ml/min a UV 260 nm). El segundo isómero en eluir fue el compuesto del título (14 g, 42 %, >98 % de ee):  $[\alpha]_D^{20} = -30$  (C = 1,0, metanol), EN/EM (m/e) 478 (M+H).

#### 10 Preparación 98

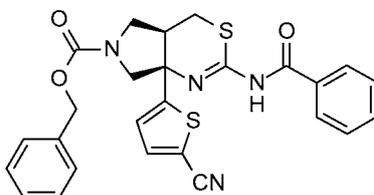
(4aR,7aR)-2-(Benzoilamino)-7a-(5-bromotiofen-2-il)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6(4H)-carboxilato de bencilo



- 15 A una solución agitada transparente e incolora de (4aR,7aR)-2-benzamido-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo (1,67 g, 3,50<sup>o</sup>mmol) en dimetilformamida (35 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno se le añadió N-bromosuccinimida (747 mg, 4,20<sup>o</sup>mmol). La solución resultante de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (50 ml, 3 veces) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo de 80:20 a 0:100, para proporcionar el compuesto del título (1,79 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco: EN/EM (m/z): 557,8 (M+H).
- 20

#### Preparación 99

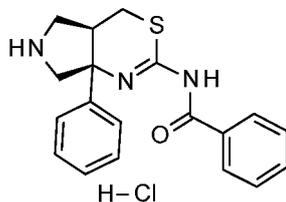
(4aR,7aR)-2-(Benzoilamino)-7a-(5-cianotiofen-2-il)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6(4H)-carboxilato de bencilo



- 25
- 30 Se añadieron (4aR,7aR)-2-(benzoilamino)-7a-(5-bromotiofen-2-il)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazina-6(4H)-carboxilato de bencilo (3,88 g, 6,97<sup>o</sup>mmol), hexacianoferrato de potasio (II) anhidro (2,57 g, 6,97<sup>o</sup>mmol) (preparado como se cita en Schareina, T. y col.; *Synthesis*, 2008, 20, 3351-3355), yoduro de cobre (I) (398 mg, 2,09<sup>o</sup>mmol), 1-butilimidazol (2,8 ml, 20,9<sup>o</sup>mmol) y tolueno (23 ml) a un tubo a presión de vidrio de 60 ml equipado con una barra agitadora. Una corriente de nitrógeno se hizo pasar sobre la mezcla durante unos pocos minutos y después el tubo a presión se cerró herméticamente. La mezcla agitada se calentó a 145 °C durante 18 horas. La mezcla resultante oscura se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (15 ml) y se filtró al vacío a través de un lecho de tierra de diatomeas mientras se aclaraba con acetato de etilo (100 ml) y agua (15 ml). Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (30 ml, 2 veces) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo de 80:20 a 0:100, para proporcionar el compuesto del título (2,59 g, 74 %) en forma de una espuma de color blanco: EN/EM (m/z): 503,2 (M+H).
- 35

## Preparación 100

Clorhidrato de N-[(4aR,7aS)-7a-fenil-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



- 5 Se agitaron (4aR,7aS)-2-(benzoilamino)-7a-fenil-4a,5,6,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (590 mg, 1,35<sup>o</sup>mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (0,505 g, 94 %). EN/EM (m/e): 338 (M+H).

## Preparación 101

Clorhidrato de N-[(4aR,7aR)-7a-(2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



- 10 A una solución de (4aR,7aR)-2-benzamido-7a-(2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 2,93<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió gota a gota cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (14,6 ml, 58,6<sup>o</sup>mmol). La reacción se agitó durante 4 horas. La solución se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 99 %). EN/EM (m/e): 344 (M+H).
- 15 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 101.

Tabla 20

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
102	Clorhidrato de N-[7a-(4-bromo-2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 422/424 (M+H)

## Preparación 103

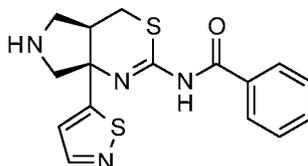
N-[(4aR,7aR)-7a-isotiazol-5-il-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



- 20 A una solución a temperatura ambiente de (4aR,7aR)-2-benzamido-7a-isotiazol-5-il-4a,5,6,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *tert*-butilo, isómero 2 (1,26 g, 2,83<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4,29 ml, 56,68<sup>o</sup>mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. La mezcla se diluyó con acetato de etilo seguido de bicarbonato de sodio saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 2,46<sup>o</sup>mmol, 87 %). EN/EM (m/e): 345 (M+H).
- 25

## Preparación 103a

Clorhidrato de N-[(4aR,7aR)-7a-isotiazol-5-il-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

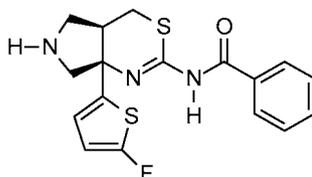


HCl

- 5 Se añadió cloruro de hidrógeno 6 M en 2-propanol (1,65 l, 9,9 mol) a (4aR,7aR)-2-benzamido-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,6,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de *terc*-butilo (200 g, 449,9 mol) en 2-propanol (1,6 l) a 22 °C y se agitaron durante 18 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se diluyó con MTBE (1 l), se agitó a 22 °C durante 1 hora, se filtró y se secó al vacío hasta un peso constante para proporcionar el compuesto del título (170 g, 98 %). EN/EM (m/e): 345,0 (M+H).

## Preparación 104

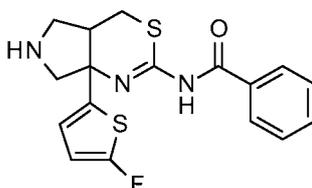
- 10 N-[(4aR,7aR)-7a-(5-Fluorotiofen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2



- 15 A través de una solución agitada de color amarillo pálido de N-[(4aR,7aR)-7a-(5-fluorotiofen-2-il)-6-(prop-2-en-1-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2 (1,44 g, 3,59°mmol) en cloroformo (36 ml) se hizo pasar una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió ácido N,N-dimetilbarbitúrico (3,36 g, 21,5°mmol) y la desgasificación se continuó durante otros 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (622 mg, 538°µmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 75 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano (~ 30 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (75 ml, 2 veces). El pH de los extractos ácidos acuosos combinados se ajustó a pH básico con hidróxido de sodio 5 M (32 ml). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (75 ml, 3 veces) y estos extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,22 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EN/EM (m/e): 362,0 (M+H).
- 20

## Preparación 105

N-[7a-(5-Fluoro-2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica



- 25 A través de una solución agitada de N-[6-alil-7a-(5-fluoro-2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (163 mg, 0,406°mmol) en cloroformo (4,1 ml) se hizo pasar una corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió ácido N,N-dimetilbarbitúrico (380 mg, 2,44°mmol) y la desgasificación se continuó durante otros 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,061°mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano (aproximadamente 15 ml) y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1 M (10 ml). El pH de los extractos ácidos acuosos combinados se ajustó con hidróxido de sodio 5 M (5 ml). La solución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano (20 ml) y los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 92 %). EN/EM (m/e): 361 (M+H).
- 30
- 35 Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 105 usando el intermedio de alilo apropiado.

Tabla 21

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
106	N-[(4aR,7aR)-7a-(4-Bromo-2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2		<sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br 422/424 (M+H)
107	N-(7a-Tiazol-5-il-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica		345 (M+H)
108	N-[7a-(4-Fluorofenil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		356 (M+H)
109	N-7a-(4-Bromo-2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		<sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br 422/424 (M+H)

## Preparación 110

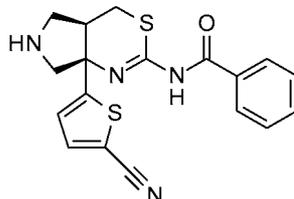
N-[(4aR,7aS)-7a-Fenil-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida,



- 5 Se añadió yodotrimetilsilano (10 ml, 70°mmol) a una solución de (4aR,7aS)-2-benzamido-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo (11 g, 23°mmol) en acetonitrilo (165 ml), se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentraron. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml) y el pH se ajustó a 4 con ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se recogió. El pH de esta fase acuosa se ajustó a 10 con hidróxido de sodio 2 M. Después, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (31 g, 63 %). EN/EM (m/e): 338 (M+H).

## Preparación 111

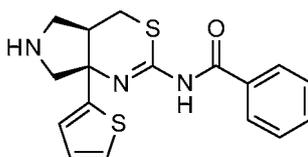
N-[(4aR,7aR)-7a-(5-Cianotiofen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



A una solución agitada transparente e incolora de (4aR,7aR)-2-(benzoilamino)-7a-(5-cianotiofen-2-il)-4a,5,7,7a-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6(4H)-carboxilato de bencilo (405 mg, 0,806<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (16 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió yodotrimetilsilano (345  $\mu$ l, 2,42<sup>o</sup> $\mu$ mol). La solución resultante de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añadió metanol (391  $\mu$ l, 9,67<sup>o</sup>mmol) y la mezcla de color amarillo pálido se agitó durante 5 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol de 99:1 a 90:10, para proporcionar el compuesto del título (349 mg, 118 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido (se asumió una recuperación cuantitativa y se llevó el material parcialmente purificado a la siguiente etapa). EM/EN (m/z) 369,0 (M+H).

## 10 Preparación 112

N-[(4aR,7aR)-7a-(2-Tienil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



Una solución de (4aR,7aR)-2-benzamido-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo (14 g, 29,3<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (210 ml) se trató con yodotrimetilsilano (7,53 ml, 52,7<sup>o</sup>mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora y el disolvente se evaporó. El residuo se inactivó con ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo y la mezcla resultante se filtró a través de tierra de diatomeas. La fase acuosa se separó, se neutralizó con solución acuosa al 50 % p/p de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (7,9 g, 78 %). EN/EM (m/e): 344 (M+H).

20 El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe para la Preparación 112 usando el intermedio protegido con carboxibencilo apropiado.

