

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 910 367**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2017** **PCT/US2017/066180**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018** **WO18112084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2017** **E 17822986 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2022** **EP 3555106**

54 Título: **Derivados de tiazina y oxazina bicíclicos como inhibidores de beta-secretasa y métodos de uso**

30 Prioridad:

15.12.2016 US 201662434719 P

10.10.2017 US 201762570429 P

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

12.05.2022

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)

One Amgen Center Drive

Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:

ALLEN, JENNIFER R.;

BOURBEAU, MATTHEW P.;

CHEN, NING;

LIU, QINGYIAN;

PETTUS, LIPING H. y

SIEGMUND, AARON C.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 910 367 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

Derivados de tiazina y oxazina bicíclicos como inhibidores de beta-secretasa y métodos de uso

CAMPO

La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos farmacéuticamente activos y a composiciones farmacéuticas de estos para la modulación de la actividad de la enzima de escisión de la proteína precursora de amiloide en el sitio beta (BACE). En la presente se proporcionan usos de estos compuestos y composiciones farmacéuticas de estos para el tratamiento de trastornos y/o afecciones relacionadas con la formación y depósito de placas de beta amiloide, como resultado de la actividad biológica de BACE. Tales trastornos mediados por BACE incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, déficits cognitivos, deterioros cognitivos y otras afecciones del sistema nervioso central.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Alzheimer (EA) afecta a más de 12 millones de personas mayores en todo el mundo y es importante tener en cuenta que el número de afectados continúa creciendo. La EA es la responsable de la mayoría de las demencias diagnosticadas clínicamente después de los 60 años. La EA se caracteriza generalmente por la pérdida progresiva de memoria, razonamiento, criterio y orientación. A medida que la enfermedad avanza, se ven afectadas las capacidades motoras, sensoriales y vocales hasta que se produce un deterioro global de múltiples funciones cognitivas. La pérdida de la función cognitiva se produce gradualmente. Los pacientes con deterioro cognitivo grave y/o a los que se les ha diagnosticado EA en fase terminal generalmente están postrados en la cama, presentan incontinencia y dependen de una atención asistencial. El paciente con EA acaba falleciendo en aproximadamente de nueve a diez años, en promedio, después del diagnóstico inicial. Debido a los efectos incapacitantes, generalmente humillantes y en última instancia fatales de la EA, existe la necesidad de tratar la EA de forma eficaz tras su diagnóstico.

La EA se caracteriza por dos cambios fisiológicos importantes en el cerebro. El primer cambio, la formación de placas de beta amiloide, confirma la "hipótesis de cascada amiloide" que transmite la creencia de que la EA está provocada por la formación de depósitos característicos de péptido beta amiloide (A β) en el cerebro (denominados comúnmente "placas" o "depósitos de placas" de A β) y en los vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía beta amiloide). Infinidad de pruebas sugieren que el A β y la formación de placas amiloides que lo acompaña es fundamental para la patofisiología de la EA y es probable que intervenga en las primeras fases de este trastorno neurodegenerativo intratable. Yan *et al.*, *Lancet Neurol.* 13(3):319-329 (2014). El segundo cambio en la EA es la formación de ovillos intraneuronales, que consisten en una forma agregada de la proteína tau de unión a microtúbulos. Además de encontrarse en pacientes con EA, los ovillos intraneuronales también se encuentran en otros trastornos que inducen demencia. Joachim *et al.*, *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* 6(1):7-34 (1992).

Varias líneas de pruebas indican que el depósito cerebral progresivo de péptido A β juega un papel central en la patogénesis de la EA y puede preceder a síntomas cognitivos en años o incluso décadas. Selkoe, *Neuron* 6(4):487-498 (1991). Se ha demostrado la liberación de péptido A β por parte de células neuronales desarrolladas en cultivo y la presencia de péptido A β en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tanto de individuos normales como de pacientes con EA. Seubert *et al.*, *Nature* 359:325-327 (1992). Las autopsias de pacientes con EA han revelado grandes números de lesiones que comprenden péptidos A β y tau en áreas del cerebro humano que se consideran importantes para la memoria y la cognición.

En los cerebros de los seres humanos de mayor edad que no tienen EA clínica se han encontrado menores números de estas lesiones en una distribución anatómica más restringida. También se han encontrado placas que contienen amiloide y angiopatía amiloide vascular en los cerebros de individuos con síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D, por sus siglas en inglés) y otros trastornos neurodegenerativos.

Se ha propuesto la hipótesis de que la formación del péptido A β es un precursor o factor causante en el desarrollo de la EA. Más específicamente, se cree que el depósito de péptido A β en áreas del cerebro responsables de la cognición es un factor fundamental en el desarrollo de la EA. Las placas de A β se componen principalmente de péptido A β . El péptido A β se obtiene por la escisión proteolítica de una proteína precursora de amiloide transmembranal grande (APP), y es un péptido compuesto de aproximadamente 39-42 restos aminoácidos. Se cree que el A β 1-42 (de 42 aminoácidos de longitud) es el componente principal de estos depósitos de placas en los cerebros de los pacientes con EA. Citron, *Trends Pharmacol. Sci.* 25(2):92-97 (2004).

Aparecen placas similares en algunas variantes de demencia con cuerpos de Lewy y en miositis por cuerpos de inclusión, una enfermedad muscular. Los péptidos A β también forman agregados que revisten vasos sanguíneos cerebrales en la angiopatía amiloide cerebral. Estas placas están compuestas por agregados de A β fibrilares que presentan una estructura de lámina β característica, un plegamiento de proteína compartido por otros péptidos tales como priones asociados con enfermedades de plegamiento erróneo de proteínas. La investigación en ratas de laboratorio sugiere que la forma dimérica soluble del péptido es un agente causante en el desarrollo de la EA y es la especie sinaptotóxica más pequeña de oligómero de beta amiloide soluble. Shankar *et al.*, *Nat. Med.* 14(8):837-842 (2008).

Varias aspartil-proteasas, entre las que se incluyen la β -secretasa y la γ -secretasa, están implicadas en el procesamiento o escisión del APP, lo que da como resultado la formación de péptido A β . La β -secretasa (BACE, también denominada comúnmente memapsina) es la primera en escindir APP para generar dos fragmentos: (1) un primer fragmento N-terminal (sAPP β) y (2) un segundo fragmento C-99, que posteriormente es escindido por la γ -secretasa para generar el péptido A β . También se ha observado que el APP es escindido por una α -secretasa para producir sAPP α , una forma secretada de APP que no ocasiona formación de placas de A β . Esta ruta alternativa impide la formación de péptido A β . Puede encontrarse una descripción de los fragmentos del procesamiento proteolítico de APP, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. n.ºs 5 441 870, 5 712 130 y 5 942 400.

BACE es una enzima aspartil-proteasa que comprende 501 aminoácidos y es responsable del procesamiento de APP en el sitio de escisión específico de la β -secretasa. BACE está presente en dos formas, BACE 1 y BACE 2, denominadas de este modo dependiendo del sitio de escisión específico de APP. Se describe la β -secretasa en Sinha *et al.*, *Nature* 402:537-540 (1999) y en la Publicación de Patente Internacional n.º WO2000/017369. Se ha propuesto que el péptido A β se acumula como resultado del procesamiento de APP iniciado por BACE. Además, se cree que el procesamiento *in vivo* de APP en el sitio de escisión de la β -secretasa es una etapa limitante de la velocidad en la producción de péptido A β . Sabbagh *et al.*, *Alzheimer's Disease Review* 3:1-19 (1997). Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la enzima BACE es deseable para el tratamiento de la EA.

Ciertos estudios han demostrado que la inhibición de BACE puede estar asociada con el tratamiento de la EA. La enzima BACE es esencial para la generación del péptido A β . Los ratones con supresión génica para BACE no producen péptido A β y están exentos de patologías asociadas a la EA entre las que se incluyen la pérdida neuronal y ciertos déficits de memoria. Cole *et al.*, *Molecular Neurodegeneration* 2:22, páginas 1-25 (2007). Cuando se cruzan con ratones transgénicos que sobreexpresan APP, la progenie de los ratones deficientes en BACE muestra cantidades reducidas de péptido A β en extractos cerebrales en comparación con animales de control. Luo *et al.*, *Nat. Neurosci.* 4(3):231-232 (2001). El hecho de que BACE inicie la formación de péptido A β y la observación de que los niveles de BACE sean elevados en esta enfermedad proporcionan razones directas y convincentes para desarrollar terapias dirigidas a la inhibición de BACE, para reducir de esta manera la formación de péptido A β y sus toxicidades asociadas. Con este fin, la inhibición de la actividad β -secretasa y una reducción correspondiente del péptido A β en el cerebro deberían proporcionar un método terapéutico para el tratamiento de la EA y otros trastornos relacionados con placas o con el péptido A β .

Por consiguiente, la estrategia de regular o reducir la formación y depósito de péptido A β como posible tratamiento de la EA ha recibido una enorme atención, apoyo y compromiso tanto por parte de los investigadores como por parte de los inversores. Un inhibidor de la γ -secretasa de bajo peso molecular, LY450139 ("Semagacestat"), un agente reductor del péptido A β , ha avanzado hasta ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la EA. Se evaluaron la farmacocinética de semagacestat en plasma, así como los niveles de péptido A β en plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR) como respuestas farmacodinámicas a la administración de semagacestat en sujetos humanos sanos con dosis individuales y múltiples, y también se evaluaron los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en pacientes con EA de leve a moderada en dos (2) ensayos clínicos (Henley *et al.*, *Expert Opin. Pharmacother.* 10(10):1657-1664 (2009); Siemers *et al.*, *Clin. Neuropharmacol.* 30(6): 317-325 (2007); y Siemers *et al.*, *Neurology* 66(4):602-604 (2006)). Se han emprendido otras estrategias con la intención de tratar la EA y trastornos relacionados con placas. Remítase, por ejemplo, a Yan *et al.*, *Lancet Neurology* 13(3):319-329 (2014).

Además, cada una de las siguientes publicaciones de solicitudes de patente ilustrativas describe inhibidores de BACE, útiles para tratar la EA y otros trastornos mediados por la β -secretasa: WO2014/098831, WO2014/099794, WO2014/099788, WO2014/097038, WO2014/093190, WO2014/066132, WO2014/065434, WO2014/062553, WO2014/062549, WO2014/045162, WO2014/013076, WO2013/182638, WO2013/164730, WO2013/030713, WO2013/028670, WO2013/004676, WO2012/162334, WO2012/162330, WO2012/147762, WO2012/139425, WO2012/138734, US2012/0245157, US2012/0245154, US2012/0238557, WO2011/029803, WO2011/005738, US2011/0152253, WO2010/013794, WO2010/013302, US2010/0160290, US2010/0075957, WO2009/151098, WO2009/134617, US2009/0209755, US2009/0082560, EP2703401 (equivalente de WO2012/146762) y EP1942105.

El documento de patente US 2010/093999 A1 divulga derivados de aminodihidrotiazina que se dice que tienen un efecto inhibidor de la producción de A β o un efecto inhibidor de BACE1.

El documento de patente WO 2011/009898 A1 divulga derivados de aminodihidro-oxazina condensados que se dice que tienen un efecto inhibidor de la producción de A β o un efecto inhibidor de BACE1.

El documento de patente WO 2012/098213 A1 divulga derivados de aminodihidrotiazina condensados que se dice que tienen un efecto inhibidor de la producción de A β o un efecto inhibidor de BACE1.

La aspártico proteasa lisosómica Cathepsina D (CatD) se expresa de manera ubicua en organismos eucariotas. La actividad CatD es esencial para realizar la proteólisis extensiva o parcial dependiente de ácido de sustratos proteicos dentro de compartimentos endosómicos y lisosómicos que han entrado en estos sitios a través de endocitosis, fagocitosis o autofagocitosis. La CatD también puede actuar a pH fisiológico sobre sustratos de pequeño tamaño en el citosol y en el medio extracelular. Los modelos de supresión génica para CatD de mosca de la fruta y de ratón han destacado los múltiples papeles patofisiológicos de la CatD en la homeostasis de tejidos y en el desarrollo de órganos.

La inhibición de la proteína CatD se ha implicado en efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, se cree que la inhibición de la CatD está asociada al desarrollo adverso de la retina y la atrofia de la retina. Particularmente, en ratones se observó que la CatD es esencial para el mantenimiento metabólico de células fotorreceptoras de la retina y que su deficiencia induce la apoptosis de las células, mientras que la pérdida de neuronas de la capa nuclear interna (CNI) está mediada por la liberación de óxido nítrico desde células microgliales. Sin embargo, en los mismos ratones, también se observó que no se detectaba ningún cambio atrófico en la retina de ratones deficientes en Catepsina B o L. Koike *et al.*, *Mol. Cell Neurosci.* 22(2):146-161 (2003). Además, los modelos animales de deficiencia de CatD se caracterizan por un fenotipo neurodegenerativo progresivo y continuo similar al observado en lipofuscinosis neuronal ceroida (LNC), un grupo de enfermedades pediátricas neurodegenerativas conocidas colectivamente como enfermedad de Batten. Se ha demostrado que la delección dirigida de la molécula proapoptótica Bax previene la aparición de marcadores apoptóticos, pero no la muerte de células neuronales y la neurodegeneración inducida por deficiencia en CatD, lo que sugiere que ciertas alteraciones en la ruta de degradación de macroautofagia-lisosomal pueden mediar la muerte de células neuronales en NCL/enfermedad de Batten en ausencia de apoptosis. Shacka *et al.*, *Autophagy* 3(5):474-476 (2007). Finalmente, un efecto adverso de la inhibición de CatD es evidente a partir de los datos presentados en Folio *et al.*, *PLoS One* 6(7):e21908 (2011). Los autores del artículo PLoS One observaron que la atenuación de CatD afecta al epitelio del pigmento de la retina, perjudica la ontogénesis de la vejiga natatoria y causa muerte prematura en el pez cebra. Las alteraciones fenotípicas principales producidas por la atenuación de CatD en el pez cebra fueron: 1. desarrollo anómalo del ojo y del epitelio del pigmento de la retina; 2. ausencia de la vejiga natatoria; 3. hiperpigmentación de la piel; 4. crecimiento reducido y muerte prematura. Los experimentos de rescate confirmaron la implicación de CatD en los procesos del desarrollo que llevan a estas alteraciones fenotípicas.

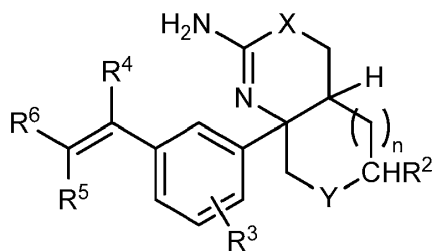
Además, estos descubrimientos de toxicidad, según la bibliografía, pueden haber intervenido en la terminación de un ensayo clínico sobre la EA humana mediada por BACE. Eli Lilly suspendió un ensayo clínico de fase I de LY 2811376 después de que estudios de toxicología en rata mostraran que una mayor dosis de compuesto administrada durante tres meses dañaba el epitelio del pigmento del ojo de la rata. La capa retiniana tenía inclusiones y lesiones extensas. Se suspendió el ensayo de dosificación de fase I y las personas incluidas para evaluaciones oculares no mostraron ninguna anomalía. (Noticias del Alzheimer's Research Forum, 31-3-2011 sobre la presentación de Martin Citron en la conferencia AD/PD 3-2011 en Barcelona, España).

Por lo tanto, es deseable proporcionar compuestos que modulen la actividad de BACE y sean selectivos para esta, y que al mismo tiempo no sufran los efectos secundarios indeseables posiblemente debidos a la intervención o la reducción y/o inhibición directa o indirecta de la expresión y/o función de otras proteínas o rutas biológicas.

COMPENDIO

Los compuestos descritos en la presente son útiles para la modulación de la actividad de la β -secretasa y como tratamiento de la EA. En particular, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para la regulación o reducción de la formación de péptido A β y, por consiguiente, la regulación y/o reducción de la formación de placas de A β tanto en el cerebro como en el SNC. Con este fin, los compuestos son útiles para el tratamiento de la EA y otros trastornos mediados y/o relacionados con placas y/o la β -secretasa. Por ejemplo, los compuestos son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento, agudo y/o crónico, de la EA y otras enfermedades o afecciones que implican el depósito o acumulación del péptido A β , y la formación de placas, en el cerebro.

En primer lugar, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula I



I

o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

X es S u O;

Y es O o NR¹;

R¹ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros.

donde el alquilo C₁₋₆ de -C(O)alquilo C₁₋₆ y -C(O)Oalquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes fluoro, y

donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R² es H o alquilo C₁₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes fluoro;

R³ es halógeno;

5 R⁴ es H o F;

uno de R⁵ y R⁶ es F o H y el otro de R⁵ y R⁶ es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, heteroarilo que está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, 2-propinilo, 2-butililo, 3-butil-2-ilo o (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi,

10 donde el alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o metoxi; y

n es 0 o 1.

En segundo lugar, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En tercer lugar, en la presente se proporcionan compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de estos para su uso como medicamento.

En cuarto lugar, en la presente se proporcionan compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de estos para su uso en la reducción de los niveles de péptido beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto.

20 En quinto lugar, en la presente se proporcionan compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de estos para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo o una combinación de estos en un sujeto. Además, en la presente se proporcionan compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de estos para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico seleccionado entre deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear, demencia asociada con degeneración basal cortical, tipo difuso de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer,

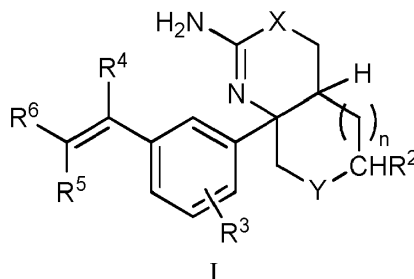
25 o una combinación de estos en un sujeto.

En sexto lugar, en la presente se proporcionan compuestos de Fórmula I o composiciones farmacéuticas de estos para su uso en la reducción de la formación de placas en el cerebro de un sujeto.

30 A continuación, se hará referencia en detalle a realizaciones de la presente divulgación. Aunque se describirán ciertas realizaciones de la presente divulgación, se sobreentenderá que no se pretende limitar las realizaciones de la presente divulgación a las realizaciones descritas. Por el contrario, se pretende que la referencia a realizaciones de la presente divulgación cubra alternativas o modificaciones de las mismas, en tanto que estén incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se proporciona como Realización 1 un compuesto de Fórmula I



35 o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

X es S u O;

Y es O o NR¹;

R¹ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros.

40 donde el alquilo C₁₋₆ de -C(O)alquilo C₁₋₆ y -C(O)Oalquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes fluoro, y

donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R² es H o alquilo C₁₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes fluoro;

R³ es halógeno;

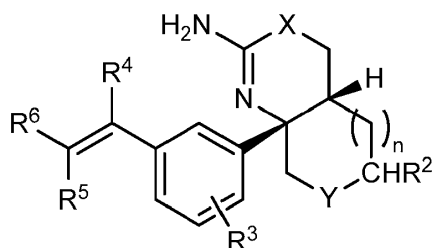
5 R⁴ es H o F;

uno de R⁵ y R⁶ es F o H y el otro de R⁵ y R⁶ es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, heteroarilo que está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, 2-propinilo, 2-butililo, 3-butil-2-ilo o (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi,

10 donde el alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o metoxi; y

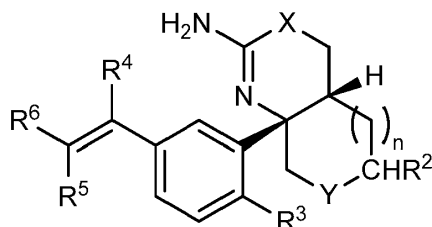
n es 0 o 1.

En la presente se proporciona como Realización 2 el compuesto de acuerdo con la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II



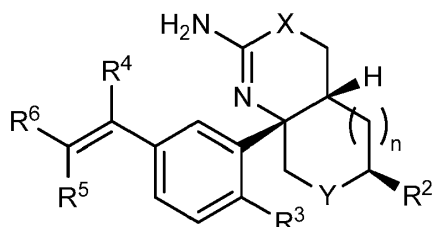
II.

En la presente se proporciona como Realización 3 el compuesto de acuerdo con la Realización 1 o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula III



III.

20 En la presente se proporciona como Realización 4 el compuesto de acuerdo con la Realización 1 o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula III'



III'.

25 En la presente se proporciona, como Realización 5, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 4, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde n es 0.

En la presente se proporciona, como Realización 6, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 4, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde n es 1.

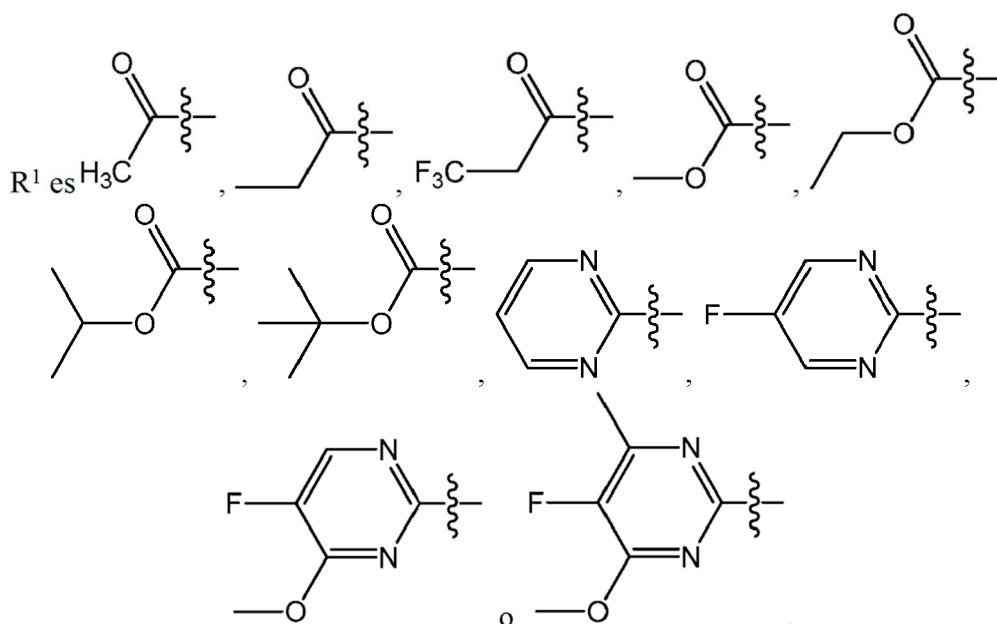
En la presente se proporciona, como Realización 7, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 6, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde X es O.

En la presente se proporciona, como Realización 8, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 6, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde X es S.

- 5 En la presente se proporciona, como Realización 9, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde Y es O.

En la presente se proporciona, como Realización 10, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde Y es NR¹.

- 10 En la presente se proporciona, como Realización 11, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 8 y 10, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde



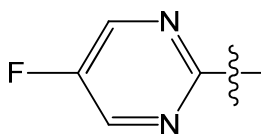
- 15 En la presente se proporciona, como Realización 12, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 8 y 10, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R¹ es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

- En la presente se proporciona, como Realización 13, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, 10 y 12, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R¹ es pirimidinilo, sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

- En la presente se proporciona, como Realización 14, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 8 y 10 a 13, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R¹ es

- En la presente se proporciona, como Realización 15, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

- 30 R² es H, metilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

En la presente se proporciona, como Realización 16, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 9, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R² es trifluorometilo.

En la presente se proporciona, como Realización 17, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde R³ es F.

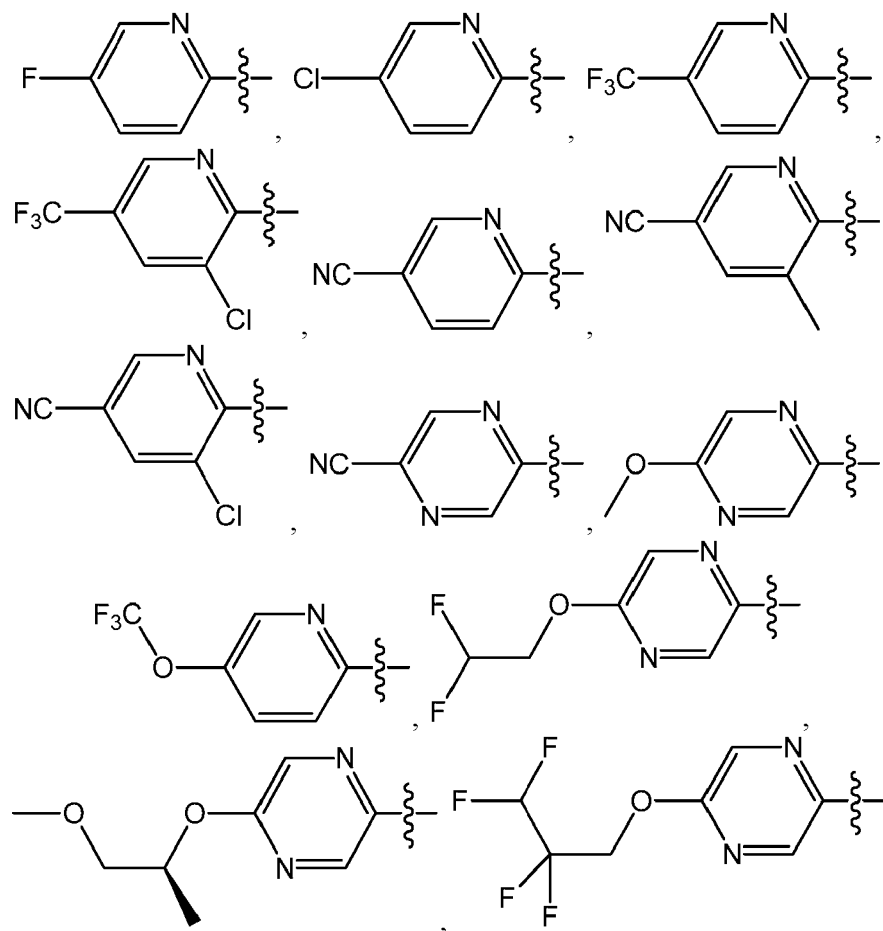
En la presente se proporciona, como Realización 18, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde R⁵ y R⁶ es F o H y el otro de R⁵ y R⁶ es piridilo o pirazinilo, piridilo o pirazinilo que está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, 2-propinilo, 2-butililo, 3-butilo-2-ililo o (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi.

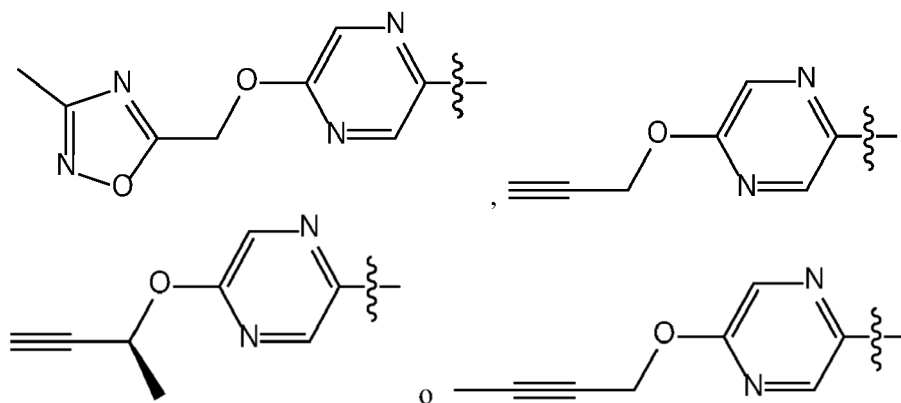
donde el alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o metoxi.

En la presente se proporciona, como Realización 19, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 17, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde R⁵ y R⁶ es F o H y el otro de R⁵ y R⁶ es piridilo o pirazinilo, piridilo o pirazinilo que está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-buten-2-ilo, o (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi.

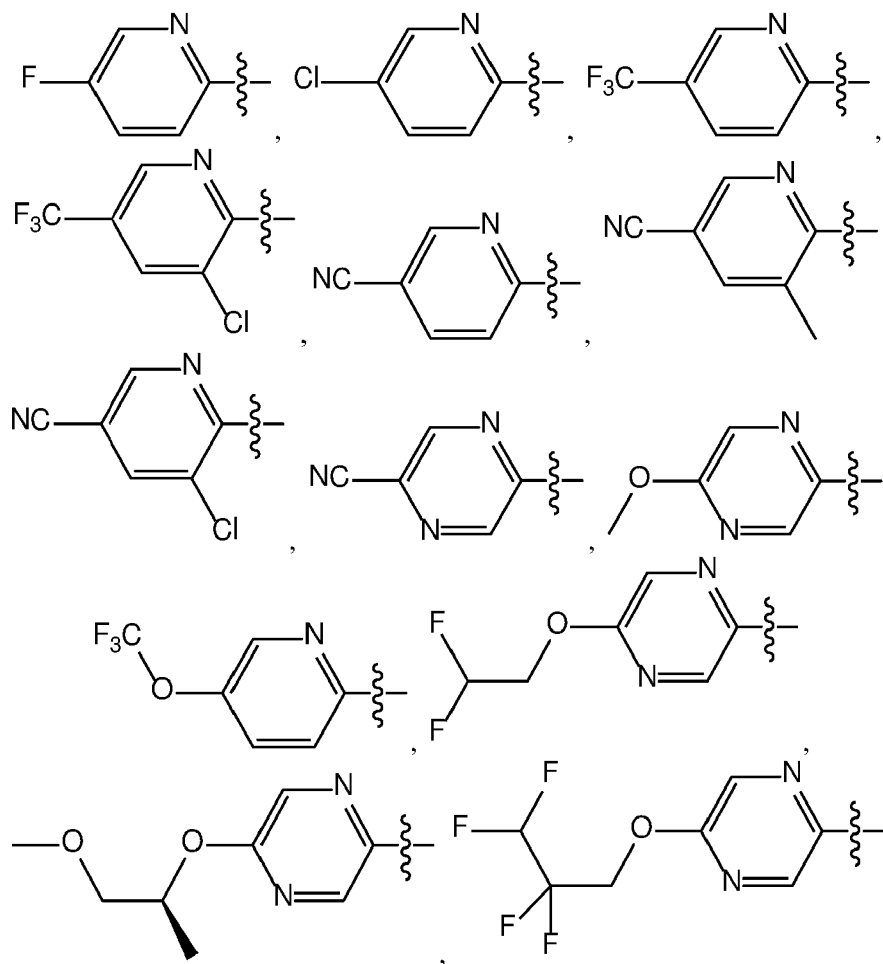
20 donde el alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o metoxi.

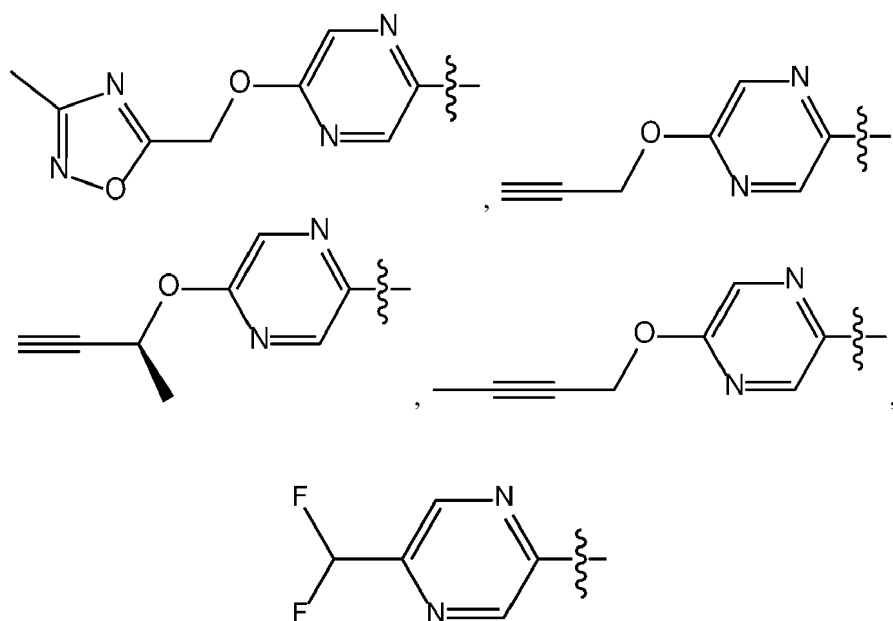
En la presente se proporciona, como Realización 20, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 18, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde uno de R⁶ y R⁷ es





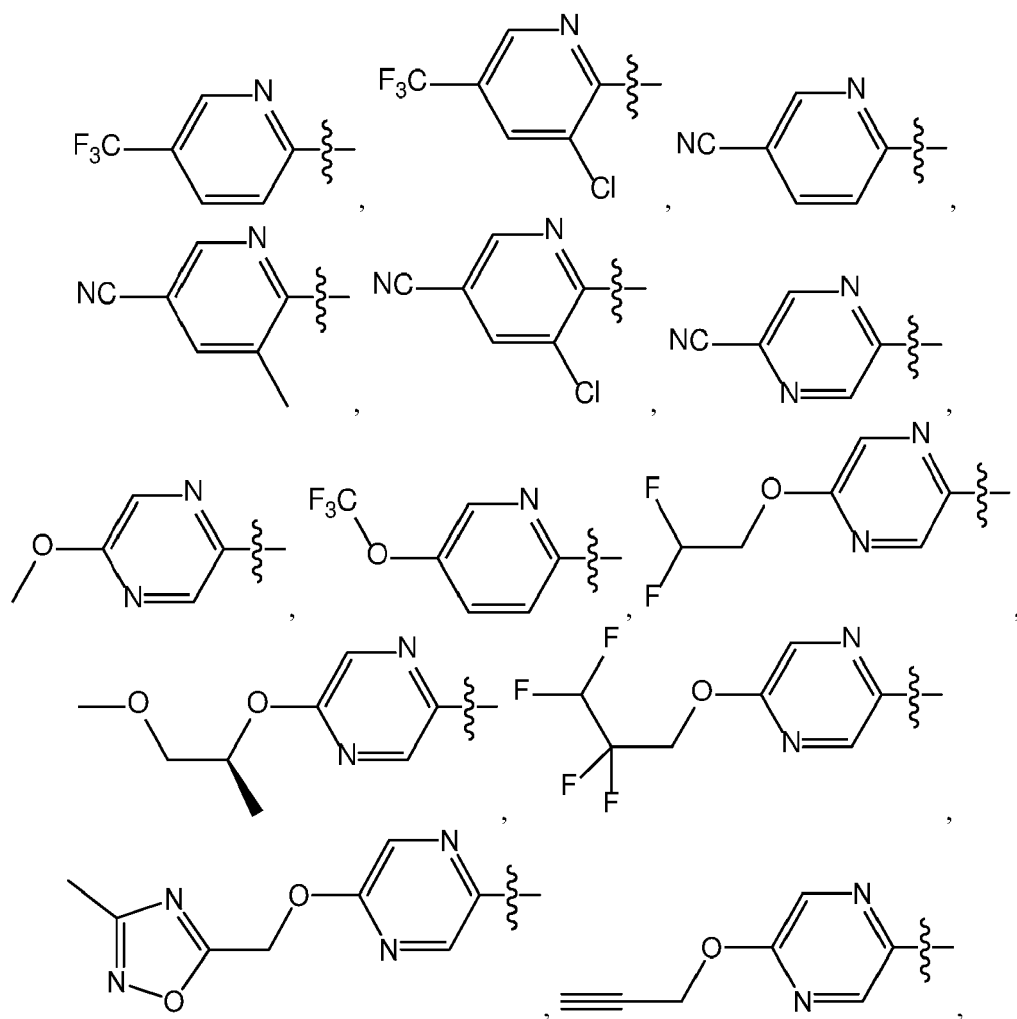
En la presente se proporciona, como una Realización 20 alternativa, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 18, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde uno de R^6 y R^5 es

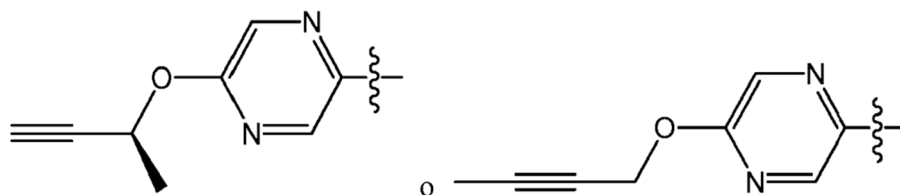




0

- 5 En la presente se proporciona, como Realización 21, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde uno de R⁶ y R⁵ es





En la presente se proporciona, como Realización 22, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 21, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R⁴ es H; y

5 R⁵ es H.

En la presente se proporciona, como Realización 23, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 21, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R⁴ es H; y

R⁶ es H.

10 En la presente se proporciona, como Realización 24, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 21, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R⁴ es F; y

R⁵ es H.

15 En la presente se proporciona, como Realización 25, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 21, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R⁴ es F; y

R⁶ es H.

En la presente se proporciona, como Realización 26, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 21, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

20 R⁴ es H; y

R⁵ es F.

En la presente se proporciona, como Realización 27, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 21, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R⁴ es H; y

25 R⁶ es F.

En la presente se proporciona como Realización 28 el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, que se selecciona entre

(4a*S*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

30 (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

35 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,7a*R*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

(4a*R*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

(4a*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aR*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aS*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 5 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 10 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 5-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 15 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(((*S*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 20 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-((*S*)-but-3-in-2-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 25 1-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)etanona;
- 1-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 30 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de metilo;
- 1-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-propan-1-ona;
- 35 (4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-dropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de etilo;
- (4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de isopropilo;
- 40 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 45 5-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;

- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 5 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 10 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 15 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 20 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-metilnicotinonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-cloronicotinonitrilo;
- 25 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo; o
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.
- 30 En la presente se proporciona, como una Realización 28 alternativa, el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, seleccionado entre
- (4a*S*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 35 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,7a*R*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 40 (4a*R*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*R*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 45 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- 10 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-((*S*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 15 (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-((*S*)-but-3-in-2-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo;
- 20 (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)etanona;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 25 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de metilo;
- 30 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-propan-1-ona;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de etilo;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de isopropilo;
- 35 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 40 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 45 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 5 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 10 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(pirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 15 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-metilnicotinonitrilo;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 20 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-cloronicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 25 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5-dihidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*(7*H*)-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo; o
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-5-(difluorometil)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.
- 30 En la presente se proporciona, como otra Realización 28 alternativa más, el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, seleccionado entre
- (4*aS*,5*R*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-metil-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina; o
- 35 (4*aR*,5*S*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-metil-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.
- En la presente se proporciona como Realización 29 el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, que se selecciona entre
- 40 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aR*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aR*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 45 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aS*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- 10 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-((*S*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 15 (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-((*S*)-but-3-in-2-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo;
- 20 (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)etanona;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- 25 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de metilo;
- 30 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-propan-1-ona;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de etilo;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de isopropilo;
- 35 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 40 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 45 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 5 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 10 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(pirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 15 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-metilnicotinonitrilo;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 20 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-cloronicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo; o
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.
- 25 En la presente se proporciona, como una Realización 29 alternativa, el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, seleccionado entre
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 30 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aR*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aR*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aS*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 35 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 40 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 5-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 45 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(((*S*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-((*S*)-but-3-in-2-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5 (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 10 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)etanona;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 15 (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de metilo;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-propan-1-ona;
- 20 (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de etilo;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de isopropilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 25 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 30 5-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 35 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 40 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 45 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

(4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-metilnicotinonitrilo;

5 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-cloronicotinonitrilo;

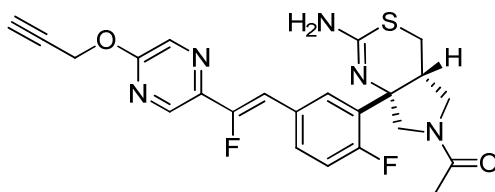
10 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

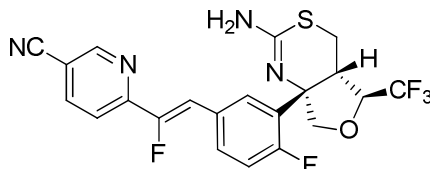
6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(difluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo; o

15 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(difluorometil)-4a,5-dihidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a(7*H*)-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.

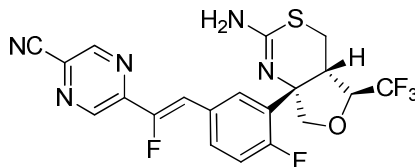
En la presente se proporciona, como Realización 30, el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto es



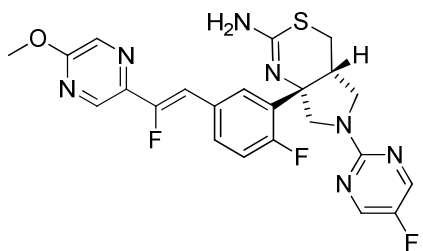
20 En la presente se proporciona, como Realización 31, el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto es



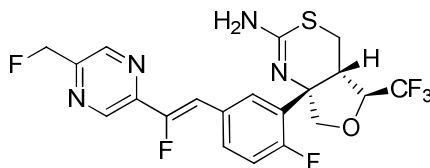
En la presente se proporciona, como Realización 32, el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto es



25 En la presente se proporciona, como Realización 33, el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto es



En la presente se proporciona, como Realización 34, el compuesto de la Realización 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto es



5 En la presente se proporciona como Realización 35 una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 34 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la presente se proporciona, como Realización 36, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 34, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 35 para su uso como un medicamento.

10 En la presente se proporciona, como Realización 37, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 34, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 35 para su uso en la reducción de los niveles de péptido beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto.

15 En la presente se proporciona, como Realización 38, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 34, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 35 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo o una combinación de estos en un sujeto.

20 En la presente se proporciona, como Realización 39, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 34, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 35 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico seleccionado entre deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear, demencia asociada con degeneración basal cortical, tipo de enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy difusos o una combinación de estos en un sujeto.

25 En la presente se proporciona, como Realización 40, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 34, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Realización 35 para su uso en la reducción de la formación de placa en el cerebro de un sujeto.

30 Si se proporcionan una o más realizaciones alternativas a una realización determinada, se considera que una referencia a la realización determinada es también una referencia a cualquier realización alternativa proporcionada. Por ejemplo, se pretende que la referencia en la Realización 35 a, entre otras, la Realización 29 incluya también una referencia a la Realización 29 alternativa proporcionada anteriormente en la presente.

El contenido anterior simplemente resume ciertos aspectos de esta divulgación y de ningún modo se pretende que sea, ni debería considerarse, limitante de la divulgación en modo alguno.

DEFINICIONES

35 Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar la comprensión del alcance de esta divulgación.

A menos que se indique lo contrario, se debe sobreentender que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y demás utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación estándar que se encuentre en sus respectivas mediciones de ensayo.

40 Como se utiliza en la presente, si cualquier variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Si la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

45 ESTEREOISÓMEROS

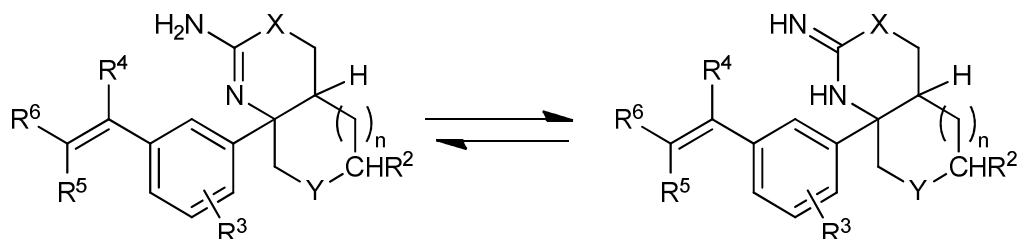
Los compuestos de la presente divulgación pueden contener, por ejemplo, dobles enlaces, uno o más átomos de carbono asimétricos, y enlaces con una rotación impedida y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos (E/Z)), enantiómeros, diastereómeros o

atropoisómeros. Por consiguiente, se debe sobreentender que el alcance de la presente divulgación incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, que incluyen la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura, diastereoméricamente pura y atropoisoméricamente pura) y mezclas estereoisoméricas (por ejemplo, mezclas de isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y atropoisómeros) de cualesquiera estructuras químicas descritas en la presente (en su totalidad o en parte). Esta divulgación también incluye las composiciones farmacéuticas que comprenden formas estereoisoméricamente puras y el uso de formas estereoisoméricamente puras de cualquier compuesto divulgado en la presente. Además, esta divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden mezclas de estereoisómeros de cualquiera de los compuestos divulgados en la presente y el uso de dichas composiciones farmacéuticas o mezclas de estereoisómeros. Estos estereoisómeros o sus mezclas pueden sintetizarse de acuerdo con métodos muy conocidos en la técnica y métodos divulgados en la presente. Las mezclas de estereoisómeros pueden resolverse utilizando técnicas convencionales, tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Remítase, por ejemplo, a Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, página 268 (Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

El término "estereoisómero" o compuesto "estereoisoméricamente puro", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un estereoisómero (por ejemplo, isómero geométrico, enantiómero, diastereómero y atropoisómero) de un compuesto que está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente exento del enantiómero imagen especular del compuesto y un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exento de otros enantiómeros o diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente un 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente un 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Si la estereoquímica de una estructura o parte de una estructura no se indica, por ejemplo, con una línea gruesa o discontinua, se debe interpretar que la estructura o parte de la estructura incluye todos sus estereoisómeros. Un enlace representado con una línea ondulada indica que se incluyen los dos estereoisómeros. Esto no debe confundirse con una línea ondulada trazada perpendicular a un enlace que indica el punto de unión de un grupo con el resto de la molécula.