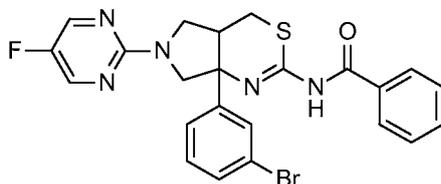
Tabla 22

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
113	N-(7a-Tiazol-5-il-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica		345 (M+H)

## Preparación 114

N-[7a-(3-Bromofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica

25



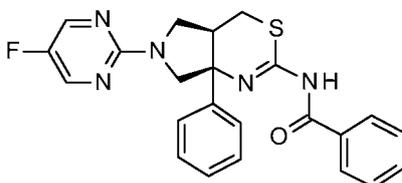
A una solución de 2-benzamido-7a-(3-bromofenil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazina-6-carboxilato de bencilo racémico (1,6 g, 2,9<sup>o</sup>mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió yodotrimetilsilano (1,3 ml, 9,1<sup>o</sup>mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (primero se eluyó con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/4, 50 ml), seguido de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/4, 50 ml)) para proporcionar después de la evaporación del disolvente 1,7 g de intermedio, N-[7a-(3-bromofenil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida. Este se disolvió después en 1,4-dioxano (30 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (2,0 ml, 11<sup>o</sup>mmol) y 5-fluoro-2-cloropirimidina (850  $\mu$ l, 8,90<sup>o</sup>mmol) secuencialmente. La solución resultante se calentó a 110 °C durante 1 hora antes de que se añadiera diisopropiletilamina adicional (1,0 ml, 5,7<sup>o</sup>mmol) y el calentamiento se continuó durante otras 17 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente y se concentrara a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/diclorometano (del 0 % al 30 %) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 73 %). EN/EM (m/z): (<sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br) 512/514 (M+H).

30

35

## Preparación 115

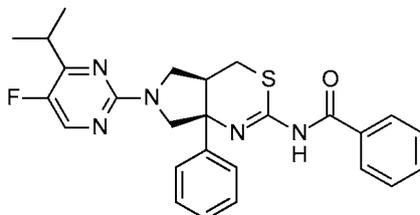
N-[(4aR,7aS)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



5 Una solución de N-[(4aR,7aS)-7a-fenil-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (250 mg, 0,629 mmol), 5-fluoro-2-cloropirimidina (167 mg, 1,26 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y trietilamina (318 mg, 3,14 mmol) se agitó a 110 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el compuesto del título (0,217 g, 80 %). EN/EM (m/e): 434 (M+H).

## Preparación 116

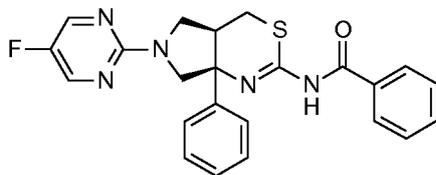
N-[(4aR,7aS)-6-(5-Fluoro-4-isopropil-pirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



15 Una solución de clorhidrato de N-[(4aR,7aS)-7a-fenil-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (285 mg, 7,62 μmol), diisopropiltilamina (798 μl, 4,57 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-4-isopropil-pirimidina (0,798 g, 4,57 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a 100 °C durante ocho horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua y bicarbonato de sodio saturado acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5 % al 100 % en hexanos, para proporcionar el compuesto del título (112 mg, 31 %). EN/EM (m/e): 476 (M+H).

## Preparación 117

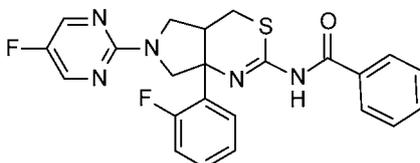
N-[(4aR,7aS)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



25 Se añadió N,N,N',N'-tetrametilguanidina (3,4 ml, 27 mmol) a una solución de N-[(4aR,7aS)-7a-fenil-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (7,5 g, 22 mmol) y 5-fluoro-2-cloropirimidina (3,5 g, 27 mmol) en dimetilsulfóxido (75 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (225 ml). El producto precipitado se aisló mediante filtración y se secó en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del título (9,5 g, 99 %). EN/EM (m/e): 434 (M+H).

## Preparación 118

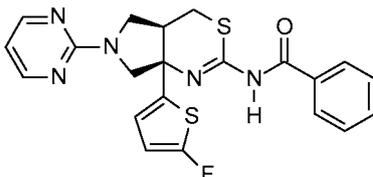
30 N-[7a-(2-Fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



Se añadió N,N,N',N'-tetrametilguanidina (0,44 ml, 3,5°mmol) a una solución de N-[7a-(2-fluorofenil)-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-pirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (1,0 g, 2,9°mmol) y 5-fluoro-2-cloropirimidina (0,46 g, 3,5°mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A la reacción en bruto se le añadió acetato de etilo (7,5 ml) y agua (2,5 ml), la mezcla se hizo pasar a través de tierra de diatomeas (10 g) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 40 % al 60 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 43 %). EN/EM (m/e): 452 (M+H).

## Preparación 119

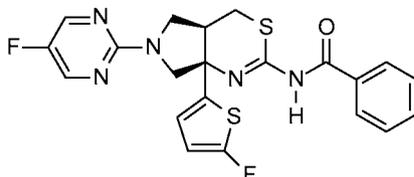
10 N-[(4aR,7aR)-7a-(5-Fluorotiofen-2-il)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2



15 A una mezcla agitada de la N-[(4aR,7aR)-7a-(5-fluorotiofen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2 (411 mg, 1,14°mmol) en 1,4-dioxano (23 ml) se le añadió diisopropiletilamina (595 µl, 3,41°mmol) y 2-cloropirimidina (1,30 g, 11,4°mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La solución se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (100 ml, preparados a partir de 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 50 ml de agua), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo, gradiente del 60:40 al 0:100, para proporcionar el compuesto del título (465 mg, 93 %) en forma de una espuma de color blanco. EN/EM (m/e): 440,2 (M+H).

## Preparación 120

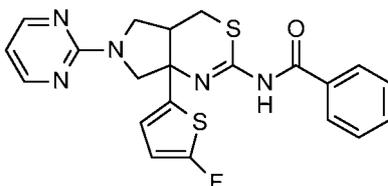
N-[(4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-(5-fluorotiofen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



25 A una mezcla agitada de la N-[(4aR,7aR)-7a-(5-fluorotiofen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (415 mg, 1,15°mmol) en 1,4-dioxano (23 ml) se le añadió diisopropiletilamina (601 µl, 3,44°mmol) y 2-cloro-5-fluoropirimidina (1,10 ml, 11,5°mmol). La solución se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de color amarillo pálido se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo, (120 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (100 ml, preparados a partir de 50 ml de bicarbonato de sodio saturado y 50 ml de agua), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo, gradiente del 60:40 al 30:70, para proporcionar el compuesto del título (435 mg, 83 %) en forma de una espuma de color blanco. EN/EM (m/e): 458,0 (M+H).

## Preparación 121

35 N-[7a-(5-Fluoro-2-tienil)-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

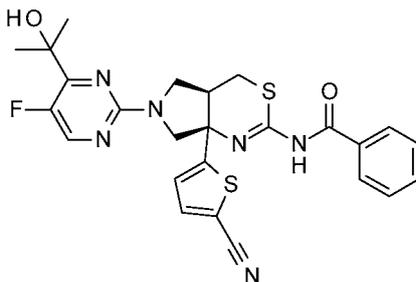


A una mezcla agitada de N-[7a-(5-fluoro-2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahydro-4H-pirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (127 mg, 0,351°mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,184 ml, 1,05°mmol) y 2-cloropirimidina (402 mg, 3,51°mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió, se diluyó

5 con acetato de etilo, (60 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio diluido (30 ml, preparados a partir de bicarbonato de sodio saturado (15 ml) y agua (15 ml)), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente del 99:1 al 96:4) para proporcionar después de la concentración un residuo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente del 60:40 al 30:70) para proporcionar el compuesto del título (107 mg, 69 %). EN/EM (m/e): 440 (M+H).

## Preparación.122

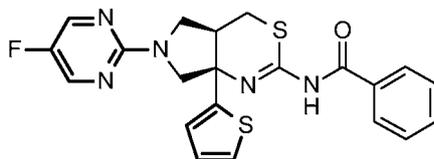
N-[(4aR,7aR)-7a-(5-Cianotiofen-2-il)-6-[5-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-2-il]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrololo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



10 A una solución agitada transparente e incolora de N-[(4aR,7aR)-7a-(5-cianotiofen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrololo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (0,806<sup>o</sup>mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) se le añadió diisopropiletilamina (422  $\mu$ l, 2,42<sup>o</sup>mmol) y 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)propan-2-ol (1,54 g, 8,06<sup>o</sup>mmol). La solución se calentó a reflujo durante 14 horas. La solución de color amarillo pálido se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y hexanos (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso diluido (30 ml, preparados a partir de bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) y agua (15 ml)), agua (20 ml, 2 veces) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/éter dietílico, del 80:20 al 0:100, para proporcionar el compuesto del título (374 mg, 89 % en dos etapas) en forma de un cristal de color amarillo pálido EM/EN (m/z) 523,2 (M+H).

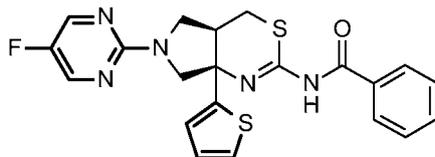
## Preparación 123

N-[(4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrololo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



25 A solución de N-[(4aR,7aR)-7a-(2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirrololo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (7,7 g, 22,4) y N,N,N',N'-tetrametilguanidina (3,39 ml, 26,9<sup>o</sup>mmol) en dimetilsulfóxido (61 ml) se trató con 5-fluoro-2-cloropirimidina (2,25 ml, 23,54<sup>o</sup>mmol) y la solución resultante se calentó a 50 °C durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a agua (500 ml). El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente del 5 al 50 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (7 g, 71 %) EN/EM (m/e): 440 (M+H).