TAUTÓMEROS

Como saben los expertos en la técnica, ciertos compuestos divulgados en la presente pueden existir en una o más formas tautoméricas. Como solo puede utilizarse una estructura química para representar una forma tautomérica, se entenderá que, por conveniencia, las referencias a un compuesto de una fórmula estructural determinada incluyen otros tautómeros de dicha fórmula estructural. Por ejemplo, el siguiente contenido es ilustrativo de los tautómeros de los compuestos de Fórmula I:



Por consiguiente, se debe entender que el alcance de la presente divulgación incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en la presente.

COMPUESTOS MARCADOS CON ISÓTOPOS

Además, el alcance de la presente divulgación incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados con isótopos de los compuestos divulgados en la presente tales como los compuestos de Fórmula I, donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos divulgados en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S . Algunos compuestos marcados con isótopos de Fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y

sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos tales como deuterio (^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede ser ventajosa en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en ensayos de topografía de emisión de positrones (PET), por ejemplo, para evaluar la ocupación de dianas. Los compuestos marcados con isótopos de los compuestos divulgados en la presente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Esquemas Sintéticos Generales y Ejemplos adjuntos utilizando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

10 SOLVATOS

Como se ha analizado anteriormente, los compuestos divulgados en la presente y los estereoisómeros, tautómeros y formas marcadas con isótopos de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores pueden existir en formas solvatadas o no solvatadas.

15 El término "solvato", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable. Si el disolvente es agua, el solvato se denomina "hidrato".

20 Por consiguiente, debe entenderse que el alcance de la presente divulgación incluye todos los disolventes de los compuestos divulgados en la presente y los estereoisómeros, tautómeros y formas marcadas con isótopos de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

FORMAS AMORFAS Y CRISTALINAS

25 En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente y los estereoisómeros, tautómeros, formas marcadas con isótopos de estos o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o solvatos de cualquiera de los anteriores pueden existir en diferentes formas, tales como formas amorfas y formas cristalinas (polimorfos). Por consiguiente, debe entenderse que el alcance de la presente divulgación incluye todas estas formas.

DEFINICIONES DIVERSAS

Esta sección definirá términos adicionales utilizados para describir el alcance de los compuestos, composiciones y usos divulgados en la presente.

30 La expresión "alquilo C_{1-6} ", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo C_{1-6} incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y *n*-hexilo.

La expresión "alcoxi C_{1-6} ", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical -OR donde R representa un grupo alquilo C_{1-6} tal como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxi C_{1-6} incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

35 El término "halógeno", tal como se utiliza en la presente, se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

40 La expresión "heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo de heteroarilo que tiene 6 átomos anulares en el que al menos uno de los átomos anulares es un nitrógeno, seleccionándose los átomos anulares restantes independientemente del grupo compuesto por carbono y nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos que contienen nitrógeno de 6 miembros incluyen, sin carácter limitante, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a que es reconocida generalmente para su uso en sujetos, particularmente en seres humanos.

45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, dicitohexilamina y similares. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de dichas sales en Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*

66(1):1-19 (1977). Remítase también a Stahl *et al.*, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2.^a Edición Revisada (2011).

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un amplio intervalo de ingredientes que pueden combinarse con un compuesto o sal divulgada en la presente para preparar una formulación o composición farmacéutica. Típicamente, los excipientes incluyen, sin carácter limitante, diluyentes, colorantes, vehículos, antiadherentes, fluidificantes, disgregantes, agentes aromatizantes, recubrimientos, aglutinantes, edulcorantes, lubricantes, absorbentes, conservantes y similares.

El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, se refiere a seres humanos y mamíferos, incluidos, sin carácter limitante, primates, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En una realización, el sujeto es un ser humano.

El término "tratar", tal como se utiliza en la presente, se refiere no solo a tratar a un sujeto para aliviar al sujeto de uno o más signos y síntomas de una enfermedad o afección o eliminar uno o más de dichos signos y síntomas, sino también a tratar profilácticamente a un sujeto asintomático para prevenir el comienzo de la enfermedad o afección o prevenir, ralentizar o revertir el progreso de la enfermedad o afección.

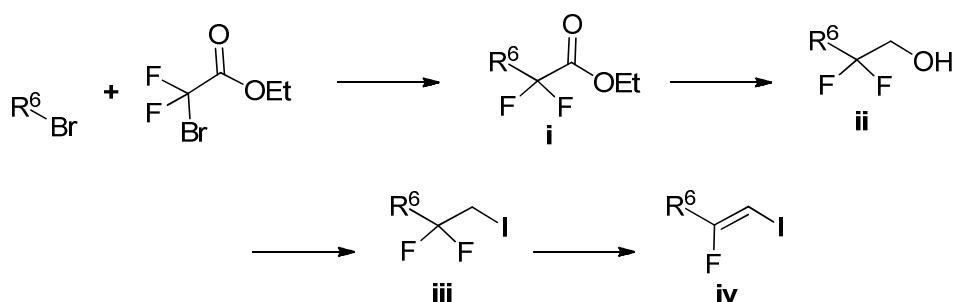
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la cantidad de un compuesto divulgado en la presente que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema o un sujeto, que busca un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. El término también incluye la cantidad de compuesto divulgado en la presente que evitará o reducirá el riesgo de que ocurra el evento biológico o médico que un investigador, veterinario, médico u otro facultativo busca prevenir en un tejido, un sistema o un sujeto.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos proporcionados en la presente pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en esta y en las siguientes secciones. Los métodos sintéticos descritos en la presente son meramente ejemplares, y los compuestos divulgados en la presente también pueden sintetizarse por rutas alternativas utilizando estrategias sintéticas alternativas, como apreciarán los expertos en la técnica. Cabe destacar que los procedimientos sintéticos generales y los ejemplos específicos de la presente se proporcionan únicamente como ilustración y no deben considerarse de ninguna manera como limitación del alcance de la presente divulgación.

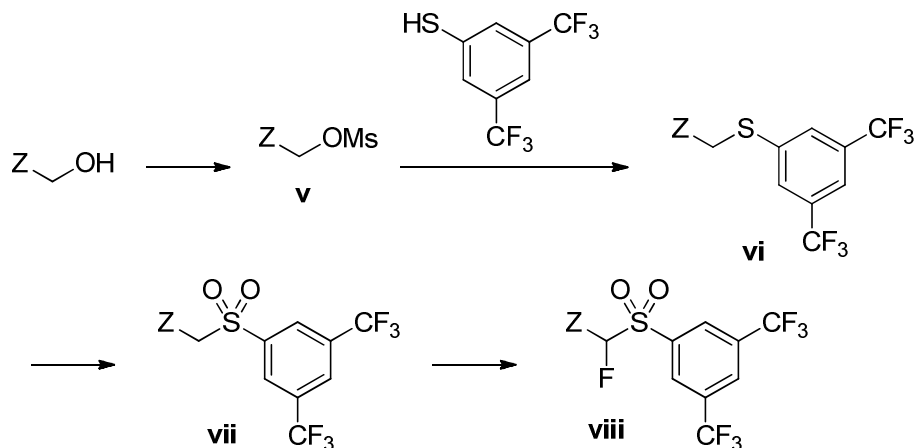
En general, los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes esquemas. Cualesquiera variables utilizadas en los siguientes esquemas son las variables que se han definido para la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario. Todos los materiales de partida están comercializados, por ejemplo, por Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, EE. UU., o son conocidos en la técnica y pueden sintetizarse empleando procedimientos conocidos utilizando técnicas convencionales. El material de partida también puede sintetizarse por los procedimientos divulgados en la presente.

Esquema 1



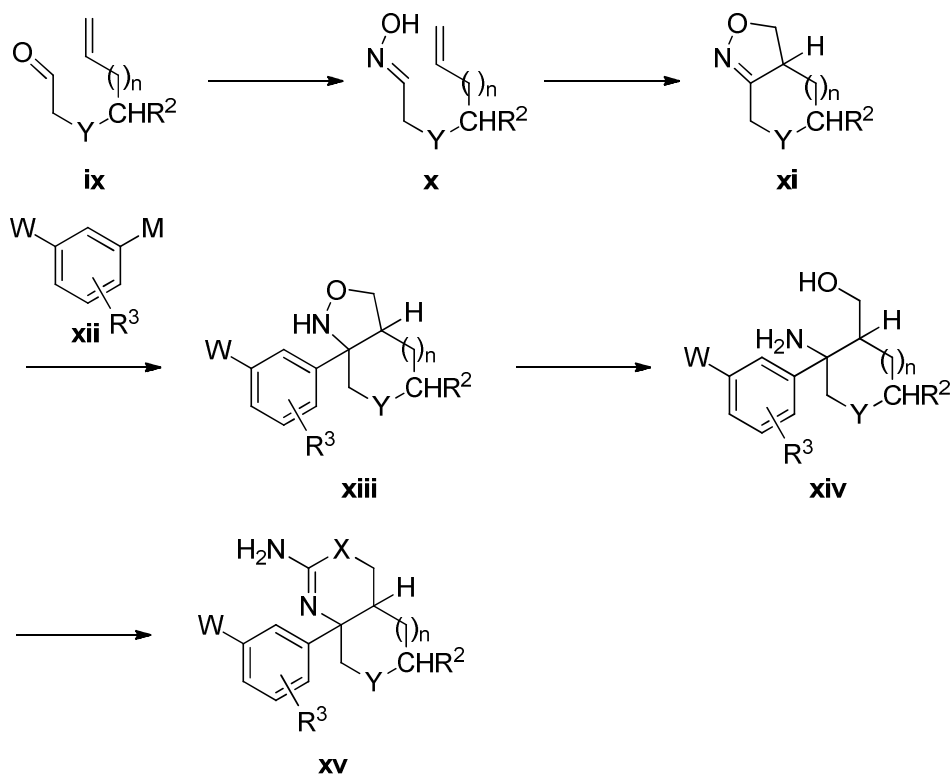
El alqueno **iv** se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 1. El material de partida R^7-Br se hace reaccionar con 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo para obtener el éster **i**. Después, el éster **i** se reduce, por ejemplo, con borohidruro sódico, para obtener el alcohol **ii**. Después, el grupo OH del alcohol **ii** se transforma en un grupo yodo, lo que proporciona el compuesto **iii** por transformación del grupo OH en un grupo saliente seguido de una sustitución nucleófila, por ejemplo, haciendo reaccionar el alcohol **ii** con anhídrido tríflico en presencia de una base, tal como piridina, seguido de reacción con I^- , proveniente de, por ejemplo, yoduro sódico. Después, se obtiene el alqueno **iv** haciendo reaccionar el compuesto **iii** con una base, tal como *tert*-butóxido potásico.

Esquema 2



La sulfona **viii**, donde Z es R^5 o R^6 , se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 2. En primer lugar, el grupo OH de ZCH_2OH se transforma en un grupo saliente, por ejemplo, haciendo reaccionar ZCH_2OH con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como trimetilamina, para obtener el compuesto **v**. A continuación, el compuesto **v** se hace reaccionar con 3,5-bis(trifluorometil)bencenotiol en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, para obtener el compuesto **vi**. Como alternativa, ZCH_2X , donde x es Cl, Br o I, se puede hacer reaccionar directamente con 3,5-bis(trifluorometil)bencenotiol en presencia de una base, tal como carbonato potásico, para proporcionar el compuesto **vi**. La sulfona **vii** se obtiene haciendo reaccionar el compuesto **vi** en condiciones de oxidación utilizando, por ejemplo, peróxido de hidrógeno. La sulfona **viii** se obtuvo haciendo reaccionar la sulfona **vii** con un agente de fluoración electrófilo, tal como *N*-fluorodibencenosulfonimida, en presencia de una base tal como diisopropilamiduro de litio.

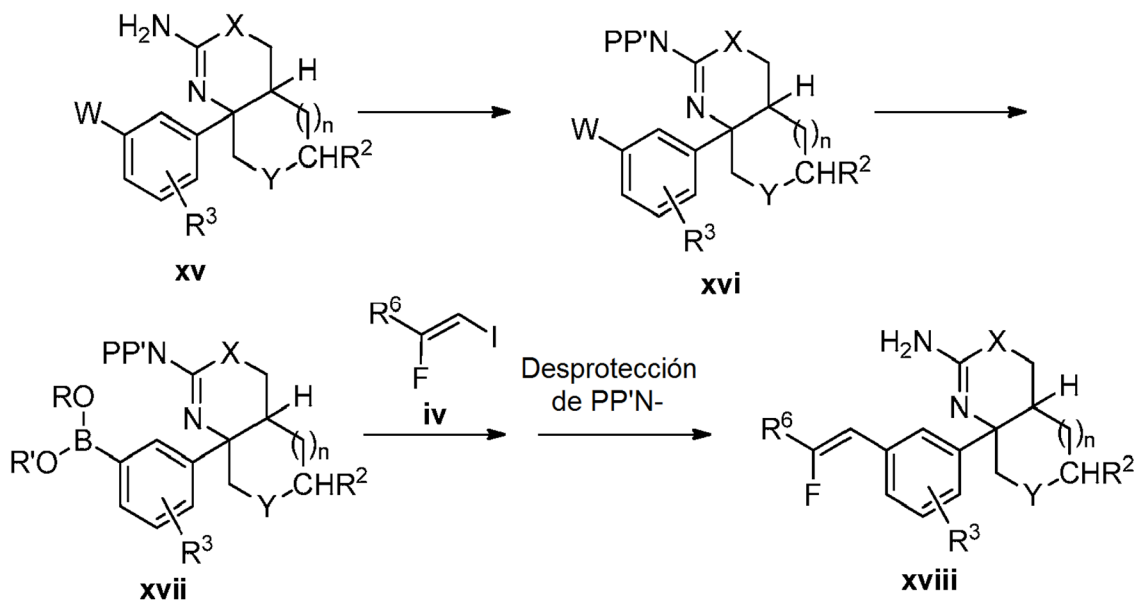
Esquema 3



El compuesto **xv**, donde W es Cl, Br o I se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 3. El aldehído **ix** se hace reaccionar con hidroxilamina en forma de, por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de una base tal como acetato sódico trihidratada, para proporcionar la aldoxima **x**. El compuesto bicyclico **xi** se forma haciendo reaccionar la aldoxima **x** con, por ejemplo, una solución acuosa de hipoclorito sódico. A continuación, el compuesto **xiii** se obtiene haciendo reaccionar el compuesto bicyclico **xi** con el reactivo organometálico **xii**, donde M es, por

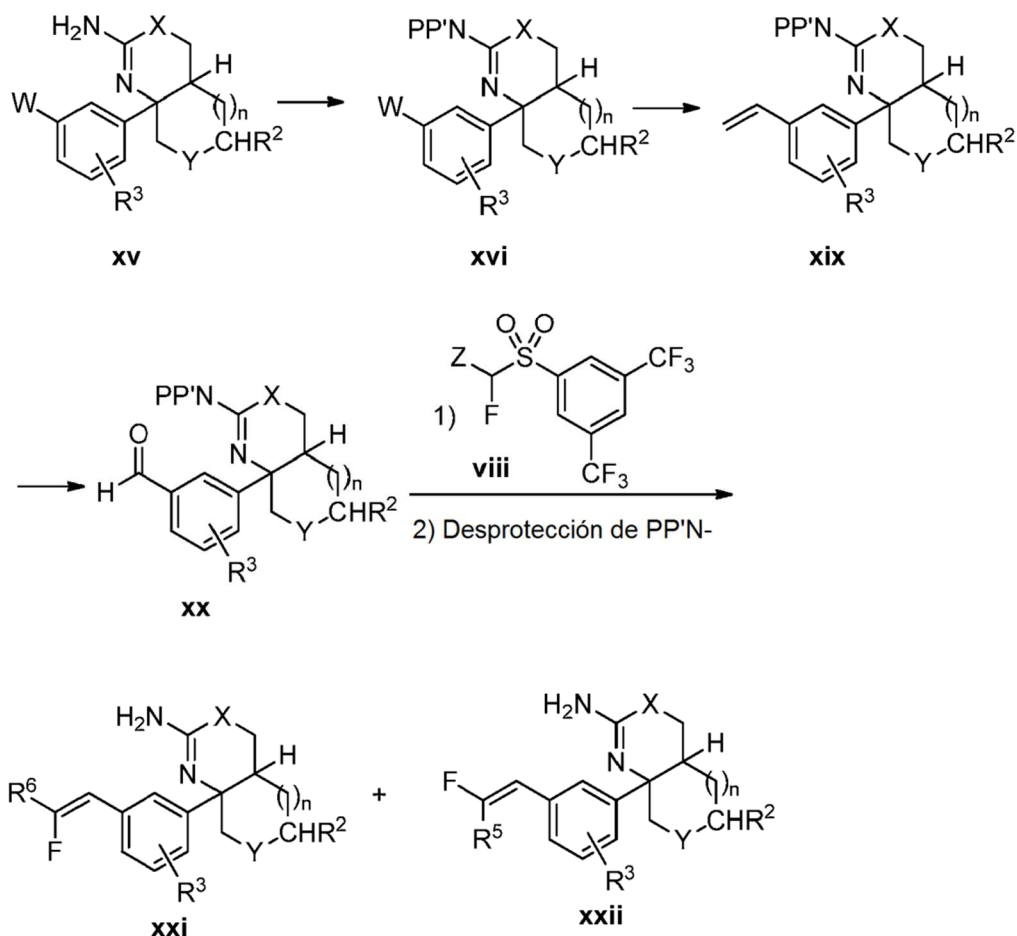
ejemplo, Li o MgCl. El compuesto **xiii** se hace reaccionar entonces con, por ejemplo, zinc en polvo en, por ejemplo, ácido acético, para proporcionar el compuesto hidroxilo **xiv**. El compuesto hidroxilo **xiv** se hace reaccionar entonces con, por ejemplo, BzNCS, seguido de tratamiento con, por ejemplo, Tf₂O en presencia de una base tal como piridina, para proporcionar el compuesto **xv**, donde X es S, o seguido del tratamiento con, por ejemplo, N,N'-carbonildiimidazol y posteriormente con ácido acético y ácido trifluoroacético, para proporcionar el compuesto **xv**, donde X es O.

Esquema 4



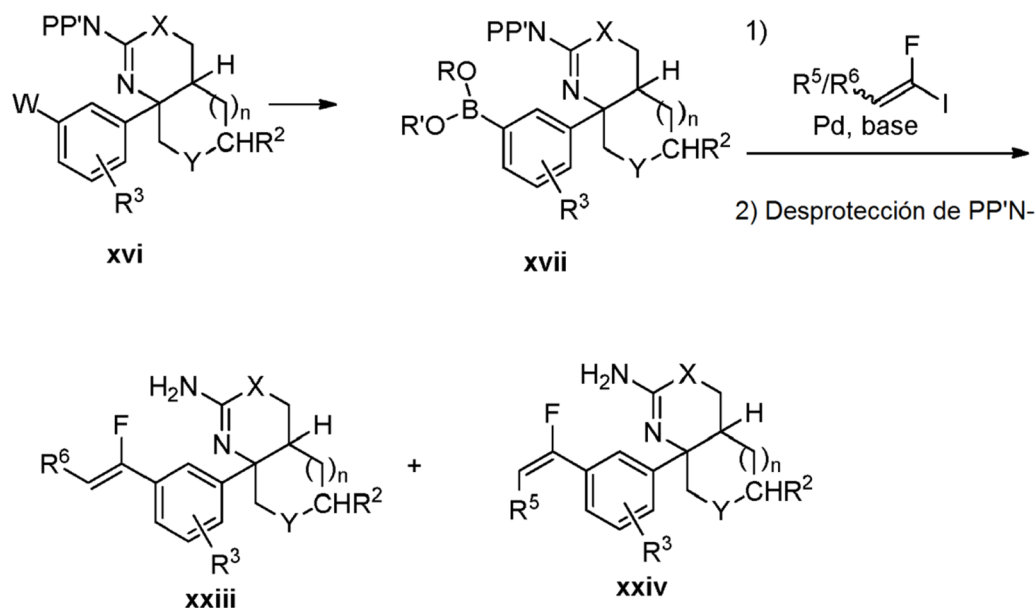
El compuesto final **xviii** se puede sintetizar como se muestra en el Esquema 4. En primer lugar, el grupo amino libre del compuesto **xv**, donde W es Cl, Br o I, está adecuadamente protegido, por ejemplo, por reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base, tal como N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig). El compuesto **xvi** protegido adecuadamente se transforma a continuación en el ácido borónico **xvii**, por ejemplo, haciendo reaccionar bis(pinacolato)diboro en presencia de una base tal como acetato potásico, y un catalizador de paladio adecuado, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). El compuesto final **xviii** se obtiene haciendo reaccionar el ácido borónico **xvii** con el compuesto **iv** en condiciones de Suzuki, en presencia de, por ejemplo, bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) y una base tal como fosfato potásico, y a continuación realizando una desprotección del grupo amino haciendo reaccionar el producto de Suzuki con, por ejemplo, ácido trifluoroacético, si se empleó una estrategia de protección con di-BOC.

Esquema 5



Los compuestos finales **xxi** y **xxii** se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 5. En primer lugar, el grupo amino libre del compuesto **xv** se protege adecuadamente, por ejemplo, mediante una reacción con anhídrido benzoico en presencia de una base tal como trimetilamina. El compuesto **xvi** protegido adecuadamente se transforma después en el alqueno **xix** haciendo reaccionar el compuesto **xvi** con, por ejemplo, viniltrifluoroborato potásico en presencia de una base tal como acetato potásico y un catalizador de paladio adecuado, tal como bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)-dicloropaladio (II). El aldehído **xx** se obtiene sometiendo el alqueno **xix** a condiciones de oxidación utilizando, por ejemplo, tetróxido de osmio, 4-metilmorfolina-*N*-óxido y peryodato potásico. A continuación, el aldehído **xx** se hace reaccionar con el compuesto **viii**, donde Z es R^5 o R^6 , en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, seguida de unas condiciones para eliminar el grupo o grupos protectores del grupo amino utilizando, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), si se empleó una estrategia de protección con benzoílo, para obtener el compuesto o compuestos finales **xxi** y/o **xxii**.

Esquema 6



Los compuestos finales **xxiii** y **xxiv** se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 6. El compuesto adecuadamente protegido **xvi** se transforma en el éster borónico **xvii** haciendo reaccionar el compuesto **xvi** con, por ejemplo, bispinacolatodiboro en presencia de una base tal como acetato potásico y un catalizador de paladio adecuado tal como bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II). A continuación, el éster borónico **xvii** se acopla con un yoduro de vinilo adecuado, por ejemplo, en presencia de una base tal como acetato potásico, y un catalizador de paladio adecuado tal como bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II). El yoduro de vinilo se puede sintetizar mediante métodos conocidos en la técnica. Al aplicar unas condiciones para eliminar el grupo o grupos protectores del grupo amino utilizando, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), si se empleó una estrategia de protección con benzoílo, se obtiene el compuesto o compuestos finales **xxiii** y/o **xxiv**.

Como pueden apreciar los expertos en la técnica, los esquemas sintéticos y ejemplos representativos anteriores no pretenden comprender una lista exhaustiva de todos los medios por los que pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta memoria descriptiva. Otros métodos serán evidentes para los expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas descritas anteriormente pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados.

Por ejemplo, en estos procedimientos, las etapas pueden estar precedidas o seguidas por etapas de protección/desprotección adicionales, según sea necesario. Particularmente, si uno o más grupos funcionales, por ejemplo, grupos carboxi, hidroxilo, amino o mercapto, están o es necesario que estén protegidos en la preparación de los compuestos divulgados en la presente, debido a que no se desea que tomen parte en una reacción específica o transformación química, pueden utilizarse varios otros grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden utilizarse grupos protectores típicamente utilizados en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, que incluyen péptidos, ácidos nucleicos, derivados de estos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales u otros sitios potencialmente sensibles a los reactivos y/o condiciones de reacción.

Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en la presente son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2.^a edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2.^a edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Todos los procedimientos sintéticos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, ventajosamente en las descritas en la presente, ya sea en ausencia o en presencia (habitualmente) de disolventes. Como apreciarán los expertos en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a los materiales de partida y otros reactivos utilizados, y deberían ser capaces de disolverlos. Los disolventes deben ser capaces de solubilizar parcial o totalmente los reactivos en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de

condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, típicamente intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H^+ . La capacidad del disolvente para permitir y/o influenciar el progreso o la velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y propiedades del disolvente o disolventes, condiciones de reacción que incluyen temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte de argón o nitrógeno, y concentración, y de los propios reactivos.

Los disolventes adecuados para realizar reacciones para sintetizar los compuestos proporcionados en la presente incluyen, sin carácter limitante, agua; ésteres, que incluyen alcanos inferiores de alquilo inferiores, por ejemplo, EtOAc; éteres, que incluyen éteres alifáticos, por ejemplo, Et₂O y éter dimetilico de etilenglicol o éteres cíclicos, por ejemplo, THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, por ejemplo, benceno, tolueno y xileno; alcoholes, por ejemplo, MeOH, EtOH, 1-propanol, *i*PrOH, *n*- y *t*-butanol; nitrilos, por ejemplo, CH₃CN; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, CH₂Cl₂, CHCl₃ y CCl₄; amidas ácidas, por ejemplo, DMF; sulfóxidos, por ejemplo, DMSO; bases, que incluyen bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo, piridina; ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, HF y H₂SO₄; anhídridos de ácido carboxílico, por ejemplo, anhídridos de ácidos de alcanos inferiores, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, por ejemplo, ciclohexano, hexano, pentano e isopentano; y mezclas de cualquiera de estos disolventes tales como combinaciones de disolventes puramente orgánicos o combinaciones de disolventes que contienen agua, por ejemplo, soluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolventes también se pueden utilizar para "elaborar" la reacción, así como para procesar la reacción y/o aislar el producto o productos de reacción, tal como en la cromatografía.

Los métodos de purificación son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (por ejemplo, en fase líquida y gaseosa), extracción, destilación, trituración y HPLC en fase inversa. Las condiciones de reacción tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiente) son conocidas en la técnica y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

La divulgación incluye adicionalmente compuestos "intermedios", que incluyen estructuras producidas a partir de los procedimientos sintéticos descritos, ya sean aislados o generados *in situ* y no aislados, antes de obtener el compuesto deseado finalmente. Las estructuras resultantes de llevar a cabo las etapas a partir de un material de partida transitorio, las estructuras resultantes de la divergencia del método o métodos descritos en cualquier etapa, y las estructuras que forman materiales de partida en las condiciones de reacción son todas "intermedios" incluidos en el alcance de esta divulgación.

Además, también se entienden como incluidos dentro del alcance de esta divulgación procesos para preparar y hacer reaccionar adicionalmente estos intermedios.

En la presente también se proporcionan nuevos materiales de partida y/o intermedios, así como procesos para su preparación. En realizaciones seleccionadas, se utilizan dichos materiales de partida y se seleccionan las condiciones de reacción para obtener el compuesto o compuestos deseados. Los materiales de partida son conocidos, están comercializados o se pueden sintetizar de forma análoga a métodos que se conocen en la técnica o de acuerdo con ellos. Numerosos materiales de partida pueden prepararse de acuerdo con procesos conocidos y, en particular, pueden prepararse utilizando procesos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, cuando sea necesario, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados. Los grupos protectores, su introducción y eliminación se han descrito anteriormente.

EJEMPLOS

Esta sección proporciona ejemplos específicos de compuestos de Fórmula I y métodos para prepararlos.

LISTA DE ABREVIATURAS

Tabla 1

ACN	acetonitrilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
Boc	<i>tert</i> -butilcarboxi
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
(BPin) ₂	bis(pinacolato)diboro
Bz	fenilcarbonilo
CDI	carbonildiimidazol
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MTBE	éter <i>tert</i> -butil metílico
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
Pd(Amphos)Cl ₂	bis(di- <i>tert</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II)
Pd ₂ (ddba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
PdCl ₂ (dtbpf)	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferrocenopaladio
pyr	piridina
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
s-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
T3P	anhídrido 1-propanofosfónico

MÉTODOS GENERALES ANALÍTICOS Y DE PURIFICACIÓN

En esta sección se proporcionan descripciones de los métodos generales analíticos y de purificación utilizados para preparar los compuestos específicos proporcionados en la presente.

5 CROMATOGRAFÍA:

A menos que se indique otra cosa, los residuos que contenían productos crudos se purificaron pasando el material crudo o concentrado a través de una columna de gel de sílice de marca Biotage o Isco (preempaquetada o empaquetada individualmente con SiO₂) y eluyendo el producto de la columna con un gradiente de disolventes como se indica. Por ejemplo, una descripción de (330 g de SiO₂, 0-40% de EtOAc/hexano) significa que el producto se obtuvo por elución a partir de la columna empaquetada con 330 gramos de sílice, con un gradiente de disolventes de un 0% a un 40% de EtOAc en hexanos.

MÉTODO DE HPLC PREPARATIVA:

Cuando así se indica, los compuestos descritos en la presente se purificaron por HPLC en fase inversa utilizando uno de los siguientes instrumentos: Shimadzu, Varian, Gilson; utilizando una de las siguientes dos columnas de HPLC: (a) una Phenomenex Luna o (b) una columna Gemini (5 micrómetros o 10 micrómetros, C18, 150×50 mm)

Una ejecución típica a través del instrumento incluyó: elución a 45 mL/min con un gradiente lineal de MeCN de un 10% (v/v) a un 100% (TFA al 0.1% v/v) en agua (TFA al 0.1%) durante 10 minutos; las condiciones se pueden modificar para conseguir separaciones óptimas.

ESPECTROS DE RMN DE PROTONES:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de ¹H RMN se obtuvieron en un instrumento de RMN Bruker a 300 MHz o 400 MHz. Cuando se caracterizan de este modo, todos los protones observados se indican como partes por millón (ppm) en campos decrecientes respecto al tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

ESPECTROS DE ^{19}F RMN:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de ^{19}F RMN se obtuvieron en un instrumento de RMN Bruker a 376 MHz. Todos los protones observados se indican como partes por millón (ppm) en campos decrecientes.

ESPECTROS DE MASAS (MS)

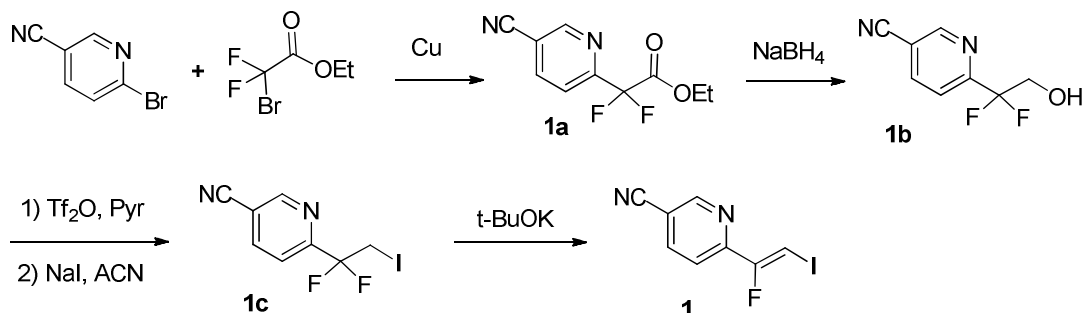
- 5 A menos que se indique lo contrario, todos los datos de espectros de masas para los materiales de partida, intermedios y/o compuestos de ejemplo se indican como masa/carga (m/z), con un ión molecular ($M+H^+$). El ión molecular indicado se obtuvo mediante el método de detección por electropulverización (comúnmente denominado ESI MS) utilizando un instrumento de MS PE SCIEX API 150EX o un sistema de LC/MSD Agilent 1100 series. Los compuestos que tienen un átomo isotópico, tales como bromo y similares, se indican generalmente de acuerdo con el patrón isotópico detectado, como apreciarán los expertos en la técnica.

NOMBRES DE COMPUESTOS

Los compuestos divulgados y descritos en la presente se han nombrado utilizando (1) la convención de nomenclatura proporcionada con el software Chem-Draw Ultra 12.0.3, disponible en Chem Office, o (2) el software de base de datos ISIS (software Advanced Chemistry Design Labs o ACD).

EJEMPLOS ESPECÍFICOS

En esta sección se proporcionan los procedimientos para sintetizar ejemplos específicos de los compuestos proporcionados en la presente. Todos los materiales de partida están comercializados por Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, EE. UU., a menos que se indique lo contrario, o son conocidos en la técnica y pueden sintetizarse empleando procedimientos conocidos utilizando técnicas convencionales.

INTERMEDIOS**Intermedios 1: (Z)-6-(1-fluoro-2-yodovinil)nicotinonitrilo.****Preparación de 2-(5-cianopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1a).**

- 25 A una suspensión de cobre (0) en polvo (Spectrochem PVT. LTD., Mumbai, India) (413 g, 6557 mmol) en sulfóxido de dimetilo (6 L) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (Matrix Scientific, Columbia, SC, EE. UU.) (665 g, 3279 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió en porciones 2-bromo-5-cianopiridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) (300 g, 1639 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se repartió entre EtOAc (3 L) y una solución de cloruro amónico acuoso sat. (2.5 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×2 L). La solución orgánica combinada se lavó con agua (2×2 L), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de un 0 a un 10% de EtOAc en hexanos) para obtener **1a** (320 g, rendimiento de un 86%) como un aceite incoloro. (ESI, ión +vo) m/z [$M+1$] = 227.1. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Preparación de 6-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)nicotinonitrilo (1b).

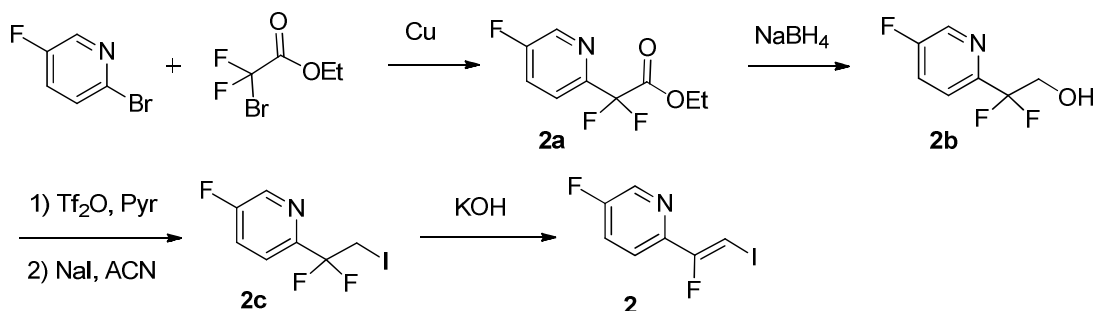
- 35 A una solución de **1a** (105 g, 464 mmol) en THF (1.5 L) a -20°C se añadió borohidruro sódico (10.5 g, 279 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 minutos y se añadió metanol gota a gota (525 mL). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1 hora y, a continuación, se desactivó con agua (500 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (0.5 L) y se extrajo con EtOAc (2×1 L). La solución orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-25% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **1b** (43.0 g, rendimiento de un 50%) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI ion +vo) m/z [$M+1$] = 185.1. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 12.4 Hz, 2H). Nota: No se observó el protón de OH.

Preparación de 6-(1,1-difluoro-2-yodoetil)nicotinonitrilo (1c).

A una solución de **1b** (87 g, 472 mmol) en acetonitrilo (1.3 L) se añadió piridina (74.7 g, 945 mmol) seguida de la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) (240 g, 850 mmol) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió yoduro sódico (354 g, 2362 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (2 L) y se extrajo con EtOAc (3 × 3 L). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó en una columna de gel de sílice (0 - 10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **1c** (107 g, rendimiento de un 77%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 295.0. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.95 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H).

Preparación de 6-(1,1-difluoro-2-yodoetil)nicotinonitrilo (1).

A una solución de **1c** (58 g, 197 mmol) en THF (580 mL) se añadió en porciones *tert*-butoxido potásico (26.6 g, 237 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, a continuación, se desactivó con NH₄Cl acuoso sat. (100 mL) y se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 700 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (de un 1 a un 5% de EtOAc en hexanos) proporcionó 6-(1,1-difluoro-2-yodoetil)nicotinonitrilo (**1**) (33 g, rendimiento de un 61%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 274.9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 36.4 Hz, 1H).

Intermedios 2: (Z)-5-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina.**Intermedio 2: (Z)-5-fluoro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina.****Preparación de 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (2a).**

Se preparó 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (**2a**, 44.8 g, rendimiento de un 80%) en forma de líquido viscoso incoloro de una manera similar a la descrita para **1a**, partiendo en este caso de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (104 g, 511 mmol) y 2-bromo-5-fluoropiridina (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China) (45 g, 256 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 220.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Preparación de 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (2b).

Se preparó 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)etanol (**2b**) (25 g, rendimiento de un 69%) en forma de líquido incoloro de una manera similar a la descrita para **1b**, partiendo en este caso de **2a** (45 g, 205 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 178.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (td, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 5.56 (td, *J* = 6.4, 1.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H).

Preparación de 2-(1,1-difluoro-2-yodoetil)-5-fluoropiridina (2c).

Se preparó 2-(1,1-difluoro-2-yodoetil)-5-fluoropiridina (**2c**, 25 g, rendimiento de un 62%) en forma de sólido amarillo de una manera similar a la descrita para **1c**, partiendo de **2b** (25 g, 141 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 288.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H).

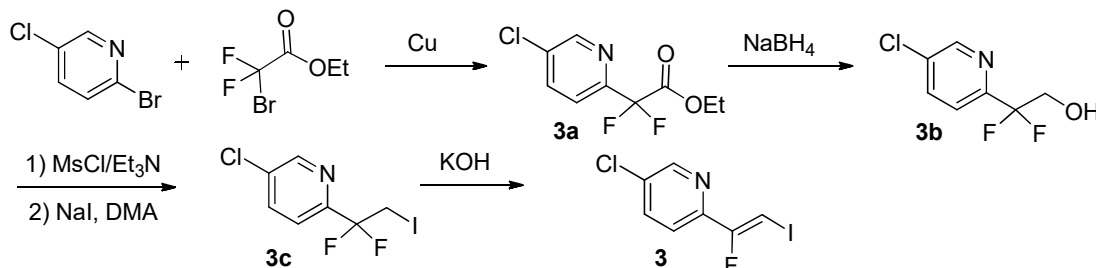
Preparación de (Z)-5-fluoro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina (2).

A una solución de 2-(1,1-difluoro-2-yodoetil)-5-fluoropiridina (**2c**, 25 g, 87 mmol) en DMSO (200 mL) se añadió gota a gota una solución de NaOH acuosa 5.0 M (30 mL, 150 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y, a continuación, se desactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) proporcionó (Z)-5-fluoro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina (**2**)

(18 g, rendimiento de un 77%) como un aceite transparente. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 268.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (ddt, *J* = 8.4, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 36.7, 1.9 Hz, 1H).

Intermedios 3: (Z)-5-cloro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina.

Intermedio 3: (Z)-5-cloro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina.



Preparación de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (3a).

Se añadió lentamente 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (105 g, 520 mmol) a una suspensión de cobre (0) en polvo (66.0 g, 1039 mmol) en DMSO (1.2 L) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió 2-bromo-5-cloropiridina (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China) (50.0 g, 260 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, a continuación, se filtró a través de un lecho de celite. La masa húmeda retenida en el filtro se enjuagó con 400 mL de EtOAc. El filtrado se repartió entre EtOAc (1 L) y cloruro amónico acuoso sat. (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua (2 × 100 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc en hexanos) proporcionó **3a** (60 g, rendimiento de un 64%) como un líquido transparente. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 236.0. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.63 - 8.59 (m, 1H), 7.85 (dt, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.11 (c, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 3H).

Preparación de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (3b).

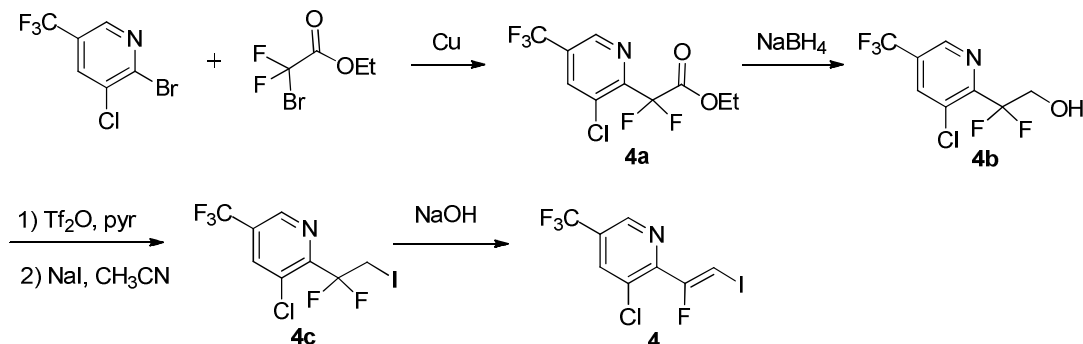
A una solución de **3a** (47.0 g, 199 mmol) en etanol (600 mL) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (7.5 g, 199 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación, se desactivó con agua (500 mL) y se concentró a presión reducida. El material crudo se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc en hexanos) proporcionó **3b** (35 g, rendimiento de un 91%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 194.2. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.64 - 8.58 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H). Nota: No se observó el protón de OH.

Preparación de 5-cloro-2-(1,1-difluoro-2-yodoetil)piridina (3c).

A una solución de **3b** (31 g, 160 mmol) en DCM (500 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (49.1 mL, 352 mmol) seguida de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (23.7 mL, 304 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con DCM (2 × 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilacetamida (600 mL) y se trató con yoduro sódico (96 g, 641 mol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 36 horas, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar **3c** (30 g, rendimiento de un 60%) como un sólido marrón. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 303.9. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.59 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H).

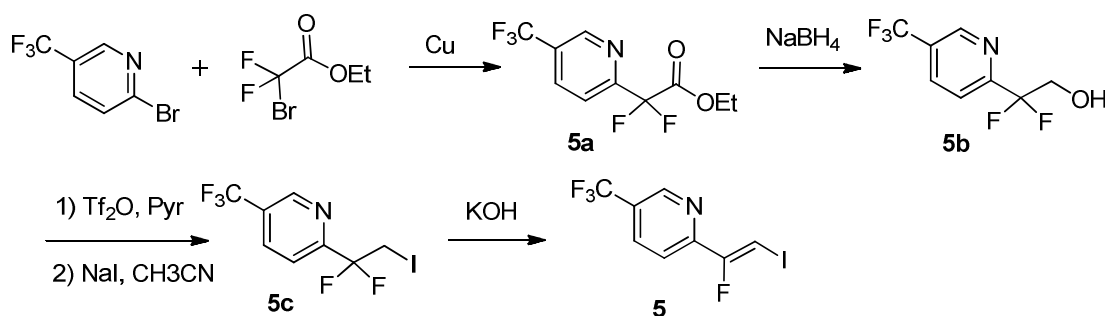
Preparación de (Z)-5-cloro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina (3).

A una solución de **3c** (30 g, 99 mmol) en DMSO (50 mL, 1.66 mL/g) se añadió una solución de KOH (19.4 g, 346 mmol) en agua (50 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, a continuación, se diluyó con agua (150 mL) y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 × 100 mL), se recogieron y se secaron para proporcionar (Z)-5-cloro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina (**3**) (24.7 g, rendimiento de un 87%) como un sólido cristalino blanco. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 284.0. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.54 - 8.51 (m, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.5, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 34.3 Hz, 1H).

Intermedios 4: (Z)-3-cloro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-(trifluorometil)piridina.

Se sintetizó 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (**4a**, 90 g, rendimiento de un 86%) en forma de aceite incoloro utilizando un protocolo similar al descrito para **5a**, partiendo en este caso de 2-bromo-3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (ChemPure Chemicals, Plymouth, MI, EE. UU.) (90 g, 346 mmol) y bromodifluoroacetato de etilo (140 g, 691 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 304.1. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.80 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Los compuestos **4b**, **4c** y **4** se sintetizaron de una manera similar a la descrita para **5b**, **5c** y **5**, respectivamente. 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroetanol (**4b**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 262.3. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H). 3-cloro-2-(1,1-difluoro-2-yodoetil)-5-(trifluorometil)piridina (**4c**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 372.0. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.05 (tdd, *J* = 15.1, 4.2, 2.6 Hz, 2H). ((Z)-3-cloro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-(trifluorometil)piridina (**4**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 352.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 1H).

Intermedios 5: (Z)-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-(trifluorometil)piridina.**Preparación de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo (5a).**

A una suspensión de cobre (0) en polvo (229 g, 1128 mmol) en DMSO (1.7 L) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (47.9 g, 752 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (Arborchem, Mechanicsburg, PA, EE. UU.) (85 g, 376 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y, a continuación, se desactivó con cloruro amónico sat. (250 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 × 350 mL). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-2% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **5a** (65 g, rendimiento de un 64%). MS (ESI, ion positivo) m/z: 270.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 1.45 - 1.26 (m, 3H).

Preparación de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etanol (5b).