30 Preparación 123 alternativa



35 Una solución de clorhidrato de N-[(4aR,7aR)-7a-(2-tienil)-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirrololo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (600 mg, 1,58<sup>o</sup>mmol), 5-fluoro-2-cloropirimidina (418 mg, 3,16<sup>o</sup>mmol), 1,4-dioxano (30 ml) y trietilamina (799 mg, 7,90<sup>o</sup>mmol) se agitó a 110 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1) para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, 98 %). EN/EM (m/e): 440

(M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento alternativo de la Preparación 123 usando 2-10 equivalentes de las 2-cloropirimidinas sustituidas apropiadas con trietilamina o diisopropiletilamina como base. El calentamiento varía de 3 a 24 h.

5

Tabla 23

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e) (M+H)
124	N-[(4aR,7aS)-7a-Fenil-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		416
125	N-[7a-(4-Fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		452
126	N-[(4aR,7aR)-6-(4-Isopropilpirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		464
127	N-[(4aR,7aR)-6-(4-Ciclopropilpirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida-isómero 1		462
128	N-[(4aR,7aR)-7a-(4-Bromo-2-tienil)-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 500/502
129	N-[6-(4-Ciclopropilpirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		463
130	N-[6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		441
131	N-(6-Pirimidin-2-il-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida racémica		423
132	N-[6-(4-Isopropilpirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		465
133	N-[(4aR,7aR)-6-(5-Fluoro-4-isopropil-pirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		483

(continuación)

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e) (M+H)
134	N-7a-(4-Bromo-2-tienil)-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica <sup>a</sup>		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 500/502
135	N-[(4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		441
136	N-[(4aR,7aR)-6-[5-Fluoro-4-(1-fluoro-1-metiletil)pirimidin-2-il]-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2		501
137	N-[(4aR,7aR)-6-[5-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-2-il]-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2		499
138	N-[(4aR,7aR)-6-[5-Fluoro-4-(1-fluoro-1-metiletil)pirimidin-2-il]-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		501
139	N-[(4aR,7aS)-6-[5-Fluoro-4-(1-fluoro-1-metiletil)pirimidin-2-il]-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		494
140	N-[(4aR,7aR)-6-[5-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-2-il]-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		499
141	N-[(4aR,7aS)-6-(4-Etil-5-fluoro-pirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		462
142	N-[(4aR,7aS)-6-[5-Fluoro-4-(hidroximetil)pirimidin-2-il]-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		464
143	N-[(4aR,7aS)-6-[5-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-2-il]-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		492

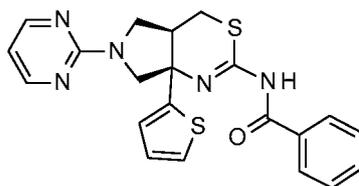
(continuación)

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e) (M+H)
144	N-[(4aR,7aR)-7a-(5-Cianotifen-2-il)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		465.2
145	N-[(4aR,7aS)-6-(5-Fluoro-4-Metoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida		478
146	N-[7a-(4-Bromo-2-tienil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		( <sup>79</sup> Br/ <sup>81</sup> Br) 462/464

<sup>a</sup>La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo:alcohol isopropílico 3:1 en lugar de DCM.

## Preparación 147

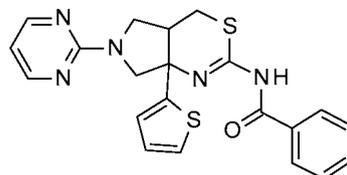
N-[(4aR,7aR)-6-(Pirimidin-2-il-7a-(2-tienfen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



- 5 Una suspensión de N-[(4aR,7aR)-7a-(4-bromo-2-tienil)-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (775 mg, 1,55°mmol), Pd al 10 %/C (1,65 g, 1,6°mmol), formiato de amonio (0,977 g, 15,5°mmol) y etanol (31 ml) en un vial de tapa a rosca cerrado herméticamente se agitó a 40 °C durante 1 hora. A la reacción se le añadió tierra de diatomeas, bicarbonato de sodio saturado (1 ml) y acetato de etilo. La suspensión bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo.
- 10 Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,57 g, 87 %). EN/EM (m/e): 422 (M+H).

## Preparación 148

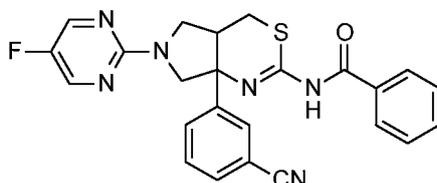
N-[6-Pirimidin-2-il-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



- 15 Una suspensión de N-7a-(4-bromo-2-tienil)-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (40 mg, 0,0799°mmol), Pd al 10 %/C (85,06 mg, 0,0799°mmol), acetato de amonio (61,61 mg, 0,799°mmol) y etanol (2 ml) en un vaso cerrado herméticamente se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con etanol, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con amoníaco 2 N en metanol (80 ml). La solución se concentró, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 59 %) EN/EM (m/e): 422 (M+H).
- 20

## Preparación 149

N-[7a-(3-Cianofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica



5 A una solución de N-[7a-(3-bromofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (310 mg, 605 $\mu$ mol) y cianuro de cinc (170 mg, 1,42 $\mu$ mol) en dimetilformamida (6,0 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (200 mg, 171 $\mu$ mol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16,5 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado combinado se lavó con solución de bicarbonato de sodio semisaturado (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y cloroformo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/diclorometano (del 0 al 30 %) para proporcionar el compuesto del título (187 mg, 67 %). IE/EM (m/e): 459,0 (M+H).

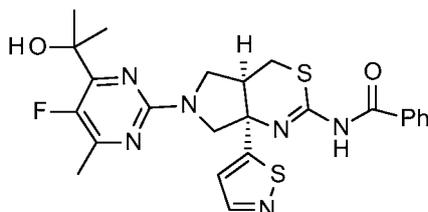
10 El siguiente compuesto se preparó esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 149.

Tabla 24

Prep. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e) (M+H)
150	N-[7a-(4-Ciano-2-tienil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica		465

## 15 Preparación 151

N-[(4aR,7aR)-6-[5-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidro-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida

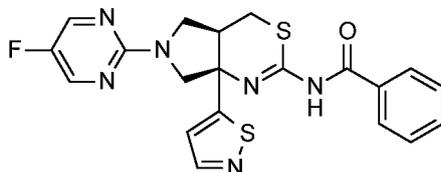


20 Se disolvió 2-(2-cloro-5-fluoro-6-metil-pirimidin-4-il)propan-2-ol (104 mg, 0,51 $\mu$ mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadió N-[(4aR,7aR)-7a-isotiazol-5-il-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (125 mg, 0,36 $\mu$ mmol) seguida de diisopropiletilamina (158  $\mu$ l, 0,91 $\mu$ mmol). La reacción se calentó a través de irradiación de microondas en un recipiente para microondas cerrado herméticamente a 110 °C durante 1 h. La reacción se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC usando una columna Waters XBridge 5 $\mu$ m C18 OBD 30  $\times$  75 $\mu$ mm y se eluyó con un gradiente de: B isocrático al 36 % durante 3 min, seguido de B al 36-51 % durante 5 min, donde el disolvente A era bicarbonato de amonio 10 $\mu$ mM en agua con MeOH al 5 % y el disolvente B era acetonitrilo. Las fracciones deseadas se combinaron y se diluyeron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso, 100 ml). La mezcla se extrajo con CHCl<sub>3</sub>:isopropanol 4:1 (100 ml, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml, 1 vez), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 0,064 $\mu$ mmol): EZ/EM (m/z): 513 (M+H).

30

## Preparación 152

N-[(4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



- 5 Se añadieron 5-fluoro-2-cloropirimidina (58 ml, 608,3 mol) y diisopropiletilamina (227 ml 1,30 mol, 227,3 ml) a cloruro de N-[(4aR,7aR)-7a-isotiazol-5-il-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6-ium-2-il]benzamida (174,2 g, 434,5 mol), en N-metilpirrolidona (1,4 l) a 22 °C y se agitaron. La reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se añadió a agua (14 l) y después se agitó 1 hora. Un sólido de color blanco se recogió mediante filtración y se secó al vacío hasta peso constante. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:cloruro de metileno (3/1) para proporcionar el compuesto del título (139 g, 72 %). EN/EM (m/e): 441,0 (M+H).

## Ejemplo A

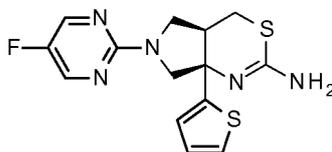
(4aR,7aS)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



- 15 Se añadió piridina (20 ml, 197°mmol) a una mezcla de N-[(4aR,7aS)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (9,5 g, 22°mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (15 g, 175°mmol) en etanol (85 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y el pH a 2 usando ácido clorhídrico 1 M. La fase acuosa se separó y el pH se ajustó a 10 usando hidróxido de sodio 2 M. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una solución al 5 % de diclorometano/amoniaco 2 M en metanol. Análisis quiral del producto; columna: Chiralpak AD 0,46 × 15°cm, 5°µm; eluyente: (metanol con dimetiletilamina al 0,2 %) al 100 %; caudal: 0,75 ml/min a UV 254 nm; T<sub>R</sub> = 6,9 minutos. (4,6 g, 64 %, > 98 % de ee). EN/EM (m/e): 330 (M+H).

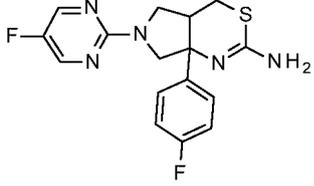
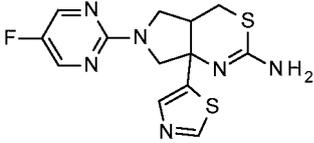
## Ejemplo B

- 25 (4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



- 30 En un vaso a presión de vidrio, una solución de N-[(4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (6 g, 13,6°mmol) en etanol (240 ml) se trató con piridina (11 ml). Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (11,4 g, 136,5°mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 4 horas. La solución se concentró y se diluyó con ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se neutralizó con solución acuosa al 50 % p/p de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 9. El precipitado de color blanco se filtró y se secó al vacío. El producto en bruto se cristalizó en éter metil *t*-butílico caliente hasta que se formó una solución completa, después la solución se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 76 %). EN/EM (m/e): 336 (M+H).
- 35 Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo B.