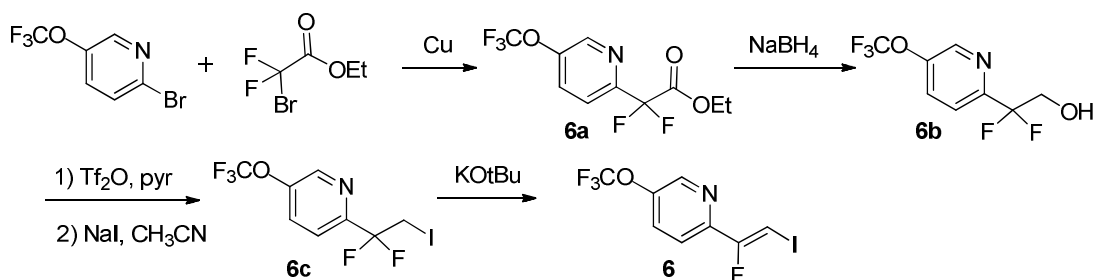
A una solución de **5a** (62 g, 230 mmol) en etanol (620 mL) a 0 °C se añadió en porciones borohidruro sódico (8.7 g, 230 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después se desactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 250 mL). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-10 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar **5b** (45 g, rendimiento de un 86%) como un líquido incoloro. MS (ESI, ion positivo) m/z: 228.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.01 - 8.88 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.30 (td, *J* = 12.4, 7.2 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).

Preparación de 2-(1,1-difluoro-2-yodoetil)-5-(trifluorometil)piridina (5c).

A una solución de **5b** (45 g, 198 mmol) en acetonitrilo (450 mL) a 0 °C se añadió piridina (32.0 mL, 396 mmol) seguida de la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (50.2 mL, 297 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió yoduro sódico (89 g, 594 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con solución de tiosulfato sódico saturada (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 250 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-2% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **5c** (45 g, rendimiento de un 67%). MS (ESI, ion positivo) m/z: 338.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.60 - 8.39 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 16.2 Hz, 2H).

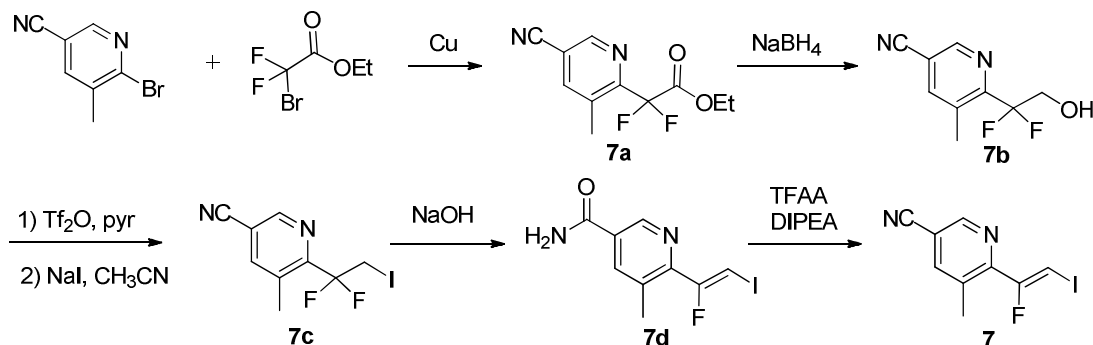
Preparación de (Z)-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-(trifluorometil)piridina (5).

A una solución de **5c** (50 g, 148 mmol) en DMSO (500 mL) se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (44.5 mL de solución 5 N, 223 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h, a continuación, se desactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 250 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (2-10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio **5** (40 g, rendimiento de un 85%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) m/z: 318.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 - 8.91 (m, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 36.5 Hz, 1H).

Intermedios 6: (Z)-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-(trifluorometil)piridina.

Se sintetizó 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)acetato de etilo (**6a**, 2.61 g, 9.15 mmol, rendimiento de un 87%) como un aceite incoloro utilizando un protocolo similar al descrito para **1a**, partiendo en este caso de 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghái, China) (2.54 mL, 10.50 mmol) y bromodifluoroacetato de etilo (1.48 mL, 11.55 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 286.2.

Los compuestos **6b**, **6c** y **6** se sintetizaron de una manera similar a la descrita para **1b**, **1c** y **1**, respectivamente. 2,2-Difluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)etanol (**6b**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 244.1. 2-(1,1-Difluoro-2-yodoetil)-5-(trifluorometoxi)piridina (**6c**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 353.9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 16.14 Hz, 2H). (Z)-2-(1-Fluoro-2-yodovinil)-5-(trifluorometoxi)piridina (**6**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 334.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 37.44 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57.16 (s, 3F), -99.23 (s, 1F).

Intermedios 7: (Z)-6-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-metilnicotinonitrilo.

Se sintetizó 2-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (**7a**, 58 g, rendimiento de un 59%) en forma de aceite transparente utilizando un protocolo similar al descrito para **5a**, partiendo de 6-bromo-5-metilnicotinonitrilo (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghái, China) (80 g, 406 mmol) y bromodifluoroacetato de etilo (165

g, 812 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 241.0. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.68 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.46 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (c, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 3H).

Los compuestos **7b** y **7c** se sintetizaron de una manera similar a la descrita para **5b** y **5c**, respectivamente. 6-(1,1-Difluoro-2-hidroxietil)-5-metilnicotinonitrilo (**7b**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 199.1. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.68 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 4.31 (td, *J* = 12.4, 7.5 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H). No se observó el protón de -OH. 6-(1,1-Difluoro-2-yodoetil)-5-metilnicotinonitrilo (**7c**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 309.2. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.70 (dd, *J* = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 15.3 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H).

Preparación de (Z)-6-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-metilnicotinamida (**7d**).

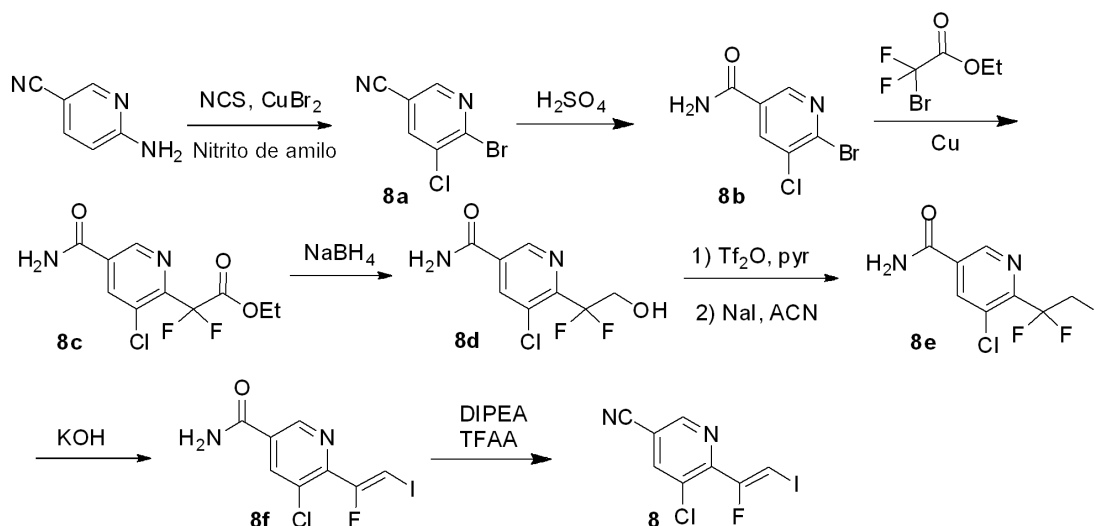
A una solución de **7c** (25 g, 81 mmol) en DMSO (250 mL) a 0 °C se añadió NaOH (32.5 mL de solución 5 N, 162 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 horas, a continuación, se desactivó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **7d** (12 g, rendimiento de un 48%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 307.2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 36.4, 2.5 Hz, 1H), 2.43 (t, *J* = 3.9 Hz, 3H).

Preparación de (Z)-6-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-metilnicotinonitrilo (**7**).

A una solución de (Z)-6-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-metilnicotinonitrilo (**7**) (12.0 g, 39.2 mmol) en THF (120 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (34.2 mL, 196 mmol) seguida de TFAA (27.7 mL, 196 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, a continuación, se desactivó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio **7** (10.5 g, rendimiento de un 93%) en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = Sin ionización. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

Intermedios 8: (Z)-5-(1-fluoro-2-yodovinil)nicotinonitrilo.

Intermedio 8: (Z)-5-cloro-6-(1-fluoro-2-yodovinil)nicotinonitrilo.



Preparación de 6-bromo-5-cloronicotinonitrilo (**8a**).

Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-aminonicotinonitrilo (Arborechem, Mechanicsburg, PA, EE. UU.) (100 g, 839 mmol), *N*-clorosuccinimida (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) (123 g, 923 mmol) y acetonitrilo (2 L). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron bromuro de cobre (II) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) (375 g, 1678 mmol) y nitrito de isoamilo (Arborechem, Mechanicsburg, PA, EE. UU.) (230 mL, 1678 mmol) y la mezcla se calentó hasta 65 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se desactivó con solución de cloruro amónico acuosa sat. (200 mL) y se extrajo con DCM (3 × 500 mL). La solución orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **8a** (63 g, rendimiento de un 34%). MS (ESI, ion positivo) m/z: sin ionización. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.68 - 8.49 (m, 1H), 8.19 - 7.84 (m, 1H).

Preparación de 6-bromo-5-cloronicotinamida (8b).

Una solución de **8a** (63 g, 290 mmol) en ácido sulfúrico (154 mL) se agitó durante 12 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo (500 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos y el sólido así obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener **8b** (60 g, rendimiento de un 88%). MS (ESI, ion positivo) m/z: 235.2 (M+1).

Preparación de 2-(5-carbamoil-3-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (8c).

A una solución de cobre en polvo (0) (27.0 g, 425 mmol) en DMSO (250 mL) a 20 °C se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (64.7 g, 319 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora y se trató con **8b** (25 g, 106 mmol) se añadió en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas y, a continuación, se desactivó con cloruro amónico sat. (100 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 × 350 mL). La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **8c** (21 g, rendimiento de un 71%). MS (ESI, ion positivo) m/z: 279.4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 72.1 Hz, 2H), 4.45 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Preparación de 5-cloro-6-(1,1-difluoro-2-hidroxietil) nicotinamida (8d).

A una solución de **8c** (21.00 g, 75 mmol) en THF (210 mL) a 0 °C se añadió en porciones borohidruro sódico (2.85 g, 75 mmol) seguido de metanol (15.25 mL) gota a gota. Después de que se completara la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **8d** (16 g, rendimiento de un 90%). MS (ESI, ion positivo) m/z: 237.0 (M+1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 14.6 Hz, 2H).

Preparación de 5-cloro-6-(1,1-difluoro-2-yodoetil) nicotinamida (8e).

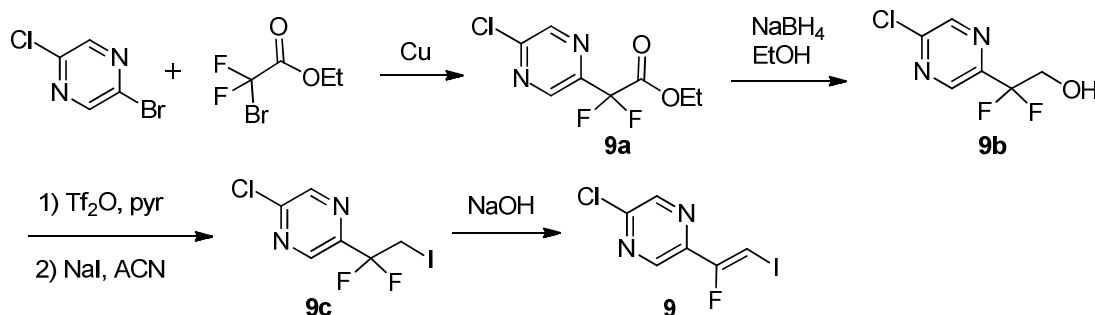
A una solución de **8d** (16.0 g, 67.6 mmol) en acetonitrilo (160 mL) a -10 °C se añadió piridina (10.9 mL, 135 mmol) seguida de la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (28.6 g, 101 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación, se calentó hasta temperatura ambiente y se trató con yoduro sódico (30.4 g, 203 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se desactivó con solución de tiosulfato sódico sat. (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 350 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **8e** (12.0 g, rendimiento de un 51%). MS (ESI, ion positivo) m/z: 347.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.14 (t, *J* = 16.4 Hz, 2H).

Preparación de (Z)-5-cloro-6-(1-fluoro-2-yodovinil) nicotinamida (8f).

A la solución de **8e** (12 g, 34.6 mmol) en DMSO (120 mL) a 0 °C se añadió hidróxido potásico (10.39 mL de solución 5 M, 51.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 × 250 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **8f** (8.0 g, rendimiento de un 71%). MS (ESI, ion positivo) m/z: 327.2 (M+1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 36.0 Hz, 1H).

Preparación de (Z)-5-cloro-6-(1-fluoro-2-yodovinil) nicotinonitrilo (8).

A una solución de **8f** (8.0 g, 24.5 mmol) en THF (80 mL) a 0 °C se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (15.8 g, 123 mmol) seguido de anhídrido trifluoroacético (17.3 mL, 123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, a continuación, se desactivó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 250 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio **8** (6.0 g, rendimiento de un 79%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) m/z: sin ionización. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 7.21 - 6.99 (m, 1H).

Intermedios 9: (Z)-2-cloro-5-(1-fluoro-2-yodovinil)pirazina.**Intermedio 9: (Z)-2-cloro-5-(1-fluoro-2-yodovinil)pirazina.****Preparación de 2-(5-cloropirazin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (9a).**

- 5 A una suspensión de cobre (0) en polvo (244 g, 3877 mmol) en DMSO (5 L) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (394 g, 1939 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió 2-bromo-5-cloropirazina (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghái, China) (250 g, 1292 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se desactivó con solución de cloruro amónico acuoso sat. (2.0 L). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 × 2 L). La solución combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-2% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **9a** (215 g, rendimiento de un 70%) como un líquido viscoso incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.98 (dd, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Preparación de 2-(5-cloropirazin-2-il)-2,2-difluoroetanol (9b).

- 15 A una solución de **9a** (215 g, 909 mmol) en etanol (400 mL) se añadió borohidruro sódico (34.4 g, 909 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después de completarse la reacción (monitoreada por CCF), la mezcla de reacción se desactivó con agua (200 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo crudo. El material crudo se diluyó con agua (750 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 1.0 L). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **9b** (130 g, rendimiento de un 73%) como un líquido incoloro. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 195.0. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (dt, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.01 (td, *J* = 13.8, 6.4 Hz, 2H).

Preparación de 2-cloro-5-(1,1-difluoro-2-yodoetil)pirazina (9c).

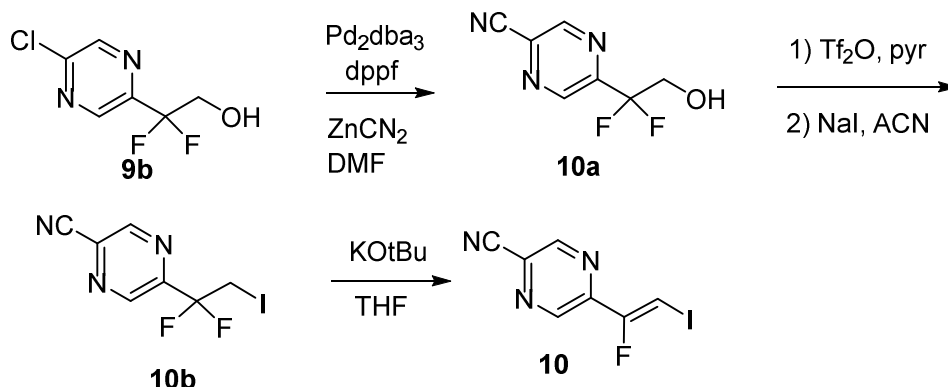
- 25 A una solución de **9b** (130 g, 668 mmol) en acetonitrilo (1.3 L) a 0 °C se añadió piridina (54.0 mL, 668 mmol) seguido de la adición gota a gota de anhídrido triflico (147 mL, 869 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación, a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió yoduro sódico (300 g, 2004 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con solución de tiosulfato sódico acuosa sat. (2.0 L). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 2.0 L). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (2.0 L), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-2% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **9c** (150.0 g, rendimiento de un 71%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 16.4 Hz, 2H).

Preparación de (Z)-2-cloro-5-(1-fluoro-2-yodovinil)pirazina (9).

- 35 A una solución de **9c** (150 g, 493 mmol) en DMSO (900 mL) se añadió una solución acuosa 5.0 M de NaOH (148 mL, 740 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se desactivó con agua (100 mL). Se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio **9** (78 g, rendimiento de un 54%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.59 (c, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (c, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 34.1, 1.3 Hz, 1H).

Intermedios 10: (Z)-5-(1-fluoro-2-yodovinil)pirazin-2-carbonitrilo.

Intermedio 10: (Z)-5-(1-fluoro-2-yodovinil)pirazin-2-carbonitrilo.



Preparación de 5-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)pirazin-2-carbonitrilo (10a).

- 5 Una solución de 2-(5-cloropirazin-2-il)-2,2-difluoroetanol (**9b**, 30.0 g, 154 mmol) en DMF (300 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. A la solución se añadió secuencialmente dppf (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, EE. UU.) (4.2 g, 7.7 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, EE. UU.) (7.1 g, 7.7 mmol) y Zn(CN)_2 (36.2 g, 308 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (200 mL) y EtOAc (200 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación. La solución se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **10a** (18 g, rendimiento de un 62%) como un aceite transparente. MS (ESI ion +vo) m/z: $[\text{M}+1]$ = sin ionización. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (td, J = 13.8, 6.4 Hz, 2H).

Preparación de 5-(1,1-difluoro-2-yodoetyl)pirazin-2-carbonitrilo (10b).

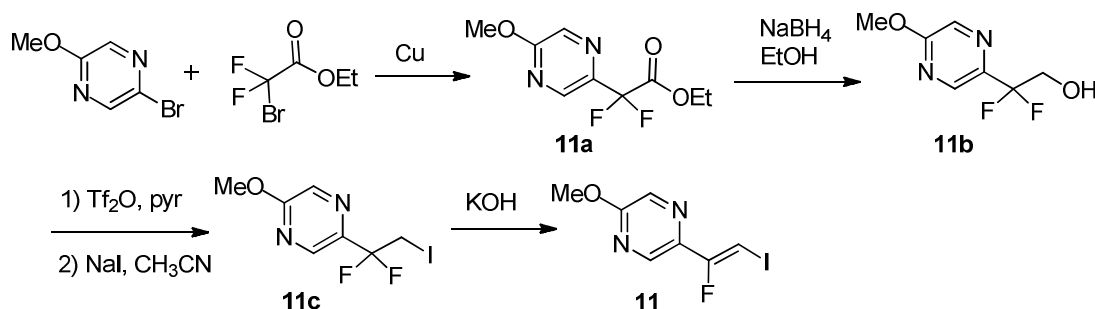
- A una solución de 5-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)pirazino-2-carbonitrilo (**10a**, 18 g, 97 mmol) en acetonitrilo (180 mL) a 0 °C se añadió piridina (15.7 mL, 194 mmol) seguida de la adición gota a gota de anhídrido triflico (65.7 mL, 389 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación, se trató con yoduro sódico (72.9 g, 486 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con solución de tiosulfato sódico acuosa sat. (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (0-2% de EtOAc en hexanos) proporcionó **10b** (10.0 g, rendimiento de un 35%) como un sólido amarillo. MS (ESI ion +vo) m/z: $[\text{M}+1]$ = sin ionización. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 9.10 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 3.91 (td, J = 14.3, 1.0 Hz, 2H).

Preparación de (Z)-5-(1-fluoro-2-yodovinil)pirazin-2-carbonitrilo (10).

- A una solución de **10b** (1.00 g, 3.39 mmol) en THF (10 mL) se añadió *tert*-butóxido potásico (0.76 g, 6.78 mmol) a -75 °C. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) proporcionó el Intermedio **10** (0.34 g, rendimiento de un 36%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion +vo) m/z: sin ionización. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.92 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 33.5 Hz, 1H).

Intermedios 11: (Z)-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-metoxipirazina.

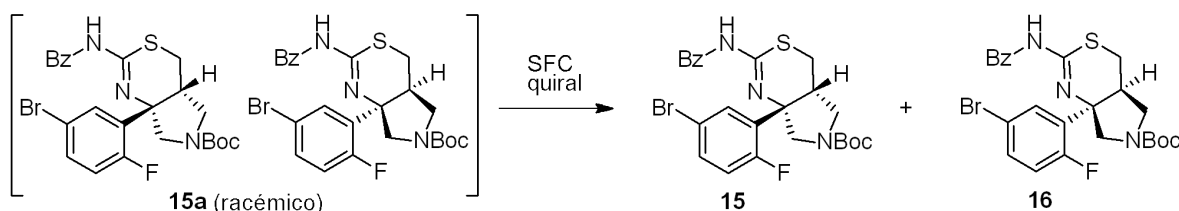
Intermedio 11: (Z)-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-metoxipirazina.



Se sintetizó 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (**11a**, 80 g, rendimiento de un 65%) como un líquido amarillo se sintetizó utilizando un protocolo similar al descrito para **9a**, partiendo de 2-bromo-5-metoxipirazina (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China) (100 g, 529 mmol) y bromodifluoroacetato de etilo (215 g, 1058 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 233.0. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.03 (m, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 3H).

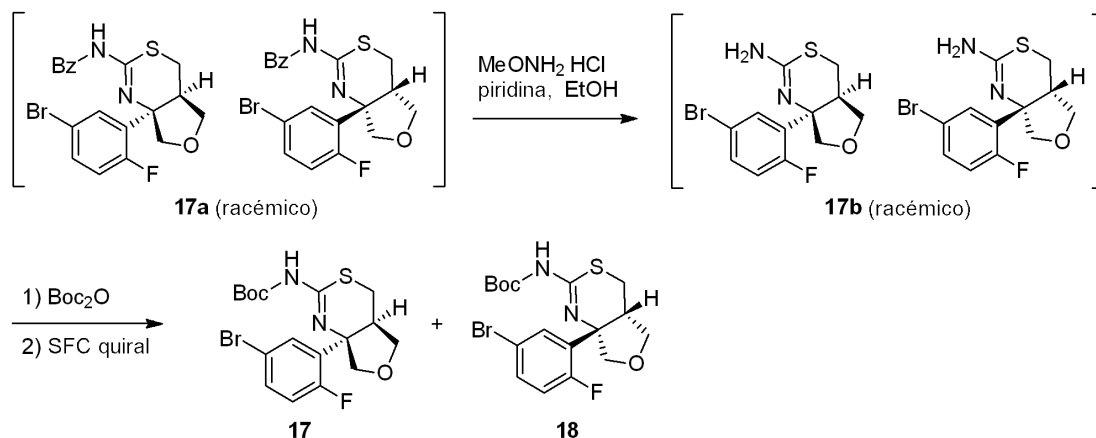
Los compuestos **11b**, **11c** y **11** se sintetizaron de una manera similar a la descrita para **9b**, **9c** y **9**, respectivamente. 2,2-Difluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)etanol (**11b**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 191.0. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 3H). 2-(1,1-Difluoro-2-yodoetil)-5-metoxipirazina (**11c**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 301.0. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 2H). (Z)-2-(1-Fluoro-2-yodovinil)-5-metoxipirazina (**11**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 281.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.34 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 37.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

Intermedios 15: (4a*R*,7a*S*)-2-benzamido-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo; e Intermedio 16: (4a*S*,7a*R*)-2-benzamido-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo.



El producto racémico **15a** (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2014143579) (41.0 g) se sometió a SFC quiral para proporcionar dos compuestos: el 1.^{er} eluyente fue el Intermedio **15** (16.0 g) y el 2.^{do} eluyente fue el Intermedio **16** (17.0 g). ¹H RMN δ 8.11 (s a, 2H), 7.61-7.40 (m, 5H), 7.12-6.93 (m, 1H), 4.21-3.99 (m, 1H), 3.84-3.61 (m, 3H), 3.33 (s a, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.99- 2.82 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). No se observó pico de NH. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente. Condiciones de SFC preparativa: Chiralpak AD, 300×50 mm I.D., 10 μm; Fase móvil: A para CO₂ y B para metanol; Gradiente: B% = 40%; Tasa de flujo: 200 mL/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de columna: 38 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar; Tiempo del ciclo: 4.3 min; Cantidad de inyección: el compuesto se disolvió en ~500 mL de metanol, 7 mL por inyección.

Intermedio 17: ((4*aR*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo; y el **Intermedio 18:** ((4*aS*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo.



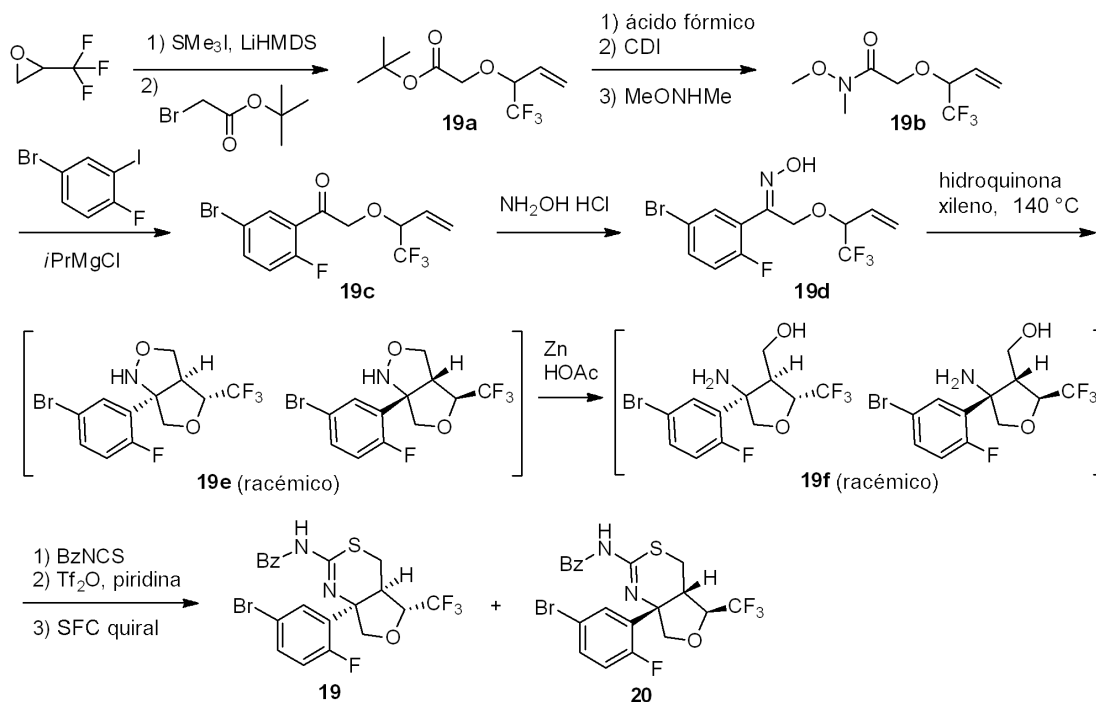
5 A una solución de compuesto **17a** (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO2011005738) (50 g, 114 mmol) y sal de HCl de la *O*-metilhidroxilamina (82 g, 987 mmol) en EtOH (500 mL) a 25 °C se añadió piridina (78 g, 987 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas y, a continuación, se concentró al vacío. Se añadieron agua (500 mL) y MTBE (500 mL) al residuo. El pH se ajustó a 7 mediante la adición gota a gota de Na_2CO_3 acuoso sat. La mezcla se filtró y el sólido blanco se recogió para proporcionar el compuesto **17b** (25 g, 75 mmol, rendimiento de un 65%). MS (ESI ion +vo) m/z : [M+1] = 331.0/333.0.

10 A una solución de compuesto **17b** (39 g, 117 mmol) en DCM (390 mL) y H_2O (39 mL) se añadió NaHCO_3 (19.8 g, 235 mmol) y $\text{(Boc)}_2\text{O}$ (38 g, 176 mmol). Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 2 horas, se trató con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 × 100 mL). La solución orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = de 50:1 a 5:1) para proporcionar una mezcla racémica de ((4*aR*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo y ((4*aS*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (30 g, 69 mmol, rendimiento de un 59%) como un sólido blanco. MS (ESI ion +vo) m/z : 431.0/433.0. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 - 7.49 (m, 1 H), 7.47 - 7.39 (m, 1 H), 7.06 - 6.92 (m, 1 H), 4.43 - 4.34 (m, 1 H), 4.23 - 4.12 (m, 2 H), 3.89 - 3.75 (m, 1 H), 3.29 - 3.15 (m, 1 H), 3.09 - 2.97 (m, 1 H), 2.84 - 2.72 (m, 1 H), 1.53 (s, 9 H). No se observó el pico de NH.

20 La mezcla racémica se sometió a SFC quiral para proporcionar dos compuestos: el 1.^{er} eluyente fue **17** (11 g, rendimiento de un 37%) y el 2.^{do} eluyente fue **18** (11 g, rendimiento de un 37%). La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente. Condiciones de SFC preparativa: La columna fue Chiralpak (AS-H 250*30mm d. i. 5 μm); Fase móvil: A para CO_2 y B para 2-propanol (0.1% de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); Gradiente: B% = 25%; Tasa de flujo: 60 g/min; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de columna: 40 °C; Contrapresión del sistema: 100 bar; Tiempo del ciclo: 4 min; Cantidad de inyección: 70 mg por inyección.

Intermedios 19: *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida; **e Intermedio 20:** *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.

Intermedio 19: *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida; **e Intermedio 20:** *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.



Preparación de 2-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (19a).

A una solución de yoduro de trimetilsulfoxinio (Avra Synthesis Pvt. Ltd., Habsiguda, Hyderabad, India) (410.0 g, 2.0 mol) en THF (3.0 L) a -78 °C se añadió lentamente LHMDS (1.6 M en THF, 1.7 L, 2.7 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -30 °C, a continuación, se trató con 2-trifluorometiloxirano (Manchester Chemicals, Alderley Edge, R.U.) (150.0 g, 1.3 mol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió bromoacetato de *t*-butilo (Spectrochem Pvt. Ltd., Kalbadevi Road, Mumbai, India) (522.0 g, 2.6 mol) en NMP (750 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, a continuación, se desactivó con solución de cloruro amónico saturada (3.0 L) y se extrajo con EtOAc (3 × 5.0 L). La solución orgánica combinada se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice (eluido con un 5% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (19a, 200.0 g, rendimiento de un 62%). MS *m/z*: sin ionización.

Preparación de *N*-metoxi-*N*-metil-2-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)acetamida (19b).

Una solución de 19a (200.0 g, 830 mmol) en ácido fórmico (400 mL) se calentó hasta 55 °C durante 3 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2.0 L), se enfrió hasta 0 °C y se trató con CDI (162.0 g, 990 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora y posteriormente se añadió clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (97.0 g, 990 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, a continuación, se desactivó con agua (2.0 L) y se extrajo con DCM (3 × 5.0 L). La solución orgánica combinada se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 19b (90.0 g, rendimiento de un 48%) como un aceite. MS *m/z* = 228.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.82 (ddd, *J* = 17.4, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 5.67 - 5.57 (m, 2H), 4.49 - 4.35 (m, 3H), 3.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H).

Preparación de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)etanona (19c).

Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (177.0 g, 580 mmol) en THF (400 mL) a 0 °C se trató con cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF, 290 mL, 580 mmol) y se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla se trató con una solución de 19b (112.5 g, 490 mmol) en THF (400 mL) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso sat. y se extrajo con EtOAc (3 × 1.0 L). La solución orgánica combinada se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de

sílice (10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **19c** (125.0 g, 74%). MS m/z = 339.2 $[M-H]^+$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.07 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.8, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 7.16 - 6.99 (m, 1H), 5.85 (ddd, J = 17.4, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.52 (m, 2H), 4.87 - 4.72 (m, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H).

Preparación de oxima de (E)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-((1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il)oxi)etanona (19d).

- 5 A una solución de **19c** (250.0 g, 730 mmol) en metanol (5.0 L) a 0 °C se añadió acetato sódico (120.2 g, 1460 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (76.0 g, 1090 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C durante 3 horas. La reacción se desactivó con agua (1.0 L) y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del MeOH. La mezcla restante se extrajo con EtOAc (3 x 3.0 L). La solución orgánica combinada se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (15 de EtOAc en hexanos) para proporcionar **19d** (250.0 g, rendimiento de un 96%) como un sólido blanquecino. MS m/z : 356.1 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 10.1, 8.8, 3.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.60 (m, 1H), 5.51 (ddt, J = 16.8, 11.1, 1.7 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.54 (dd,

Preparación de (3a*S*,4*R*,6a*R*)-6a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol y (3a*R*,4*S*,6a*S*)-6a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol (racémico) (19e).

- 15 A una solución de **19d** (125.0 g, 351 mmol) en xileno (1.5 L) se añadió hidroquinona (9.7 g, 88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación, se trató con agua (3.0 L) y se extrajo con EtOAc (3 x 3.0 L). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **19e** (87.5 g, rendimiento de un 70%) como un sólido blanquecino. MS m/z = 356.0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (ddt, J = 8.9, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 11.2, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.66 (cd, J = 7.9, 4.4 Hz, 1H), 4.16 (c, J = 9.9 Hz, 3H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H).

Preparación de ((2*R*,3*S*,4*R*)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metanol y ((2*S*,3*R*,4*S*)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metanol (racémico) (19f).

- 25 Se trató zinc (0) en polvo (88 g, 1.34 mol) con ácido acético (400 mL) lentamente mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después de 30 minutos de agitación, se añadió una solución de **19e** (160 g, 0.449 mol) en THF (1.5 L). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, posteriormente se filtró a través de un lecho de celite. La masa húmeda retenida en el filtro se lavó con THF (2 x 200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (3.0 L) y se lavó con solución de bicarbonato sódico acuosa sat. (3.0 L). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **19f** (75.0 g, rendimiento de un 47%). MS (ESI ion +vo) m/z = 358.0 $[M+1]$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (dt, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (ddt, J = 8.5, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 12.0, 8.6, 1.5 Hz, 1H), 4.38 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 3.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.01 (td, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H). No se observó el protón de NH₂.

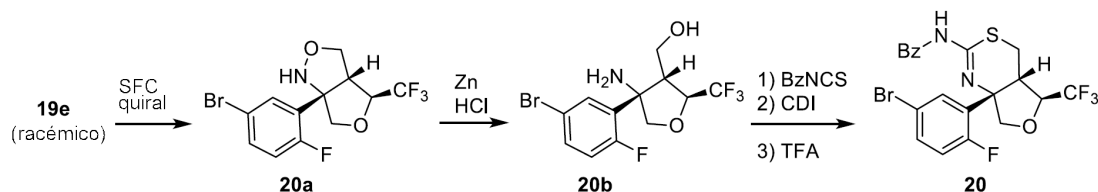
- 35 **Preparación de N-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (Intermedio 19) y N-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (Intermedio 20).**

- Una solución de **19f** racémico (20.0 g, 55.8 mmol) en THF (300 mL) a 0 °C se trató con isotiocianato de benzoílo (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China) (10.9 g, 67.0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (300 mL), se enfrió hasta -20 °C y, a continuación, se trató con piridina (13.2 mL, 168.0 mmol) seguida de anhídrido trifílico (31.5 g, 112.2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -20 °C, a continuación, se diluyó con DCM (500 mL) y se lavó con bicarbonato sódico (3 x 500 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20% de EtOAc en hexano) para proporcionar el producto racémico (6.5 g, 23%) con MS (ESI ion +vo) m/z = 503.1 $[M+1]$. 1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 9.1, 8.1, 6.0 Hz, 4H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 4.80 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 14.1, 3.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H). No se observó el protón de NH.

- Se realizaron dos lotes más a la misma escala y el producto racémico combinado (20 g) se purificó mediante SFC quiral para proporcionar 2 compuestos: el 1.^{er} eluyente fue el Intermedio 19 (5.5 g, 99% de ee) y el 2.^{do} eluyente fue el Intermedio 20 (6.5 g, 99% de ee). La estereoquímica absoluta del Intermedio 19 y 20 se asignó arbitrariamente. Condiciones de SFC preparativa: columna = Lux-C3 (250 x 30mm, 5 μ m); fase móvil = 55:45 (CO₂ líquido: metanol); tasa de flujo = 150 mL/min; longitud de onda = 240 nm; tiempo del ciclo = 5 min; tiempo de ejecución = 7 min; presión = 100 bar; carga de muestra = 100 mg/inyección; la muestra se disolvió en metanol con una concentración de 1 g/mL.

55

Procedimiento alternativo para la preparación de *N*-((4*aS*,5*S*,7*a**S*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**20**).**



Preparación de (3*aR*,4*S*,6*a**S*)-6*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol (**20a**).**

- 5 El producto **19e** racémico (87.5 g) se sometió a SFC quiral para proporcionar 2 compuestos: el 1.^{er} eluyente fue (3*a**R*,4*S*,6*a**S*)-6*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol (**20a**, 34.2 g, 99% de *ee*) y el 2.^{do} eluyente fue (3*a**S*,4*R*,6*a**R*)-6*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)hexahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol (32.3 g, 99% de *ee*). MS *m/z* = 356.0 [M+H]⁺. Condiciones de SFC preparativa: columna = Chiralpak ADH (250 × 30mm, 5μm); fase móvil = 85:15 (CO₂ líquido: 20 mM NH₃ en metanol); tasa de flujo = 100 mL/min; longitud de onda = 230 nm; tiempo del ciclo = 2 min; tiempo de ejecución = 5 min; presión = 100 bar; carga de muestra = 100 mg/inyección; la muestra se disolvió en metanol con una concentración de 1 g/mL.

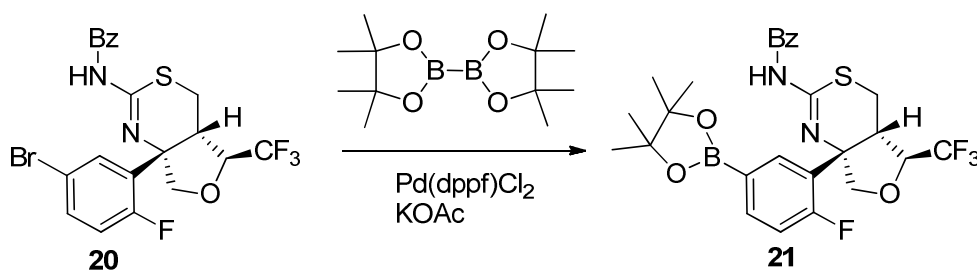
Preparación de ((2*S*,3*R*,4*S*)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metanol (20b**).**

- 15 Se añadió zinc (0) en polvo (13.8 g, 211.0 mmol) en porciones a una solución de **20a** (25 g, 70.2 mmol) en etanol (375 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se trató con HCl (84.0 mL de solución acuosa 5.0 N, 421.0 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. La masa húmeda retenida en el filtro se lavó con EtOAc (2 × 500 mL). El filtrado se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre NH₄Cl acuoso sat. (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 500 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (750 mL) y se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar **20b** (25.0 g, rendimiento de un 99%) como un sólido blanquecino que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS *m/z* = 358.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (dd, *J* = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.7, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 12.0, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (dt, *J* = 12.3, 6.8 Hz, 1H), 3.54 (dt, *J* = 11.1, 5.3 Hz, 1H), 3.01 (td, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H).

Preparación de *N*-((4*aS*,5*S*,7*a**S*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**20**).**

- 30 A una solución de **20b** (25.0 g, 69.8 mmol) en THF (250 mL) a 45 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió isotiocianato de benzoílo (11.5 g, 77.0 mmol) en THF (125 mL) gota a gota durante un periodo de 60 minutos. Se añadió CDI (22.6 g, 139.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (375.0 mL) y se trató con TFA (250.0 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación, se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con EtOAc (1.0 L) y se lavó con HCl acuoso 1.5 N (500 mL) seguido de salmuera (500 mL), se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 10% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio **20** (26.5 g, rendimiento de un 75%, 99% de *ee*) como un sólido blanco. MS *m/z* = 503.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 4H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 4.80 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dt, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.0, 3.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 14.1, 3.9 Hz, 1H). No se observó el protón de NH.

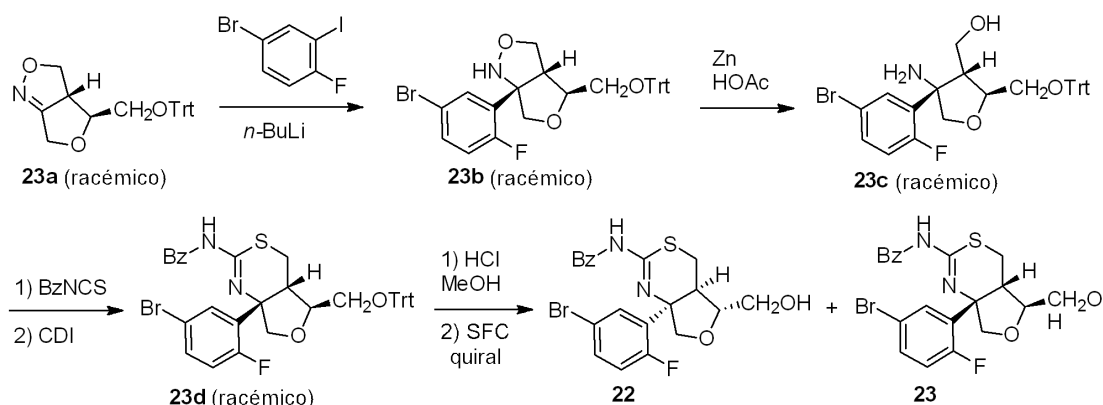
Intermedio 21: *N*-((4*aS*,5*S*,7*a**S*)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,3-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.**



Una suspensión de **20** (3.5 g, 6.95 mmol), bis(pinacolato)diboro (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, EE. UU.) (3.53 g, 13.91 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopalladio (II) y

diclorometano (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, EE. UU.) (0.284 g, 0.348 mmol), y acetato potásico (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, EE. UU., 2.047 g, 20.86 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se roció con argón durante 5 minutos, a continuación, se calentó hasta 100 °C durante 45 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc (150 mL) y un 5% de NaHCO₃ acuoso (50 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 15% de EtOAc/EtOH (3/1) en heptano) para proporcionar el éster borónico **21** (3.3 g, rendimiento de un 86%) como una espuma de color tostado. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 551.1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.06 (s, 2 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.41 Hz, 1 H), 7.43 - 7.63 (m, 4 H), 7.15 (dd, *J* = 8.22, 4.50 Hz, 1 H), 4.79 - 4.89 (m, 1 H), 4.48 - 4.58 (m, 1 H), 4.06 - 4.19 (m, 1 H), 3.56 - 3.64 (m, 1 H), 3.29 - 3.40 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 1.32 - 1.36 (s, 12 H).

Intermedio 22: *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidrometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida; **e Intermedio 23:** *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.



Preparación de una mezcla racémica de (3*aS*,4*R*)-4-((tritoloxi)metil)-3,3*a*,4,6-tetrahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol y (3*aR*,4*S*)-4-((tritoloxi)metil)-3,3*a*,4,6-tetrahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol (23b**).**

Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (Combi-Blocks, San Diego, CA, EE. UU.) (60.0 g, 197 mmol) en THF (1.0 L) a -78 °C se trató con *n*-butillitio (1.6 M en THF, 123.0 mL, 197 mmol) gota a gota seguido de eterato dietílico de trifluoruro bórico (7.36 g, 52 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a -78 °C, a continuación, se trató con una solución de **23a** (preparada de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2012098461) (40.0 g, 104 mmol) en THF (200 mL) gota a gota y se agitó a -78 °C durante 1.5 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso sat. (1.0 L) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 1.0 L). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar **23b** (21.0 g, rendimiento de un 36%). MS (ESI ion +vo) m/z: 560.2/562.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.1, 3.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 13H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 4.18 - 4.01 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 3.11 - 3.06 (m, 1H).

Preparación de la mezcla racémica de ((2*R*,3*S*,4*R*)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol y ((2*S*,3*R*,4*S*)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol (23c**).**

A una solución de **23b** (20.0 g, 35.7 mmol) en ácido acético (70 mL) a 0 °C se añadió zinc (0) en polvo (5.9 g, 89.0 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo (2 × 50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó hasta pH ~7 con solución de amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo (5 × 100 mL). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar **23c** (18.0 g, rendimiento de un 90%) el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI ion +vo) m/z: 562.2/564.2 [M+H]⁺.

Preparación de una mezcla racémica de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-((tritoloxi)metil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida y *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-((tritoloxi)metil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (23d**).**

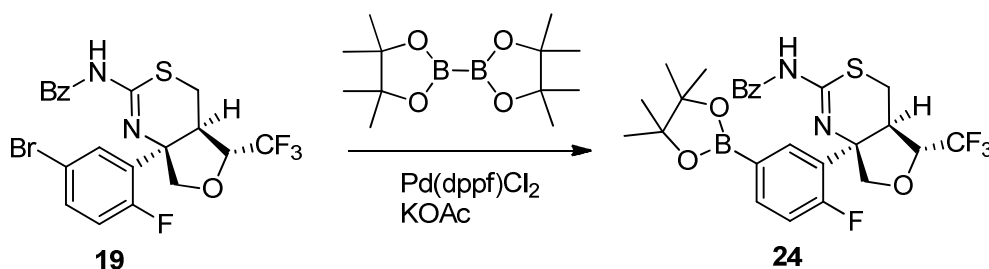
Una solución de **23c** (18.0 g, 32.1 mmol) en THF (400 mL) a 0 °C se trató con isotiocianato de benzoílo (6.27 g, 38.4 mmol) agitado a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió CDI (7.78 g, 48.0 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se desactivó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 × 500 mL). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar **23d** (13.5 g, rendimiento de un 60%). MS (ESI ion +vo) m/z: 707.1/709.1 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 5H), 7.31 - 7.26 (m, 10H), 5.29 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.04 (dd,

Preparación de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (22) y *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (23).