Tabla 25

Ej. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e) (M+H)
C	7a-(4-Fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica <sup>a</sup>		348
D	6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica <sup>b</sup>		337

<sup>a</sup>La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % (isopropilamina al 10 %)/hexanos seguido de una segunda purificación con una columna de ICF y elución con MeOH, MeOH:DCM 1:1, MeOH y NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH para proporcionar el producto del título.

<sup>b</sup>La reacción se calentó a 50 °C durante una noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0,5 % al 10 % de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## Difracción de rayos X de polvo, Ejemplo B

Los patrones de DRX de los sólidos cristalinos se obtuvieron en un difractor de rayos X de polvo Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ) y un detector Vantec, operando a 35 kV y 50 mA. La muestra se exploró entre 4 y 40 ° en 2 $\theta$ , con un tamaño de etapa de 0,009 ° en 2 $\theta$  y una velocidad de exploración de 0,5 segundos/etapa y con una divergencia de 0,6°mm, una anti-dispersión fijada en 5,28 y las rendijas del detector de 9,5°mm. El polvo seco se compactó en un soporte de muestra de cuarzo y se obtuvo una superficie lisa usando un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de la forma cristalina se recogieron a temperatura y humedad relativa ambientales. Es bien sabido en la técnica cristalográfica que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que es resultado de factores tales como la morfología y el hábito cristalinos. Cuando los efectos de la orientación preferida están presentes, las intensidades de pico se alteran, pero las posiciones de los picos características del polimorfo permanecen inalteradas. Véase, por ejemplo, *The United States Pharmacopeia n.º 23, National Formulary n.º 18*, páginas 1843-1844, 1995. Además, también es bien sabido en la técnica cristalográfica que para cualquier forma cristalina dada las posiciones de los picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden desplazarse debido a una variación en la temperatura o humedad a la que se analiza una muestra, el desplazamiento de la muestra o la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de la posición del pico de  $\pm 0,2$  en 2 $\theta$  tendrá en cuenta estas variaciones potenciales sin impedir la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede hacerse basándose en cualquier combinación única de picos distinguibles (en unidades de ° 2 $\theta$ ), normalmente los picos más prominentes. Los patrones de difracción de la forma cristalina, recogidas a temperatura y humedad relativa ambientales, se ajustaron basándose en el National Bureau of Standards (NBS) 675 picos patrón a 8,853 y 26,774 grados 2-teta.

## Ejemplo cristalino B

Se añadió (4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (76 mg) a un vial de 20 ml y se disolvió en acetona (88 %, 1,9 ml). Se añadieron alícuotas de agua (1 ml) que contenían semillas de base libre cristalina como antidisolvente. Después de la adición de 2 ml de antidisolvente la solución era de color blanco opaco y después de la adición de 4 ml de antidisolvente, la muestra era una suspensión espesa de sólido de color blanco brillante. El sólido de color blanco se aisló mediante filtración al vacío y se secó en corriente de aire y vacío en el filtro durante 10 minutos. La torta resultante de sólido de color blanco (73 mg, 96 %) se caracterizó mediante difracción de rayos X de polvo.

Una muestra preparada del Ejemplo cristalino B se caracterizó mediante un patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación CuK $\alpha$  como que tenía picos de difracción (valores de 2-teta) como se describe en la Tabla 26 a continuación, y en particular que tenía picos a 17,64 en combinación con uno o más de los picos seleccionados entre el grupo que consiste en 20,37, 21,89 y 5,84; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

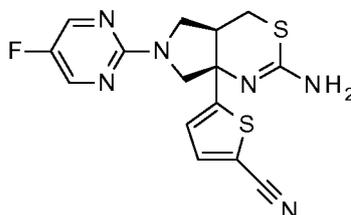
Picos de difracción de rayos X de polvo del Ejemplo cristalino B

Tabla 26

Pico	Ángulo (° 2-Teta) +/- 0,20 °	Intensidad Relativa (% del pico más intenso)
1	5,84	75,8
2	11,65	67,6
3	15,10	36,9
4	16,62	36,3
5	17,64	100
6	17,98	33,9
7	20,37	99,4
8	21,32	45,3
9	21,89	97,3
10	22,60	33,7
11	25,55	36,1
12	26,23	43,8

### Ejemplo E

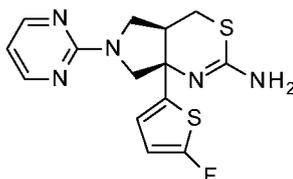
5 5-[(4aR,7aR)-2-Amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4a,5,6,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-7a(4H)-il]tiofeno-2-carbonitrilo



A N-[(4aR,7aR)-7a-(5-cianotiofen-2-il)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (442 mg, 0,951°mmol) en etanol (19 ml) se le añadió piridina (752,6 mg, 9,5°mmol) y HCl de O-metilhidroxilamina (794,6 mg, 9,5°mmol). La mezcla se calentó a 55 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 70:30 a 0:100 de hexano/acetato de etilo. El producto aislado se volvió a purificar con cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo 70:30 durante 20 minutos y después un gradiente a 0:100 para proporcionar el producto del título (294 mg, 86 %) EN/EM (m/e): 361 (M+H).

### Ejemplo F

[(4aR,7aR)-7a-(5-Fluorotiofen-2-il)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina

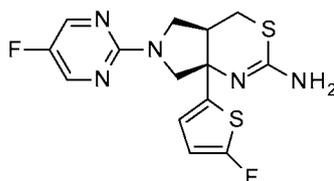


20 A N-[(4aR,7aR)-7a-(5-fluorotiofen-2-il)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (456 mg, 1,04°mmol) se le añadió metanol (10,4 ml) e hidróxido de litio (218 mg, 5,19°mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se dejó enfriar durante unos pocos minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml).

Las fases se repartieron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (30 ml, 1 vez). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol, gradiente de 99:1 a 90:10, para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 95 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. EN/EM (m/e): 335,8 (M+H).

### Ejemplo G

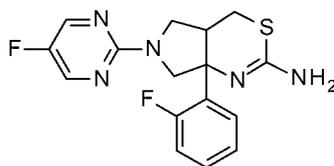
[(4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-(5-fluorotiofen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



A N-[(4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-(5-fluorotiofen-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (391 mg, 855 $\mu$ mol) se le añadieron metanol (8,5 ml) e hidróxido de litio (179 mg, 4,27 $^{\circ}$ mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se dejó enfriar durante unos pocos minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). Las fases se repartieron y la acuosa fase extrajo adicionalmente con diclorometano (30 ml, 1 vez). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol, gradiente de 99:1 a 90:10, para proporcionar el compuesto del título (263 mg, 87 %) en forma de una espuma amorfa de color blanco. EN/EM (m/e): 354,0 (M+H).

### Ejemplo H

7a-(2-Fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica



Se calentaron N-[7a-(2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (560 mg, 1,24 $^{\circ}$ mmol), metanol (12 ml) e hidróxido de litio (208 mg, 4,95 $^{\circ}$ mmol) a 50  $^{\circ}$ C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. El metanol se retiró casi a sequedad con una corriente de nitrógeno. A la reacción se le añadieron acetato de etilo (7,5 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se hizo pasar a través de 10 g de tierra de diatomeas y el disolvente se retiró a presión reducida. El filtrado se hizo pasar a través de una columna de extracción en fase sólida (EFS) XL-C de 8 g, el lavado básico de metanol se recogió y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto (370 mg, 86 %) EN/EM (m/e): 348 (M+H).

### Ejemplo I

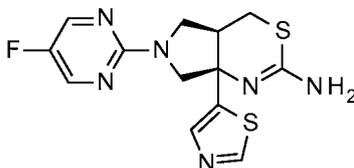
(4aR,7aS)-7a-(2-Fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 2



Se purificó 7a-(2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica (361 mg, 1,04 $^{\circ}$ mmol) mediante HPLC quiral (Columna: Chiralpak AD-H (5 u), 3  $\times$  25 $^{\circ}$ cm; eluyente: metanol al 100 % (isopropilamina al 0,2 %); caudal: 30 ml/min a UV 225 nm. El segundo isómero en eluir fue el compuesto del título (114 mg, 32 %, 99 % de ee).  $T_R$  = 4,887 minutos; Columna: Chiralpak AD-H 0,46  $\times$  15 $^{\circ}$ cm; eluyente: metanol al 100 % (isopropilamina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 1 ml/min a UV 225 nm.

**Ejemplo J**

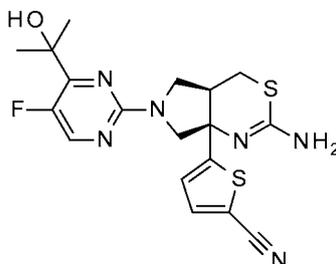
6-(4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 1



5 Se purificó quiralmemente 6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica (122 mg, 285 $\mu$ mol) mediante CFS (Columna: Chiralpak AD-H 2,1  $\times$  15 $^{\circ}$ cm; eluyente: metanol al 40 % (isopropilamina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 70 ml/min a UV 225 nm). El primer isómero en eluir fue el compuesto del título (40 mg, 33 %, 99 % de ee). T<sub>R</sub> = 1,51 minutos; columna: Chiralpak AD-H 0,46  $\times$  15 $^{\circ}$ cm; eluyente: metanol al 40 % (isopropilamina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 5 ml/min a UV 225 nm.