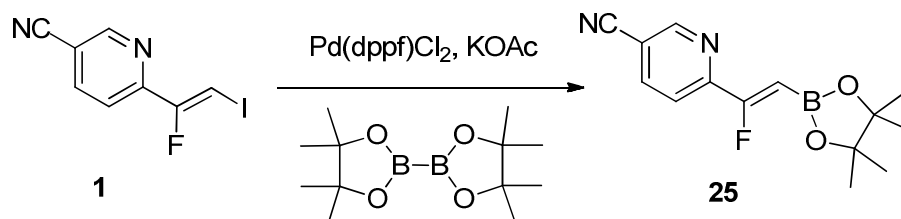
A una solución de **23d** (20.0 g, 28.3 mmol) en metanol (100 mL) a 0 °C se añadió HCl (35.0 mL de solución 4 N en metanol, 140 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 500 mL). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar una mezcla racémica de **22** y **23** (4.6 g, 35%) como un sólido blanco. MS (ESI ion +*vo*) *m/z*: 465.2/467.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (s, 2H), 7.60 - 7.44 (m, 5H), 7.05 (dd, *J* = 11.7, 8.6 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 12.3, 9. Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.23 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H). La mezcla racémica de **22** y **23** (4.6 g) se sometió a SFC quiral para proporcionar 2 compuestos: el 1.^{er} eluyente fue el Intermedio **22** (1.45 g, 100% de *ee*) como un sólido blanco y el 2.^{do} eluyente fue el Intermedio **23** (1.45 g, 99.3% de *ee*) como un sólido blanco. Método de purificación por SFC preparativa: Chiralpak IA (250 × 30 mm, 5 μm); fase móvil (70:30) = (A:B), A = CO₂ líquido, B = amoníaco 20 mM en MeOH; tasa de flujo = 100 mL/min; longitud de onda = 250 nm; presión de entrada = 205 bar; se disolvieron 4.6 g de muestra en 92 mL de THF/MeOH (1/1), carga de muestra = 1.0 mL/inyección, tiempo de ejecución = 10 minutos, tiempo del ciclo = 5 minutos. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Intermedio 23: *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.



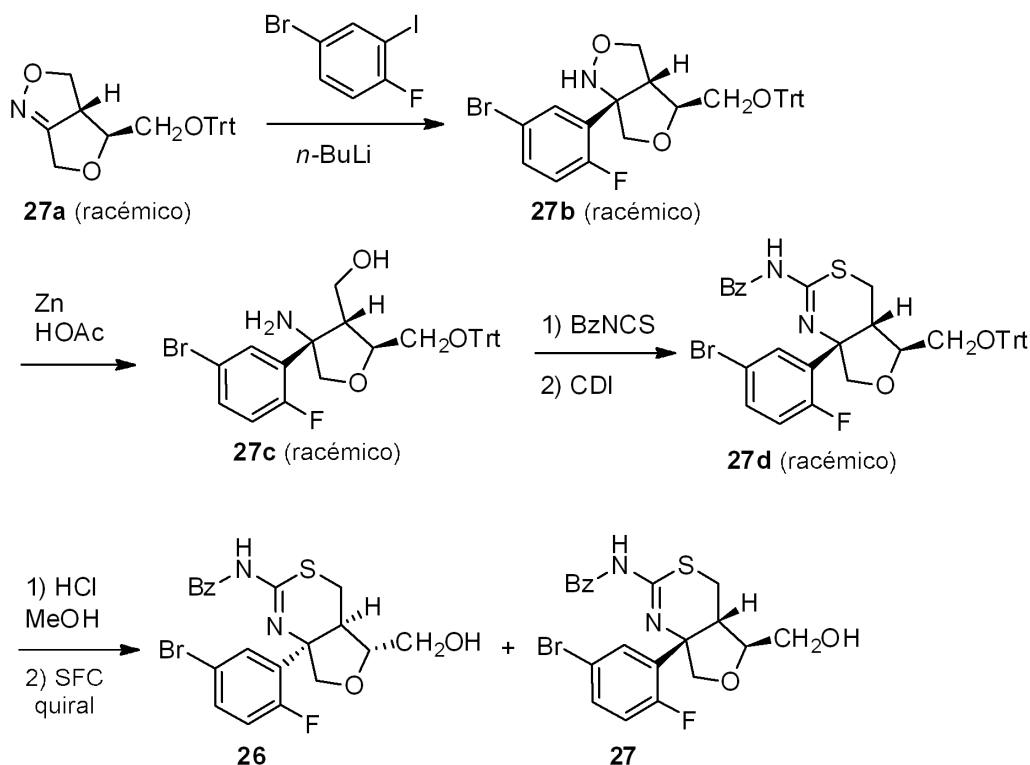
Se preparó el éster borónico **24** (3.3 g, rendimiento de un 86%) como una espuma de color tostado de una forma similar a la descrita para el éster borónico **21**, partiendo en este caso de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**19**) (3.5 g, 6.95 mmol). MS (ESI ion +*vo*) *m/z*: [M+1] = 551.1.

Intermedio 25: (Z)-6-(1-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)nicotinonitrilo.



Una mezcla de (Z)-6-(1-fluoro-2-yodovinil)nicotinonitrilo (**1**) (1.00 g, 3.65 mmol), KOAc (0.71 g, 7.30 mmol) y bis(pinacolato)diboro (Sigma-Aldrich, St. Lois, MO, EE. UU.) (1.39 g, 5.47 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y después se trató con aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.15 g, 0.18 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, a continuación, se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 20% a un 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (Z)-6-(1-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)nicotinonitrilo (**1**) (0.50 g, 1.82 mmol, rendimiento de un 50%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion positivo) *m/z*: no ionizado. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.99 - 8.63 (m, 1H), 8.20 - 7.84 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 52.8 Hz, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 12H). ¹⁹F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -112.82 (s).

Intermedio 26: *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida e **Intermedio 27:** *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.



Preparación de una mezcla racémica de (3*aS*,4*R*)-4-((tritoloxi)metil)-3,3*a*,4,6-tetrahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol y (3*aR*,4*S*)-4-((tritoloxi)metil)-3,3*a*,4,6-tetrahidrofuro[3,4-*c*]isoxazol (27b).

Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (Combi-Blocks, San Diego, CA, EE. UU.) (60.0 g, 197 mmol) en THF (1.0 L) a -78 °C se trató con *n*-butillitio (1.6 M en THF, 123.0 mL, 197 mmol) gota a gota seguido de eterato dietílico de trifluoruro bórico (7.36 g, 52 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a -78 °C, a continuación, se trató con una solución de **27a** (preparada de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2012098461) (40.0 g, 104 mmol) en THF (200 mL) gota a gota y se agitó a -78 °C durante 1.5 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso sat. (1.0 L) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 1.0 L). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar **27b** (21.0 g, rendimiento de un 36%). MS (ESI ion +vo) *m/z*: 560.2/562.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.1, 3.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 13H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 4.18 - 4.01 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 3.11 - 3.06 (m, 1H).

Preparación de la mezcla racémica de ((2*R*,3*S*,4*R*)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol y ((2*S*,3*R*,4*S*)-4-amino-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-((tritoloxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metanol (27c).

A una solución de **27b** (20.0 g, 35.7 mmol) en ácido acético (70 mL) a 0 °C se añadió zinc (0) en polvo (5.9 g, 89.0 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con acetato de etilo (2 × 50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó hasta pH ~7 con solución de amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo (5 × 100 mL). La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar **27c** (18.0 g, rendimiento de un 90%) el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI ion +vo) *m/z*: 562.2/564.2 [M+H]⁺.

Preparación de una mezcla racémica de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-((tritoloxi)metil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida y *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-((tritoloxi)metil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (27d).

Una solución de **27c** (18.0 g, 32.1 mmol) en THF (400 mL) a 0 °C se trató con isotiocianato de benzoilo (6.27 g, 38.4 mmol), a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió CDI (7.78 g, 48.0 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se desactivó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 × 500 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar **27d** (13.5 g, rendimiento de un 60%). MS (ESI ion +vo) *m/z*: 707.1/709.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H),

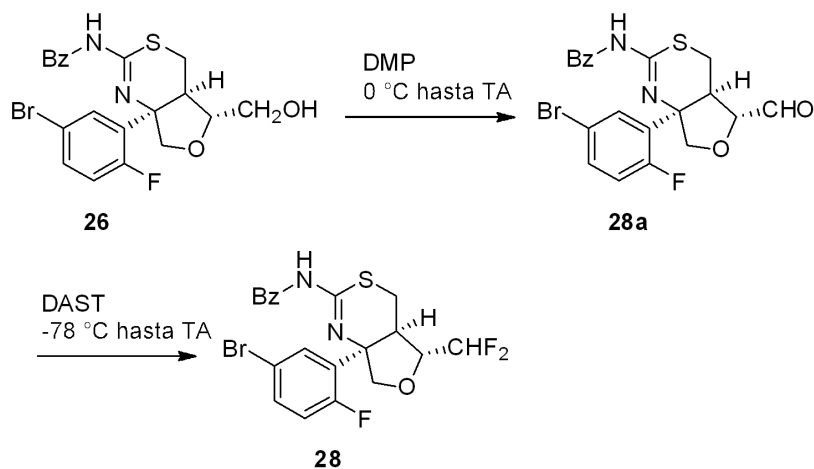
7.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 5H), 7.31 - 7.26 (m, 10H), 5.29 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 12.0, 8.2$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.31-3.19 (m, 2H).

Preparación de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (26) y *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (27).

A una solución de **27d** (20.0 g, 28.3 mmol) en metanol (100 mL) a 0 °C se añadió HCl (35.0 mL de solución 4 N en metanol, 140 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 500 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos **26** y **27** (4.6 g, rendimiento de un 35%) como un sólido blanco. MS (ESI ion +ve) m/z : 465.2/467.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (s, 2H), 7.60 - 7.44 (m, 5H), 7.05 (dd, $J = 11.7, 8.6$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 12.3, 9.0$ Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.23 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.04 (s, 1H).

La mezcla racémica de los compuestos **26** y **27** (4.6 g) se sometió a SFC quiral para proporcionar 2 compuestos: el 1.º eluyente fue el Intermedio **26** (1.45 g, 100% de *ee*) obtenido como un sólido blanco y el 2.º eluyente fue el Intermedio **27** (1.45 g, 99.3% de *ee*) obtenido como un sólido blanco. Método de purificación por SFC preparativa: Chiralpak IA (250 × 30 mm, 5 μm); fase móvil (70:30) = (A:B), A = CO₂ líquido, B = amoníaco 20 mM en MeOH; tasa de flujo = 100 mL/min; longitud de onda = 250 nm; presión de entrada = 205 bar; se disolvieron 4.6 g de muestra en 92 mL de THF/MeOH (1/1), carga de muestra = 1.0 mL/inyección, tiempo de ejecución = 10 minutos, tiempo del ciclo = 5 minutos. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

Intermedio 28: *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (26).

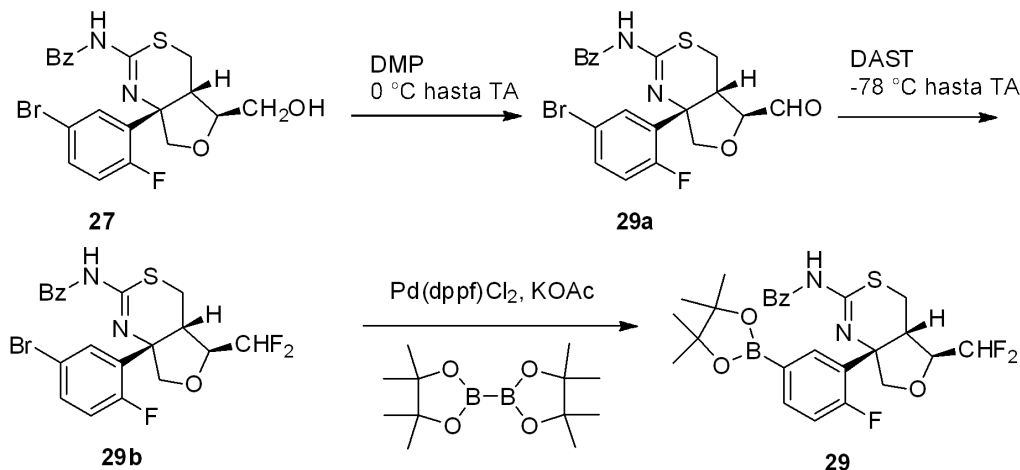


A una solución de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**26**) (1.00 g, 2.15 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se añadió peryodinato de Dess-Martin (1.82 g, 4.30 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h, a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas, se desactivó con una solución de bicarbonato sódico sat. (20 mL) y se extrajo con DCM (2 × 20 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-formil-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**28a**) (0.8 g, rendimiento de un 79%) como un sólido amarillo claro. Este material se utilizó sin purificación.

A una solución de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-formil-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida cruda (**28a**) (0.8 g, 1.70 mmol) en DCM (10 mL) a -78 °C se añadió DAST (0.57 mL, 4.32 mmol) gota a gota. Después de agitar la mezcla de reacción durante 3 h a -78 °C, se desactivó con una solución de bicarbonato sódico sat. (10 mL) y se extrajo con DCM (2 × 50 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (de un 15% a un 20% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**28**) (0.15 g, 0.31 mmol, rendimiento de un 18%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion positivo) m/z : 485.0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.12 (s, 2H), 7.97 - 7.72 (m, 2H), 7.52 (dt, $J = 30.7, 8.5$ Hz, 3H), 7.17 (dd, $J = 12.5, 8.2$ Hz, 1H), 6.03 (ddd, $J = 57.6, 54.8, 3.6$ Hz, 1H),

5.05 - 3.98 (m, 3H), 3.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 1H), 1.56 - 1.39 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroformo- d) δ -111.05 (s, 1F), -132.12 (m, 2F).

Intermedio 29: *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(difluorometil)-7a-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (29).



5

Preparación de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (29b).

Este **29b** (0.15 g, 0.31 mmol) en forma de sólido blanquecino se preparó a partir del Intermedio **27** (1.00 g, 2.15 mmol) en una secuencia en 2 pasos similar a la descrita para el Intermedio **28**. MS (ESI ion positivo) m/z : 485.0 ($M+1$). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.94 - 7.31 (m, 5H), 7.05 (dd, $J = 11.8, 8.6$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.20 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroformo- d) δ -111.05 (s, 1F), -132.12 (m, 2F).

10

Preparación de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(difluorometil)-7a-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (29).

Una mezcla de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**29b**) (0.10 g, 0.21 mmol), bis(pinacolato)diboro (65 mg, 0.25 mmol), y acetato potásico (42 mg, 0.43 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos, a continuación, se trató con aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (9 mg). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 minutos y después se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la masa húmeda retenida en el filtro se lavó con acetato de etilo (10 mL). El filtrado se evaporó al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 20% a un 30% de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el Intermedio **29** (65 mg, rendimiento de un 59%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion positivo) m/z : 533.1 ($M+1$). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.12 (s a, 2H), 7.91 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 12.5, 8.2$ Hz, 1H), 6.03 (ddd, $J = 57.6, 54.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.36 (s, 12H); ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroformo- d) δ -112.82 (s, 1F), -132.12 (d, 2F).

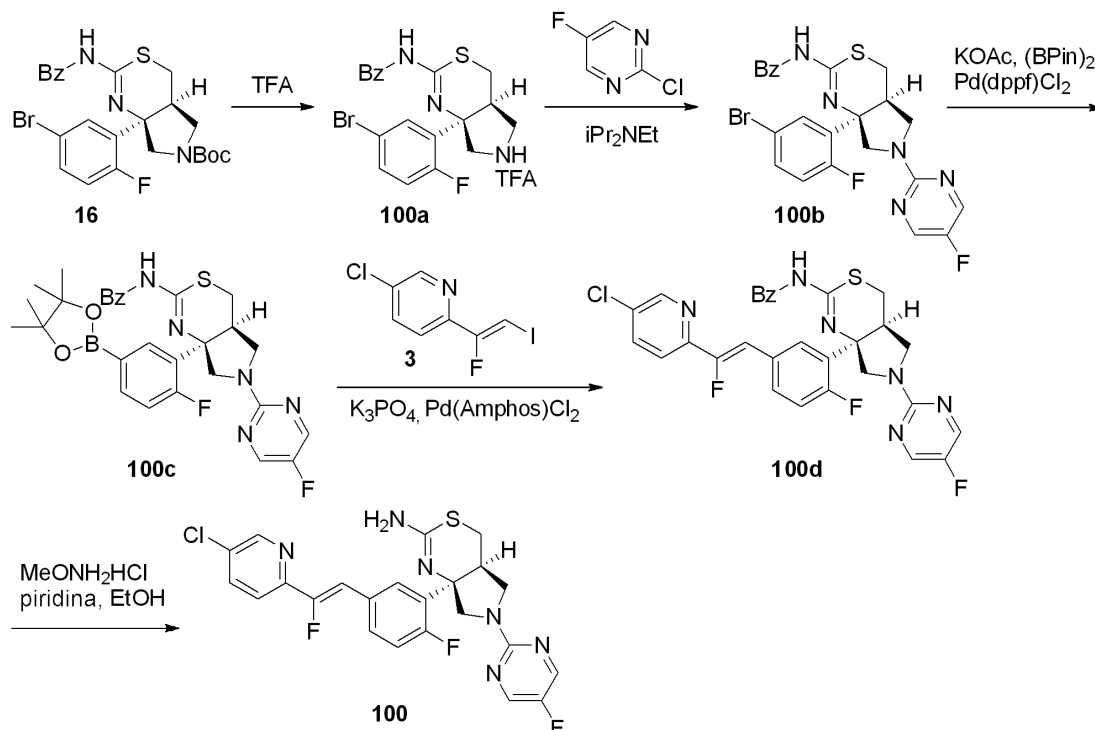
15

20

25

EJEMPLOS

Ejemplo 100: *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.



5 **Preparación de *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (100b).**

A una solución de compuesto **16** (1.00 g, 1.87 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente se añadió TFA (1.00 mL, 13.10 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 18 horas, a continuación, se concentró al vacío para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**100a**) (813 mg), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 434/436 (*M*+1).

Una mezcla de **100a** (813 mg, 1.87 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2.28 mL, 13.10 mmol), y 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (Matrix Scientific) (1.15 mL, 9.36 mmol) en dioxano (6 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano) para obtener *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**100b**) (0.88 g, rendimiento de un 89%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 530/532 (*M*+1).

Preparación de *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (100c).

Una mezcla de *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**100b**) (0.88 g, 1.66 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.55 g, 2.16 mmol), acetato potásico (0.49 g, 4.98 mmol) en dioxano (10 mL) se purgó con argón, a continuación, se trató con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II) con DCM (95 mg, 0.12 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. La masa húmeda retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con heptano. La mezcla se filtró para proporcionar *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**100c**) (0.96 g, rendimiento de un 100%) como un sólido marrón. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 578 (*M*+1).

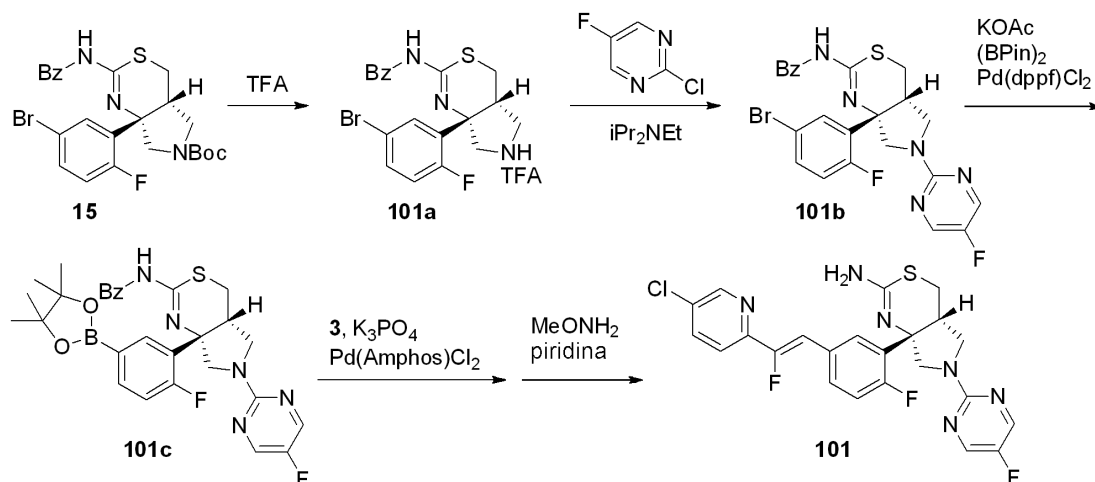
Preparación de *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (100*d*).

Una mezcla de **100c** (0.15 g, 0.26 mmol), (*Z*)-5-cloro-2-(1-fluoro-2-yodovinil)piridina (**3**) (0.08 g, 0.28 mmol), Pd(Phosphos)Cl₂ (0.018 g, 0.026 mmol), y fosfato potásico (0.14 g, 0.64 mmol) en dioxano (1.5 mL) y agua (0.25 mL) se purgó con argón y, a continuación, se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano) para obtener *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**100d**) (82 mg, rendimiento de un 52%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 607 (M+1).

Preparación de *N*-((4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (100).

Una mezcla de **100d** (0.070 g, 0.115 mmol), clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (TCI America) (0.193 g, 2.306 mmol) y piridina (0.187 mL, 2.306 mmol) en etanol (2 mL) se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con Na₂CO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de EtOAc:EtOH (3:1) en heptano) para obtener (4*aS*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)amina (Ejemplo **100**, 57 mg, rendimiento de un 98%) como un sólido blanco. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 503 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.54 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 1.96, 8.02 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.37, 8.41 Hz, 1H), 6.95-7.15 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 2.64, 11.25 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.24 (tt, *J* = 4.23, 8.39 Hz, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H).

Ejemplo 101: (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)amina;



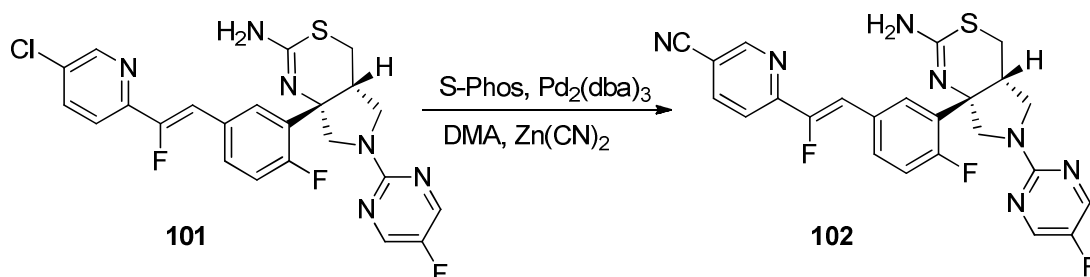
Preparación de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (101*c*).