**Ejemplo K**

10 5-[(4aR,7aR)-2-Amino-6-[5-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-2-il]-4a,5,6,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a(4H)-il]tiofeno-2-carbonitrilo



15 A una solución agitada de N-[(4aR,7aR)-7a-(5-cianotiofen-2-il)-6-[5-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-2-il]-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (364 mg, 0,697 $^{\circ}$ mmol) en etanol (14 ml) se le añadió piridina (563  $\mu$ l, 6,96 $^{\circ}$ mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (582 mg, 6,96 $^{\circ}$ mmol). La solución se calentó a 55  $^{\circ}$ C en una atmósfera de nitrógeno durante 21 horas. La solución resultante se dejó enfriar durante unos pocos minutos y después se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (30 ml) y de nuevo la solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), agua (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). Las fases se separaron y la fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró  
20 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/acetato de etilo, 70:30 durante 20 minutos y después un gradiente a 0:100 para proporcionar el compuesto del título (261 mg, 90 %) en forma de una espuma de color blanco. EM/EN (m/z) 419,0 (M+H).

**Ejemplo L**

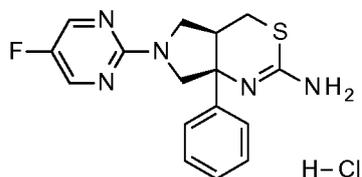
(4aR,7aR)-6-(5-Fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



30 Se añadió N-[(4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (5 g, 11,5 $^{\circ}$ mmol) a hidróxido de litio (530 mg, 12,6 $^{\circ}$ mmol) en metanol (50 ml) a 22  $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a 22  $^{\circ}$ C. Se añadió cloruro de hidrógeno, 2 M en agua (20,3 ml) y después se evaporó el disolvente. La solución se lavó con MTBE (50 ml). La solución acuosa se trató con carbón vegetal (500 mg) y se agitó 30 minutos a 22  $^{\circ}$ C. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y el pH del filtrado se ajustó a pH = 9 con hidróxido de sodio (solución acuosa 2 M). Un sólido de color blanco precipitó y se recogió. El sólido se secó al vacío hasta un peso constante para proporcionar el compuesto del título (1 g, 30 %). EN/EM (m/e): 337 (M+H).

**Ejemplo 1**

Clorhidrato de (4aR,7aS)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina

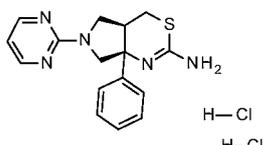
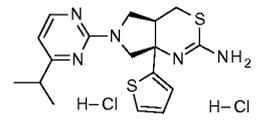
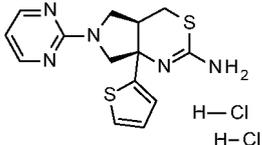
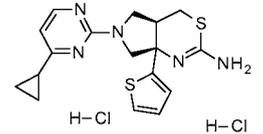
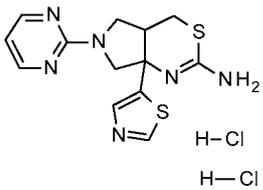


5 Una solución de N-[(4aR,7aS)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (215 mg, 0,496<sup>o</sup>mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (207 mg, 2,48<sup>o</sup>mmol) y piridina (392 mg, 4,96<sup>o</sup>mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 55 °C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio saturado en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:0) a hexano/acetato de etilo (0:1)

10 para proporcionar un residuo en forma de la base libre del compuesto del título. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 1 N (4 ml) y el disolvente se retiró mediante una corriente de nitrógeno. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante la disolución en acetonitrilo/metanol 1/1 (4 ml) y la precipitación con éter etílico (2-3 ml). El sólido se recogió y se secó a presión reducida a 50 °C para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 55 %). EN/EM (m/e): 330 (M+H).

15 Los siguientes Ejemplos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 1, excepto cuando se muestra una base libre no existe ningún tratamiento con cloruro de hidrógeno.

Tabla 27

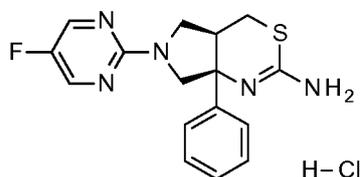
Ej. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
2	Clorhidrato de (4aR,7aS)-7a-fenil-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		312 (M+H)
3	Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-(4-isopropilpirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 1		360 (M+H)
4	Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-pirimidin-2-il-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		318 (M+H)
5	Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-(4-ciclopropilpirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 1		358 (M+H)
6	Clorhidrato de 6-pirimidin-2-il-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica		319 (M+H)

(continuación)

Ej. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
7	Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-(4-isopropilpirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 1		361 (M+H)
8	Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-(5-fluoro-4-isopropil-pirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		379 (M+H)
9	6-(4-Ciclopropilpirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica		359 (M+H)
10	(4aR,7aR)-6-Pirimidin-2-il-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		318 (M+H)
11	6-Pirimidin-2-il-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica		318 (M+H)

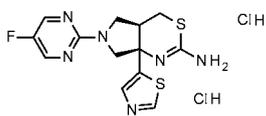
**Ejemplo 1, procedimiento alternativo**

Clorhidrato de (4aR,7aS)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



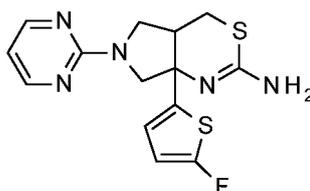
- 5 Una solución de cloruro de hidrógeno (1 M en éter dietílico) (17 ml, 17°mmol) se añadió a una solución de (4aR,7aS)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (4,6 g, 14°mmol) en acetato de etilo (46 ml) y se agitaron durante una hora. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (5 g, 98 %). EN/EM (m/e): 330 (M+H).
- 10 El siguiente Ejemplo se preparó esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 1, procedimiento alternativo excepto porque se usó diclorometano como disolvente de reacción.

Tabla 28

Ej. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
12	Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 2		337 (M+H)

**Ejemplo 13**

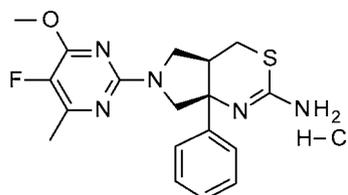
7a-(5-Fluoro-2-tienil)-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica



- 5 A una solución agitada de la N-[7a-(5-fluoro-2-tienil)-6-pirimidin-2-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (100 mg, 0,228°mmol) en etanol (4,6 ml) se le añadió piridina (0,184 ml, 2,28°mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (190 mg, 2,28°mmol). La mezcla resultante se calentó a 58 °C durante 15 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio diluido ((20 ml) preparado a partir de agua (10 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml)). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/amoniaco 7 M en metanol, gradiente de 99:1 a 95:5, para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 0,194°mmol, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM (m/e): 336 (M+H).

**Ejemplo 14**

- 15 Clorhidrato de (4aR,7aS)-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina

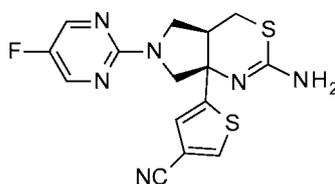


- A una solución de N-[(4aR,7aS)-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (68 mg, 0,14°mmol) en etanol (5,0 ml) se le añadió piridina (0,115 ml, 1,42°mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (118 mg, 1,42°mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100 % de hexano/acetato de etilo: isopropilamina al 10 % para proporcionar la forma de base libre del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Se disolvió este residuo en diclorometano (3 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó durante 5 minutos. La solución se concentró después para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 86 %). EN/EM (m/e) 374,0 (M+H).

**Ejemplo 15**

5-[(4aR,7aR)-2-Amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]tiofeno-3-carbonitrilo, isómero 1

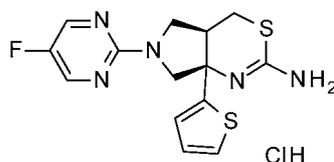
30



Se agitaron N-[7a-(4-ciano-2-tienil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (1,01 g, 2,17<sup>o</sup>mmol), piridina (2,64 ml, 32,6<sup>o</sup>mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (1,82 g, 21,7<sup>o</sup>mmol) en etanol (250 ml) a 60 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM seguido de cloroformo:alcohol isopropílico 3:1. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano:acetato de etilo (1:0 a 0:1, durante 30 min). El producto se separó quiralmemente mediante CFS (Columna: Chiralpak AS-H 2,1 × 15<sup>o</sup>cm; 5 μ; eluyente: alcohol metílico al 30 % con isopropilamina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 70 ml/minuto a 225 nm). El primer isómero en eluir fue el compuesto del título (99 % de ee). Columna de análisis: Chiralpak AS-H 4,6 × 150<sup>o</sup>mm; eluyente: alcohol metílico al 30 % con isopropilamina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 5,0 ml/min a UV 225 nm, T<sub>R</sub> = 1,08 minutos). EN/EM (m/e): 361 (M+H).

### Ejemplo 16

Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



Una solución de N-[(4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (645 mg, 1,47<sup>o</sup>mmol), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (613 mg, 7,34<sup>o</sup>mmol) y piridina (1,16 g, 14,7<sup>o</sup>mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 55 °C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio saturado en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) a hexano/acetato de etilo (0:1). El residuo se purificó adicionalmente repartiendo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa ácida se recogió y se ajustó el pH a >8 con hidróxido de sodio 5 N. La fase acuosa básica se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de la base libre. La base libre se disolvió en diclorometano. A la solución se le añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano, seguida de éter dietílico (10 ml). El sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 74 %). EN/EM (m/e): 336 (M+H). Los siguientes Ejemplos se prepararon esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 16.

Tabla 29

Ej. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e)
17 <sup>a</sup>	Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-[5-fluoro-4-(1-fluoro-1-metil-etil)pirimidin-2-il]-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 2		397 (M+H)
18 <sup>b</sup>	Clorhidrato de (4aR,7aS)-6-(4-etil-5-fluoro-pirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		358 (M+H)
19 <sup>b</sup>	Clorhidrato de [2-[(4aR,7aS)-2-amino-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]-5-fluoro-pirimidin-4-il]metanol		360 (M+H)

<sup>a</sup>La reacción se agitó durante 18 horas a 60 °C; <sup>b</sup>La reacción se agitó durante 2,5 días a temperatura ambiente.

### Ejemplo cristalino 16

Se colocó (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (177 mg) en un vial. El sólido se mezcló con acetona (3 ml) mientras se agitaba a 1000 rpm proporcionando una solución

incolora transparente. Se añadió HCl (1 M en EtOAc, 600 µl) gota a gota y se formó un precipitado de color blanco en una suspensión. El sólido de color blanco se aisló mediante filtración al vacío y se secó en corriente de aire y vacío sobre el filtro durante 10 minutos para proporcionar un sólido de color blanco (186 mg, 94,8 %).

- 5 Una muestra preparada del Ejemplo 16 se caracterizó mediante un patrón de difracción de rayos X de polvo usando radiación CuK $\alpha$  como que tenía picos de difracción (valores 2-theta) como se describe en la Tabla 30 a continuación, y, en particular, que tenía picos a 21,00 en combinación con uno o más de los picos seleccionados entre el grupo que consistía en 18,11, 22,76 y 19,96; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

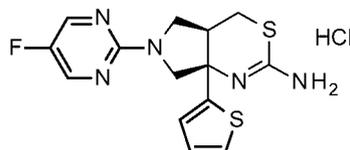
Picos de difracción de rayos X de polvo del Ejemplo 16

Tabla 30

Pico	Ángulo (° 2-Teta) +/- 0,20 °	Intensidad Relativa (% del pico más intenso)
1	9,89	52,2
2	10,43	53,3
3	11,32	53,5
4	12,35	53,8
5	18,11	77,6
6	18,54	55,4
7	19,96	59,6
8	21,00	100,0
9	22,76	61,6
10	23,49	51,6

#### 10 Ejemplo 16, procedimiento alternativo

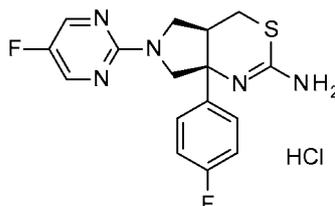
Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



- 15 Una solución de (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-(2-tienil)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (3,8 g, 11,33 $\mu$ mmol) en una solución de éter metil *t*-butílico (50 ml) y acetato de etilo (10 ml) se trataron con cloruro de hidrógeno (1 M en éter dietílico) (13,6 ml, 13,6 $\mu$ mmol). La mezcla de se agitó durante 10 minutos, se concentró y el producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,1 g, 97 %). EN/EM (m/e): 336 (M+H). Análisis quiral: (Columna: Chiralpak AS (5 u), C18 4,6  $\times$  100 $\mu$ mm; eluyente: metanol al 25 % con dimetiletilamina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 2,5 ml/min a UV 220 nm) para confirmar el compuesto del título, (>99 % de ee, T<sub>R</sub> = 1,44 min).

#### 20 Ejemplo 20

Clorhidrato de (4aR,7aS)-7a-(4-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina

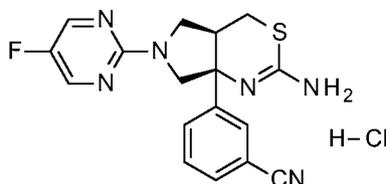


- 25 Se purificó quiralmente 7a-(4-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina racémica (437 mg, 1,26 $\mu$ mmol) mediante CFS (Columna: Chiralpak AD-H (5 u), 2,1  $\times$  15 $\mu$ cm; eluyente: alcohol isopropílico al 40 % (isopropilamina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 70 ml/min a UV 225 nm). El segundo isómero en eluir se disolvió en 15 ml de diclorometano y se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución durante

aproximadamente 15 segundos y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (194 mg, 40 %, >99 % de ee). EN/EM (m/e) 348 (M+H).

### Ejemplo 21

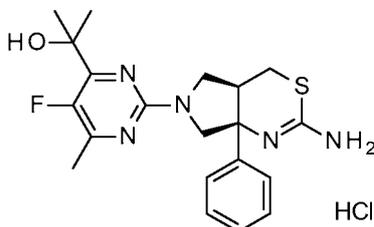
5 Clorhidrato de 3-[(4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]benzonitrilo



A una solución de N-[7a-(3-bromofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida racémica (180 mg, 393 $\mu$ mol) en etanol (8,0 ml) se le añadieron secuencialmente piridina (0,5 ml, 6,2 $^{\circ}$ mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (350 mg, 4,19 $^{\circ}$ mmol). La mezcla se calentó a 60  $^{\circ}$ C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de diclorometano/amoniaco 2 M en metanol para proporcionar la forma de base libre del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El material racémico se separó quiralmente mediante CFS (Columna: Chiralpak AS-H, 5  $\mu$ ; eluyente: alcohol isopropílico al 35 % con isopropilamina al 0,2 %) en CO<sub>2</sub>; caudal: 70 ml/minuto a 225 nm). El primer isómero en eluir fue la base libre del compuesto del título, (T<sub>R</sub> = 0,92 minutos). IE/EM (m/e): 355 (M+H). Este isómero se disolvió en diclorometano (1 ml) y se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno a través de esta solución durante aproximadamente 10 segundos. La solución después se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 36 %, >99 % de ee).

### Ejemplo 22

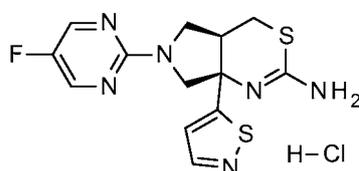
20 Clorhidrato de N-[(4aR,7aS)-6-[5-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida



A una solución de clorhidrato de N-[(4aR,7aS)-7a-fenil-4a,5,6,7-tetrahidro-4H-pirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (95 mg, 0,25 $^{\circ}$ mmol) y 2-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)propan-2-ol (195 mg, 0,57 $^{\circ}$ mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se le añadió diisopropiletilamina (150  $\mu$ l, 0,86 $^{\circ}$ mmol). La solución resultante se calentó a 100  $^{\circ}$ C durante 23 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (5,0 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio (100 mg, 4,11 $^{\circ}$ mmol). La solución resultante se calentó a 55  $^{\circ}$ C durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó con una columna de ICF de 5 g, eluyendo primero con MeOH/DCM (1/4, 50 ml), seguido de la elución con amoniaco en MeOH (7,0 N)/DCM (1/4, 50 ml). El filtrado básico se concentró y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de amoniaco en MeOH (2,0 M) en diclorometano (del 0 % al 10 %) para proporcionar la forma de base libre del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. IE/EM (m/e): 402,00 (M+H). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7,38 (m, 5H), 4,11 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). El material purificado se disolvió en diclorometano (2 ml), seguido de la adición de HCl (1,0 M en éter dietílico, 60  $\mu$ l, 0,06 $^{\circ}$ mmol) y después se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 20 %).

### Ejemplo 23

Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina



Se añadió hidróxido de litio (91,45 mg, 2,18°mmol) a una solución de N-[(4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida, isómero 2 (190 mg, 0,44°mmol) en metanol (8 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 % al 3 % de amoníaco 7 N-metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título en forma de la base libre (118 mg, 82 %). La base libre se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 1 N en éter dietílico (390 µl, 390°µmol) durante 5 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el producto del título en forma de una sal de cloruro de hidrógeno (130 mg, 0,34°mmol, 79 %). EN/EM (m/e): 337 (M+H),  $[\alpha]_D^{20} = -23,1$  (C = 1,0, EtOH).

Los siguientes Ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 23.

Tabla 31

Ej. n.º	Nombre químico	Estructura	EN/EM (m/e) (M+H)
24	Clorhidrato de 2-[2-[(4aR,7aR)-2-amino-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]-5-fluoropirimidin-4-il]propan-2-ol, isómero 2		395
25	Clorhidrato de (4aR,7aR)-6-[5-fluoro-4-(1-fluoro-1-metil-etil)pirimidin-2-il]-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		397
26	Clorhidrato de (4aR,7aS)-6-[5-fluoro-4-(1-fluoro-1-metil-etil)pirimidin-2-il]-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina		390
27	Clorhidrato de 2-[2-[(4aR,7aR)-2-amino-7a-tiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]-5-fluoropirimidin-4-il]propan-2-ol		395
28	Clorhidrato de 2-[2-[(4aR,7aS)-2-amino-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]-5-fluoropirimidin-4-il]propan-2-ol		388
29	Clorhidrato de (4aR,7aS)-6-(5-fluoro-4-isopropil-pirimidin-2-il)-7a-fenil-4,4a,5,7-tetrahidropirroló[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina <sup>a</sup>		372

<sup>a</sup>La reacción se calentó 4 horas y se purificó con un gradiente del 0,5 % al 10 % de amoníaco 7 N/metanol en diclorometano.



5 A una solución agitada del 5-[(4aR,7aR)-2-amino-6-[5-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-2-il]-4a,5,6,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a(4H)-il]tiofeno-2-carbonitrilo (256 mg, 612 $\mu$ mol) en éter dietílico (20 ml) se le añadió una solución de HCl 1 M en éter dietílico (673  $\mu$ l, 0,673 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de color blanco resultante se agitó durante unos pocos minutos y después el sólido se recogió mediante filtración al vacío y se enjuagó con éter dietílico, para proporcionar el compuesto del título (201 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. EM/EN (m/z) 419,2 (M+H).

#### Ejemplo 34

Clorhidrato de (4aR,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 2

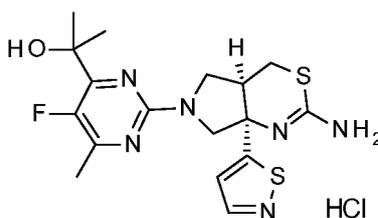
10



Se disolvió (4aR,7aS)-7a-(2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina, isómero 2 (100 mg, 0,29 $^{\circ}$ mmol) en HCl 1 N (2 ml). El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y se secó al vacío a 50  $^{\circ}$ C para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 73 %). EN/EM (m/e) 384 (M+H).