Se preparó el éster borónico **101c** en una secuencia similar a la descrita para el éster borónico **100c**, partiendo en este caso de (4*aR*,7*aS*)-2-benzamida-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,6,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**15**). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 578 (M+1).

Preparación de (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)amina (101).

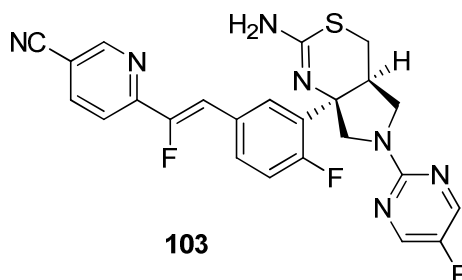
Este compuesto (86 mg, rendimiento global de un 52%) se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo **100**, partiendo en este caso del éster borónico **101c** (200 mg, 0.34 mmol) y el yoduro de vinilo **3** (108 mg, 0.38 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 503 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.54 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 2.15, 8.02 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.24 Hz, 1H), 6.95-7.14 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 2.54, 11.15 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.22 Hz, 2H), 3.24 (tt, *J* = 4.40, 8.41 Hz, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H). El NH₂ no era claro en la RMN.

Ejemplo 102: 6-((*Z*)-2-(3-((4*R*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



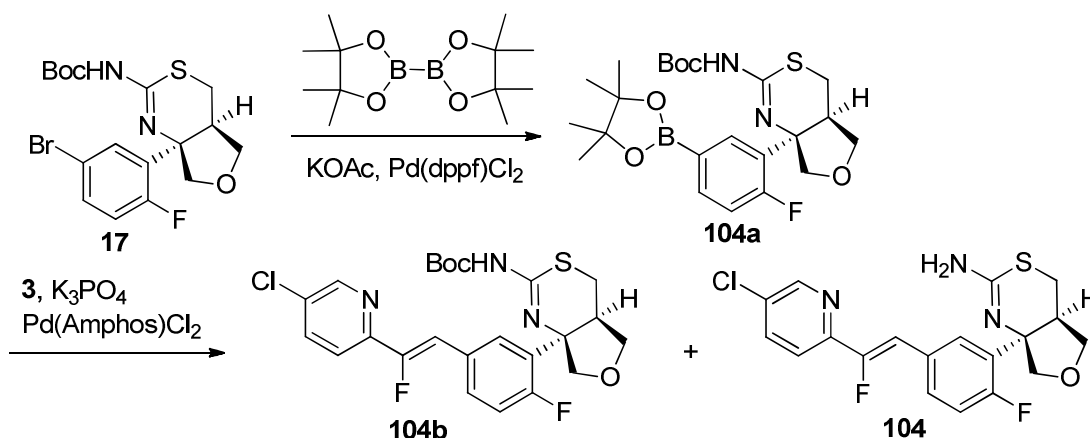
Un vial de 3-mL se cargó con (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**101**) (37.5 mg, 0.075 mmol), cianuro de zinc (26 mg, 0.224 mmol), dicitohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (9.18 mg, 0.022 mmol), Pd₂(dba)₃ (10.2 mg, 0.011 mmol) y *N,N*-dimetilacetamida (0.8 mL). El vial se purgó con argón y se selló. La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. La masa húmeda retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc/EtOH (3/1) en heptano) para proporcionar el Ejemplo **102** (29 mg, rendimiento de un 78%) como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 494 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.83 (s, 1 H), 8.23 (s, 2 H), 8.02 (dd, *J* = 8.31, 2.05 Hz, 1H), 7.62 - 7.79 (m, 3 H), 7.24 (d, *J* = MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 494 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.23 (s, 2 H), 8.02 (dd, *J* = 8.31, 2.05 Hz, 1H), 7.62 - 7.79 (m, 3 H), 7.24 (d, *J* = 38.73 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 11.93, 8.61 Hz, 1 H), 4.37 (d, *J* = 11.35 Hz, 1 H), 3.75 - 3.93 (m, 3 H), 3.25 (tt, *J* = 8.31, 4.30 Hz, 1 H), 2.88 - 3.13 (m, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -109.21 (s, 1F), -125.17 (s, 1F), -158.01 (s, 1F).

Ejemplo 103: 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aR*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



Este compuesto (17 mg, rendimiento de un 60%) como un sólido amarillo se preparó de una forma similar a la descrita para el **Ejemplo 102**, partiendo en este caso del Ejemplo **100** (29 mg, 0.058 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 494 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.96-8.09 (m, 1H), 7.61-7.78 (m, 3H), 7.03-7.27 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.72-3.93 (m, 3H), 3.25 (tt, *J* = 4.23, 8.29 Hz, 1H), 2.88-3.12 (m, 2H), 2.88-3.12 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -109.20 (d, *J* = 1.73 Hz, 1F), -125.18 (s, 1F), -158.03 (s, 1F).

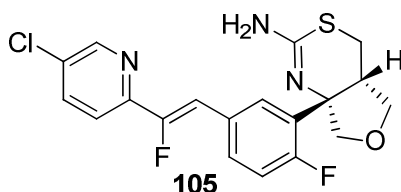
Ejemplo 104: (4a*R*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Se preparó ((4a*R*,7a*R*)-7a-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**104a**) de una forma similar a la descrita para el éster borónico **100c**, partiendo en este caso de ((4a*R*,7a*R*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**17**). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 479.1 (*M*+1). El producto **104a** se utilizó sin purificación adicional.

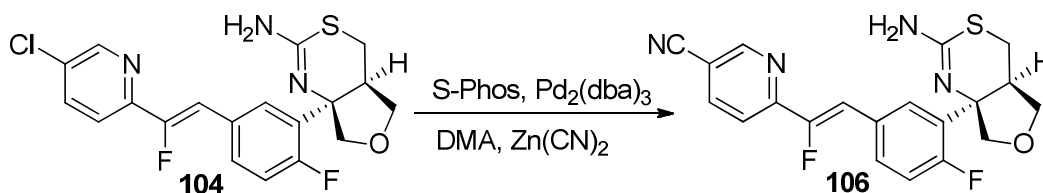
Utilizando el éster borónico **104a** (140 mg, 0.29 mmol) y el yoduro de vinilo **3** (91 mg, 0.32 mmol) como materiales de partida, la reacción de acoplamiento de Suzuki se llevó a cabo de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **100**. El LCMS mostró la formación de dos productos, el **104b** protegido con Boc y el **104** de-Boc. La purificación de la mezcla cruda por cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en DCM) proporcionó el Ejemplo **104** (49 mg, rendimiento de un 41%) como un sólido amarillo claro. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 408 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 7.64-7.78 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 6.97-7.13 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 4.04-4.19 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 5.18, 12.81 Hz, 1H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -110.61 (s, 1F), -123.80 (s, 1F).

Ejemplo 105: (4a*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Este compuesto se preparó en una secuencia similar a la descrita para el Ejemplo **104**, partiendo en este caso de ((4a*S*,7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**18**). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 408 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.55 (s, 1H), 7.64-7.78 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 6.96-7.15 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.03-4.22 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 3.02-3.17 (m, 2H), 2.81-2.91 (m, 1H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -110.62 (s, 1F), -123.64 (s a, 1F).

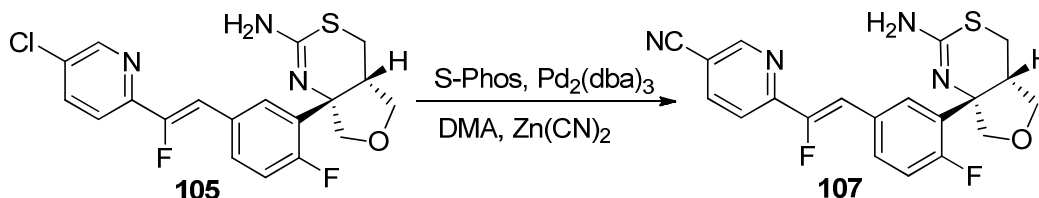
Ejemplo 106: 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*R*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



Este compuesto (11 mg, rendimiento de un 33%) se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **102**, partiendo en este caso del Ejemplo **104** (35 mg, 0.086 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 399 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.83 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 2.05, 8.31 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.86, 7.92 Hz, 1H), 7.68-7.75

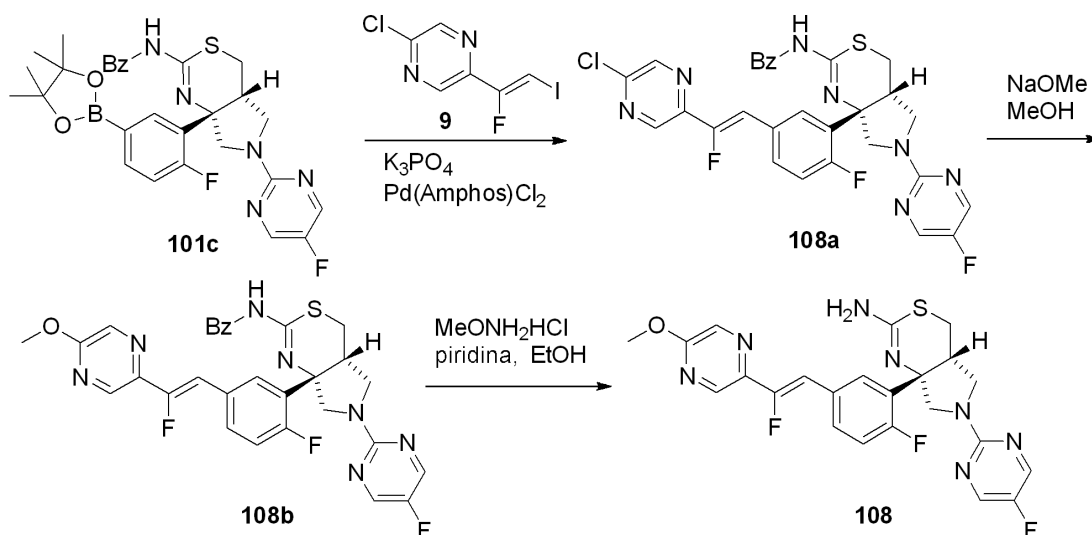
(m, 2H), 7.26 (d, $J = 22.30$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.51, 11.84$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 4.03-4.22 (m, 2H), 3.86 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 3.02-3.14 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H). El NH_2 no era claro. ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -109.12 (d, $J = 1.73$ Hz, 1F), -125.22 (d, $J = 0.87$ Hz, 1F).

Ejemplo 107: 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aS*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



Este compuesto (15 mg, rendimiento de un 32%) se preparó de una forma similar a la descrita para el **Ejemplo 102**, partiendo en este caso del **Ejemplo 105** (30 mg, 0.074 mmol). MS (ESI, ion positivo) m/z : 399 ($M+1$). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8.83 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.05, 8.31$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 2.05, 7.92$ Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 37.95$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.51, 11.83$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 0.88, 8.71$ Hz, 1H), 4.03-4.26 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 2.15, 8.80$ Hz, 1H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H). El NH_2 no era claro. ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -109.11 (d, $J = 1.73$ Hz, 1F), -125.24 (d, $J = 1.73$ Hz, 1F).

Ejemplo 108: (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Preparación de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (108a).

Una mezcla de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**101c**) (0.200 g, 0.346 mmol), yoduro de vinilo **9** (0.207 g, 0.727 mmol), fosfato potásico (0.184 g, 0.866 mmol), y Pd(Amphos)Cl₂ (0.025 g, 0.035 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (0.50 mL) se purgó con argón, a continuación, el vial se selló y se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar **108a** como un sólido blanquecino (0.15 g, rendimiento de un 71%). MS (ESI, ion positivo) m/z : 608 ($M+1$).

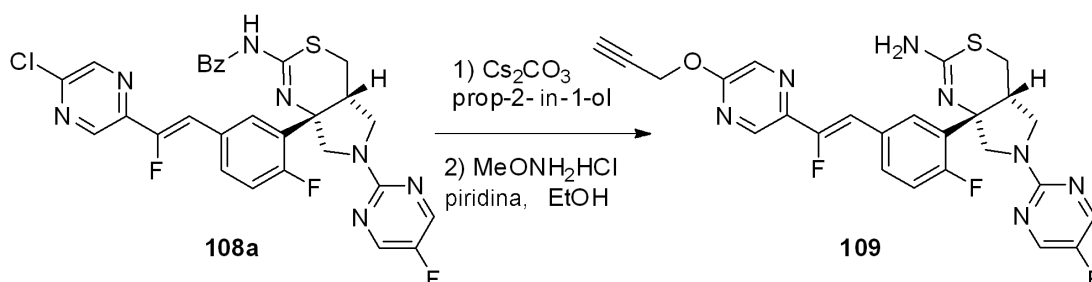
Preparación de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (108b).

Una mezcla de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**108a**) (0.040 g, 0.064 mmol) y solución de metóxido sódico (25% en peso en metanol, 1.50 mL, 6.58 mmol) se calentó hasta 70 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **108b**, el cual se utilizó en forma de crudo (el rendimiento teórico eran 40 mg). MS (ESI, ion positivo) m/z : 604 ($M+1$).

Preparación de (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina (108).

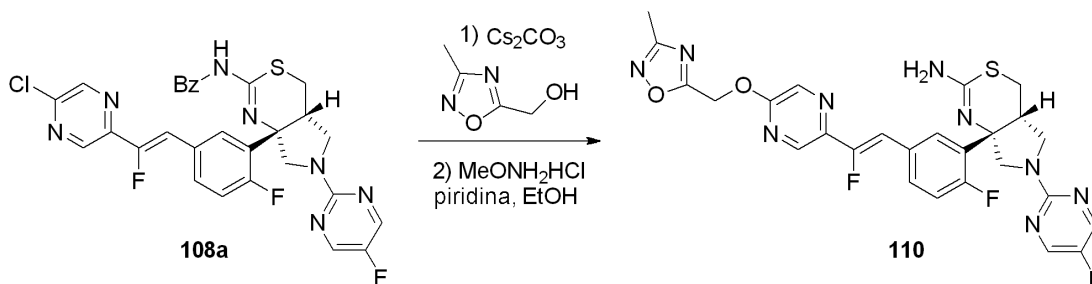
Una mezcla de **108b** (0.040 g, 0.066 mmol), clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (0.138 g, 1.657 mmol) y piridina (0.134 mL, 1.657 mmol) en etanol (2 mL) se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc y agua. La solución orgánica se lavó secuencialmente con NH₄Cl acuoso sat., NaOH acuoso 1.0 M y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en DCM) para proporcionar el Ejemplo **108** como un sólido blanco (12 mg, rendimiento de un 36% en dos pasos). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 500 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 2.35, 4.70, 8.41 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.15, 8.02 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.61, 12.13 Hz, 1H), 6.71-6.88 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.35 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 2.54, 11.15 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.22 Hz, 2H), 3.26 (tt, *J* = 4.28, 8.34 Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -111.29 (s, 1F), -125.19 (s, 1F), -158.09 (s, 1F).

Ejemplo 109: (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-ilo)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina.



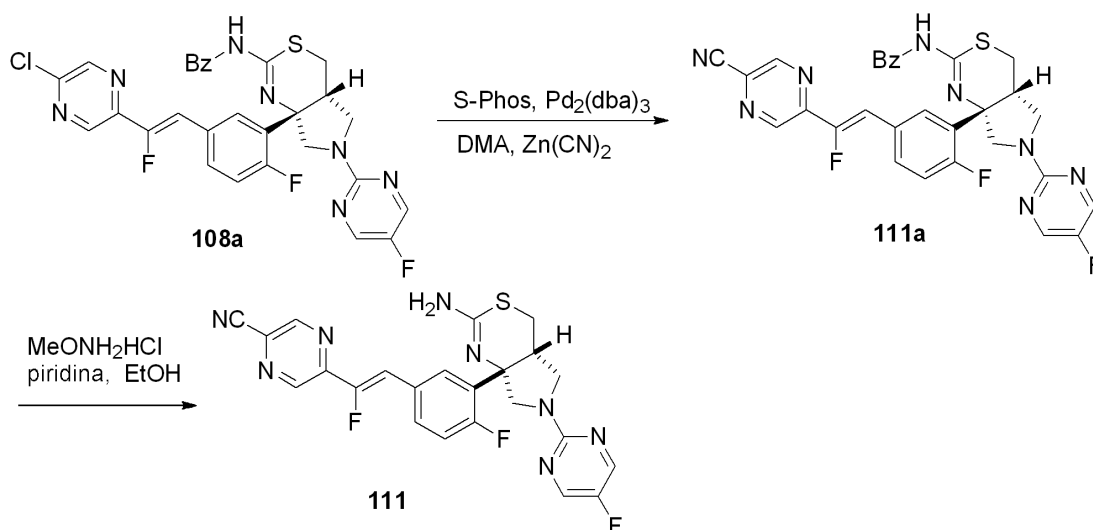
Este compuesto (22 mg, rendimiento global de un 56%) como un sólido blanco se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo **108**, partiendo en este caso de **108a** (0.046 g, 0.077 mmol) y prop-2-in-1-ol (Sigma-Aldrich) (0.045 mL, 0.768 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 524 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.38 (s, 1H), 8.15-8.30 (m, 3H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.96, 8.02 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.61, 12.13 Hz, 1H), 6.75-6.91 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 2.35 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 2.45, 11.05 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.22 Hz, 2H), 3.24 (tt, *J* = 4.35, 8.26 Hz, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 1H), 2.53 (t, *J* = 2.35 Hz, 1H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -111.02 (d, *J* = 1.73 Hz, 1F), -125.44 (d, *J* = 1.73 Hz, 1F), -158.16 (s, 1F).

Ejemplo 110: (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina.



Este compuesto (33 mg, rendimiento de un 50%) se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **109**, partiendo en este caso de **108a** (70 mg, 0.115 mmol) y (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol (Enamine LLC., Monmouth Jct., NJ, EE. UU.) (66 mg, 0.576 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 582 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.34 (d, *J* = 18.19 Hz, 2H), 8.22 (s, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.96, 8.02 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.51, 12.03 Hz, 1H), 6.76-6.92 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 2.45, 11.05 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.24 (tt, *J* = 4.25, 8.36 Hz, 1H), 2.90-3.12 (m, 2H), 2.43 (s, 3H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -110.83 (d, *J* = 1.73 Hz, 1F), -125.59 (s, 1F), -158.15 (s, 1F).

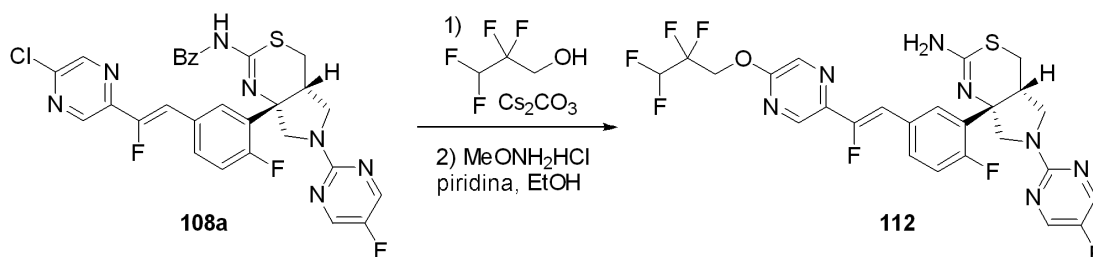
Ejemplo 111: 5-((*Z*)-2-(3-((4*R*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo.



Se preparó *N*-((4*R*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**111a**) (35 mg, rendimiento de un 36%) como un sólido amarillo de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **102**, partiendo en este caso de *N*-((4*R*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**108a**) (100 mg, 0.164 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 599 (*M*+1).

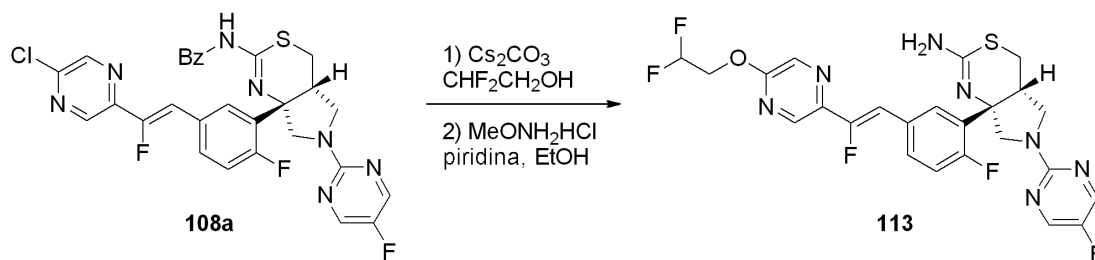
Se preparó 5-((*Z*)-2-(3-((4*R*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazino-2-carbonitrilo (Ejemplo **111**) (16 mg, rendimiento de un 55%) como un sólido amarillo se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **109**, partiendo en este caso de **111a** (35 mg, 0.058 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 495 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.63-7.80 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 37.17 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.61, 11.93 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.77-3.93 (m, 3H), 3.27 (s a, 1H), 2.92-3.12 (m, 2H). El NH₂ no era claro.

Ejemplo 112: (4*R*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



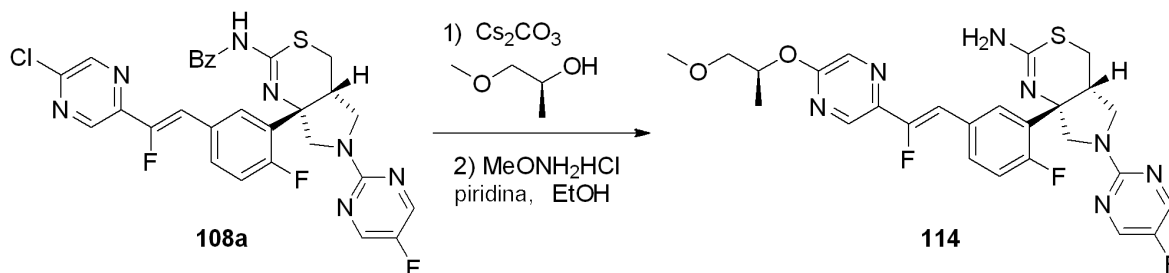
Este compuesto (31 mg, rendimiento global de un 62%) se preparó de manera similar a la descrita para el Ejemplo **109**, partiendo en este caso de **108a** (50 mg, 0.082 mmol) y 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-ol (Sigma-Aldrich) (54 mg, 0.411 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 600 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.96, 8.02 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.51, 12.03 Hz, 1H), 6.78-6.95 (m, 1H), 5.85-6.19 (m, 1H), 4.81 (t, *J* = 12.62 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.73-3.94 (m, 3H), 3.25 (tt, *