#### Ejemplo 35

15 Clorhidrato de 2-[2-[(4aR,7aR)-2-amino-7a-isotiazol-5-il]-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6-il]-5-fluoro-6-metil-pirimidin-4-il]propan-2-ol



20 Se disolvió N-[(4aR,7aR)-6-[5-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metil-pirimidin-2-il]-7a-isotiazol-5-il]-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-il]benzamida (33 mg, 0,064 $^{\circ}$ mmol) en etanol (2 ml). A esta solución se le añadió piridina (0,052 ml, 0,6 $^{\circ}$ mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (55 mg, 0,6 $^{\circ}$ mmol). La reacción se calentó a 70  $^{\circ}$ C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche (~16 horas). La mezcla se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó a través de cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-10 % de (NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH)/DCM para proporcionar la base libre pura. La base libre se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,3 ml, 1,2 $^{\circ}$ mmol). La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 0,04 $^{\circ}$ mmol). EN/EM (m/z): 409 (M+H).  $[\alpha]_D^{20} = -6,0^{\circ}$  (C = 1,0, MeOH).

#### Procedimientos de ensayo *in vitro*:

30 Para ensayos enzimáticos y celulares *in vitro*, se prepararon compuestos de ensayo en DMSO para formar una solución madre 10 $^{\circ}$ mM. La solución madre se diluyó en serie en DMSO para obtener una curva de dilución de diez puntos con concentraciones de compuesto finales que varían de 10 $^{\circ}$ mM a 1 nM en una placa de fondo redondo de 96 pocillos antes de realizar los ensayos enzimáticos y de células enteras *in vitro*.

#### Ensayos de inhibición de proteasa *in vitro*:

##### Ensayo de TERF de BACE1

35 Se prepararon diluciones en serie de los compuestos de ensayo como se ha descrito anteriormente. Los compuestos se diluyeron adicionalmente 20 veces en tampón de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Se añadieron 10  $\mu$ l de cada dilución a cada pocillo en las filas A a H de una placa negra de baja unión a proteínas correspondiente que contenía la mezcla de reacción (25  $\mu$ l de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 $^{\circ}$ mM, pH 4,6, TRITON® X-100 1 mM, albúmina sérica bovina 1 mg/ml y 15 $^{\circ}$  $\mu$ M de sustrato de TERF) (véase Yang, y col., *J. Neurochemistry*, 91(6) 1249-1259 (2004)). El contenido se mezcló bien en un agitador de placas durante 10 minutos. Se añadieron quince  $\mu$ l de BACE1 humana doscientos pM(1-460):Fc (Véase Vasser, y col., *Science*, 286, 735-741 (1999)) en el tampón de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a la placa que contenía el sustrato y los compuestos de ensayo para iniciar la reacción. La UFR de la mezcla a tiempo 0 se registró a la longitud de onda de excitación de 355 nm y a la longitud de onda de emisión de 460 nm, después de un breve mezclado en un agitador de placas. La placa de reacción se cubrió con papel de aluminio y se mantuvo en un horno humidificado oscuro a temperatura ambiente durante 16 a 24 h. La UFR al final de la incubación se registró con los mismos

ajustes de excitación y emisión utilizados a tiempo 0. La diferencia de la UFR a tiempo 0 y al final de la incubación es representativa de la actividad de la BACE1 en el tratamiento con el compuesto. Las diferencias de UFR se representaron gráficamente frente a la concentración de inhibidor y una curva se ajustó con una ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los valores de  $CE_{50}$  y  $CI_{50}$ . (Véase Sinha, y col., *Nature*, 402, 537-540 (2000)).

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 1-35 en el presente documento se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente y mostraron un valor de  $CI_{50}$  para BACE1 de menos de aproximadamente  $1\mu\text{M}$ . Los siguientes compuestos ejemplificados se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente y mostraron la siguiente actividad para BACE1:

Tabla 33

Ejemplo n.º	$CI_{50}$ de BACE 1 (nM)
1	64,4 ( $\pm$ 6,88, n = 6)
16	77,3 ( $\pm$ 5,51, n = 4)
23	172 ( $\pm$ 14,5, n = 6)
30	166 ( $\pm$ 8,62, n = 2)
31	110 ( $\pm$ 20,6, n = 7)
32	91,2 ( $\pm$ 10,2, n = 5)
Media $\pm$ ETM; ETM = error típico de la media	

10

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 33 inhiben potentemente la actividad *in vitro* de la enzima BACE1 recombinante purificada.

#### Expresión de BACE1 humana

- 15 Se clonó BACE1 humana (número de registro: AF190725) a partir de ADNc de cerebro total mediante PCR a temperatura ambiente. Las secuencias de nucleótidos correspondientes a las secuencias de aminoácidos n.º 1 a 460 se insertaron en el ADNc que codificaba el polipéptido IgG<sub>1</sub> humano (Fc) (Vassar y col. 1999). Esta proteína de fusión de BACE1 (1-460) y Fc humano, llamada *huBACE1:Fc*, se construyó en el vector pJB02. Se expresó BACE1(1-460):Fc humana (*huBACE1:Fc*) de forma transitoria en células HEK293. Se mezclaron 250  $\mu\text{g}$  de ADNc de cada construcción con Fugene 6 y se añadieron a 1 litro de células HEK293. Cuatro días después de la transfección, se recogieron medios acondicionados para la purificación.

20

#### Purificación de *huBACE1:Fc*.

Se purificó *huBACE1:Fc* mediante cromatografía de Proteína A. La enzima se almacenó a  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  en pequeñas alícuotas.

#### Ensayos de células enteras para medir la inhibición de la actividad beta secretasa

- 25 Ensayo de célula entera de HEK293Swe

- El ensayo de célula completa habitual para la medición de la inhibición de la actividad beta-secretasa utilizó la estirpe celular de riñón embrionario humano HEK293p (n.º de registro de ATCC CRL-1573) que expresaban establemente un ADNc APP751 humano que contenía la doble mutación de origen natural Lys651Met652 a Asn651Leu652, llamada frecuentemente la mutación sueca (indicada HEK293/APP751sw) y se demostró que sobreproducía Abeta (Citron, y col., *Nature*, 360, 672-674 (1992)). Se han descrito ensayos de reducción de Abeta *in vitro* en la bibliografía (véase Dovey, y col., *Journal of Neurochemistry*, 76, 173-181 (2001); Seubert, y col., *Nature*, 361, 260 (1993); y Johnson-Wood, y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 1550-1555 (1997)).

30

- Se incubaron células (HEK293/APP751sw a  $3,5 \times 10^4$  células/pocillo, que contenía 200  $\mu\text{l}$  de medio de cultivo, DMEM que contenía SBF al 10 %) a  $37\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 a 24 h en presencia/ausencia de inhibidores (diluidos en DMSO) a la concentración deseada. Al final de la incubación, los medios acondicionados se analizaron para determinar la evidencia de actividad beta-secretasa, por ejemplo, mediante el análisis de los péptidos Abeta. Se midieron los péptidos Abeta totales (Abeta 1-x) mediante un ELISA sándwich, usando 266 monoclonal como anticuerpo de captura y 3D6 biotinilado como anticuerpo de notificación. Como alternativa, se midieron los péptidos Abeta 1-40 y Abeta 1-42 mediante un ELISA sándwich, usando 2G3 monoclonal como anticuerpo de captura para Abeta 1-40 y 21F 12 monoclonal como anticuerpo de captura para Abeta 1-42. Los ELISA de Abeta 1-40 y Abeta 1-42 usaron 3D6 biotinilado como anticuerpo de notificación. La concentración de Abeta liberado en el medio acondicionado después del tratamiento con compuesto correspondía a la actividad de BACE1 en dichas condiciones. La curva de inhibición de 10 puntos se trazó y se ajustó con la ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los valores de  $CE_{50}$  y  $CI_{50}$  para el efecto de disminución de Abeta. Los siguientes compuestos ejemplificados se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente y mostraron la siguiente actividad

45

para el efecto de disminución de Abeta:

Tabla 34

Ejemplo	CI <sub>50</sub> por ELISA de A-beta (1-40) de HEK 293 Swe (nM)	CI <sub>50</sub> por ELISA de A-beta (1-42) de HEK 293 Swe (nM)
1	233 (± 29,9, n = 4)	244 (± 113, n = 3)
16	262 (± 188, n = 5)	256 (± 137, n = 4)
23	1550 (± 76,8, n = 2)	1910 (± 107, n = 2)
31	874	1330
32	345	356
Media ± ETM; ETM = error típico de la media		

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 34 inhiben la BACE1 humana endógena nativa en células *in vitro*.

#### 5 Ensayo neuronal primario de PDAPP

También se realizó un ensayo de confirmación de célula entera en cultivos neuronales primarios generados a partir de ratones embrionarios transgénicos PDAPP. Se prepararon neuronas corticales primarias a partir de embriones PDAPP del Día Embrionario 16 y se cultivaron en placas de 96 pocillos (15 × 10<sup>4</sup> células/pocillo en DMEM/F12 (1:1) más SBF al 10 %). Después de 2 días *in vitro*, los medios de cultivo se reemplazaron por DMEM/F12 (1:1) sin suero que contenía suplemento B27 y 2<sup>o</sup> μM (final) de Ara-C (Sigma, C1768). El día 5 *in vitro*, las neuronas se incubaron a 37 °C durante 24 h en presencia/ausencia de inhibidores (diluidos en DMSO) a la concentración deseada. Al final de la incubación, los medios acondicionados se analizaron para determinar la evidencia de la actividad beta-secretasa, por ejemplo, mediante el análisis de los péptidos Abeta. Se midieron los péptidos Abeta totales (Abeta 1-x) mediante un ELISA sándwich, usando 266 monoclonal como anticuerpo de captura y 3D6 biotinilado como anticuerpo de notificación. Como alternativa, se midieron los péptidos Abeta 1-40 y Abeta 1-42 mediante un ELISA sándwich, usando 2G3 monoclonal como anticuerpo de captura para Abeta 1-40 y 21F12 monoclonal como anticuerpo de captura para Abeta 1-42. Los ELISA de Abeta 1-40 y Abeta 1-42 usaron 3D6 biotinilado como anticuerpo de notificación. La concentración de Abeta liberado en el medio acondicionado después del tratamiento con compuesto correspondía a la actividad de BACE1 en dichas condiciones. La curva de inhibición de 10 puntos se trazó y se ajustó con la ecuación logística de cuatro parámetros para obtener los valores de CE<sub>50</sub> y CI<sub>50</sub> para el efecto de disminución de Abeta. Los siguientes compuestos ejemplificados se ensayaron esencialmente como se ha descrito anteriormente y mostraron la siguiente actividad para el efecto de disminución de Abeta:

Tabla 35

Ejemplo	CI <sub>50</sub> por ELISA de A-beta (1-40) de neurona de PDAPP (nM)	CI <sub>50</sub> por ELISA de A-beta (1-42) de neurona de PDAPP (nM)
1	116	103
16	379	203
23	2240 (± 1020, n = 4)	2870 (± 1150, n = 4)
31	1210 (± 190, n = 3)	1700 (± 383, n = 3)
32	378	245
Media ± ETM; ETM = error típico de la media		

Estos datos demuestran que los compuestos de la Tabla 35 inhiben la BACE1 humana endógena nativa en células *in vitro*.

#### Inhibición *in vivo* de la beta-secretasa

Pueden usarse varios modelos animales, incluyendo el ratón, la cobaya, el perro y el mono, para la exploración de la inhibición de la beta-secretasa *in vivo* después del tratamiento con compuesto. Los animales utilizados en la presente invención pueden ser animales naturales, transgénicos o con gen inactivado. Por ejemplo, el modelo de ratón PDAPP, preparado como se describe en Games y col., *Nature* 373, 523-527 (1995) y otros animales no transgénicos o con gen inactivado fueron útiles para analizar la inhibición *in vivo* de la producción de Abeta y sAPPbeta en presencia de compuestos inhibidores. En general, a los ratones PDAPP de 2-12 meses de edad, los ratones con gen inactivado o los animales no transgénicos se les administró el compuesto formulado en vehículos, tales como aceite de maíz, ciclodextrano, tampones de fosfato, PHARMASOLVE® u otros vehículos adecuados. De

una a veinticuatro horas después de la administración del compuesto, los animales se sacrificaron y el cerebro, así como el líquido cefalorraquídeo y el plasma se retiraron para el análisis de fragmentos Abetas, C99 y sAPP. (Véase Dovey, y col., *Journal of Neurochemistry*, 76, 173-181 (2001); y Johnson-Wood, y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 1550-1555 (1997)).

5 Para los estudios farmacológicos in vivo convencionales, a los animales se les dosificaron diversas concentraciones de compuesto y se compararon con un grupo control tratado con vehículo dosificado al mismo tiempo. Para algunos estudios de curso de tiempo, el tejido cerebral, el plasma o el líquido cefalorraquídeo se obtuvieron de animales seleccionados, comenzando a tiempo 0 para establecer un valor basal. Se administró el compuesto o el vehículo apropiado a los otros grupos y se sacrificaron en diversos momentos después de la dosificación. El tejido cerebral, el  
10 plasma o el líquido cefalorraquídeo se obtuvieron de animales seleccionados y se analizaron para determinar la presencia de productos de escisión de APP, incluyendo péptidos Abeta, sAPPbeta y otros fragmentos de APP, por ejemplo, mediante ensayos ELISA sándwich específicos. Al final del periodo de ensayo, los animales se sacrificaron y los tejidos cerebrales, el plasma o el líquido cefalorraquídeo se analizaron para determinar la presencia de péptidos Abeta, C99 y sAPPbeta, según sea apropiado. Los tejidos cerebrales de animales transgénicos para APP  
15 también pueden analizarse para determinar la cantidad de placas de beta-amiloide después del tratamiento con compuesto. "Péptido Abeta 1-x" como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de las especies de Abeta que comenzaron con el resto 1 y que terminaron con un extremo C-terminal más grande que el residuo 28. Esto detecta la mayoría de las especies de Abeta y con frecuencia se denomina "Abeta total".

Los animales (PDAPP u otros ratones transgénicos para APP o no transgénicos) a los que se les administra un  
20 compuesto inhibidor pueden demostrar la reducción de Abeta o sAPPbeta en los tejidos cerebrales, el plasma o el líquido cefalorraquídeo y la disminución de las placas de beta amiloide en el tejido cerebral, en comparación con los controles tratados con vehículo o los controles de tiempo cero. Por ejemplo, 3 horas después de la administración de una dosis oral de 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1 a ratones PDAPP hembra jóvenes, los niveles de péptido Abeta 1-x, C99 y sAPPb se redujeron aproximadamente en un 51 %, un 58 % y un 37 % en el hipocampo del  
25 cerebro y aproximadamente en un 62 %, un 63 % y un 34 % en la corteza cerebral, respectivamente, en comparación con los ratones tratados con vehículo. De forma coherente con los cambios en el parénquima cerebral, los niveles de Abeta 1-x del LCR se redujeron aproximadamente en un 80 % 3 horas después de la administración oral de una dosis de 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1. La reducción del sAPPbeta del LCR en un 22 % 3 horas después de la administración oral de una dosis de 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1 era coherente con  
30 un mecanismo de inhibición de BACE in vivo.

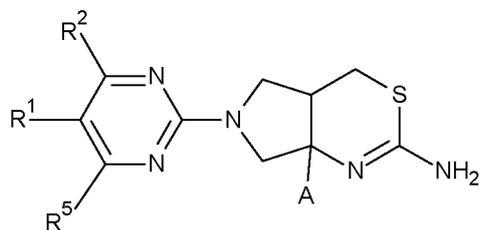
Para el Ejemplo 23, 3 horas después de la administración de una dosis oral de 30 mg/kg del compuesto del Ejemplo 23, los niveles de péptido Abeta 1-x se redujeron aproximadamente en un 45 % en el hipocampo del cerebro y aproximadamente en un 52 % en la corteza cerebral en comparación con los ratones tratados con vehículo.

Para el Ejemplo 31, tres horas después de la administración de una dosis oral de 10 o 30 mg/kg del compuesto del  
35 Ejemplo 31, los niveles de péptido Abeta 1-x se redujeron aproximadamente en un 18 % y en un 51 % en el hipocampo del cerebro y aproximadamente en un 23 % y en un 63 % en la corteza cerebral, respectivamente, en comparación con los ratones tratados con vehículo. Dada la actividad de los Ejemplos 23 y 31 frente a la enzima BACE in vitro, estos efectos de disminución de Abeta eran coherentes con la inhibición de BACE in vivo.

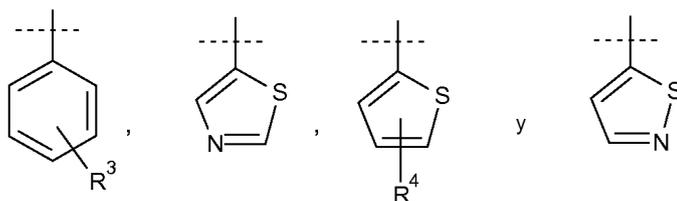
Estos estudios muestran que los compuestos de la presente invención inhiben la BACE y son, por tanto, útiles en la  
40 reducción de los niveles de Abeta. Como tales, los compuestos de la presente invención son inhibidores eficaces de la BACE.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

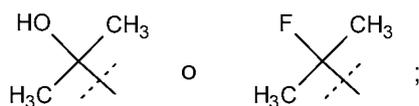


en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en;



5

R<sup>1</sup> es H o F;  
R<sup>2</sup> es H, -CH<sub>2</sub>OH, alquilo C1-C3,

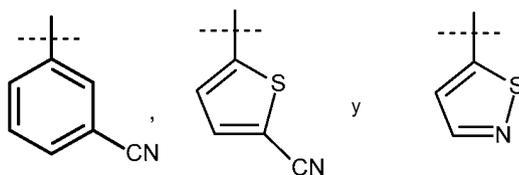


10

R<sup>3</sup> es H, F o CN;  
R<sup>4</sup> es H, F; o CN; y  
R<sup>5</sup> es H, -CH<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>;

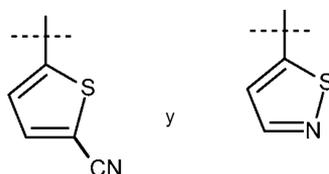
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A se selecciona entre el grupo que consiste en:

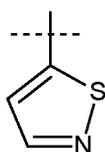


15

3. Un compuesto o sal de acuerdo con ya sea la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que A se selecciona entre el grupo que consiste en:



4. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que A es:

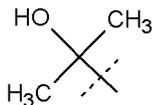


20

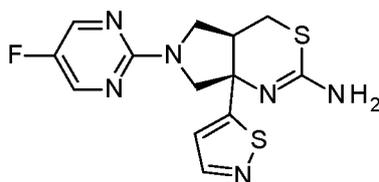
5. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R<sup>1</sup> es F.

6. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R<sup>2</sup> es H.

7. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R<sup>2</sup> es

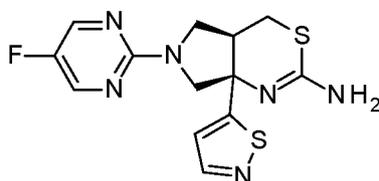


8. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina:

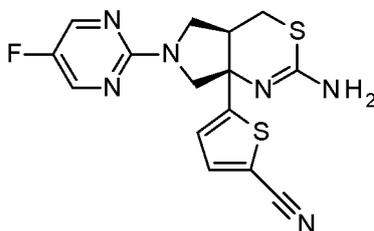


5

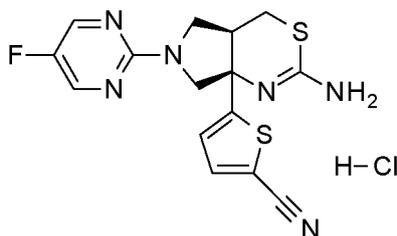
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (4aR,7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a-isotiazol-5-il-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina:



10. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-[(4aR,7aR)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4a,5,6,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a(4H)-il]tiofeno-2-carbonitrilo:



11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5-[(4aR,7aR)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4a,5,6,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a(4H)-il]tiofeno-2-carbonitrilo HCl:



15 12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia.

13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20 14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 que comprende adicionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos.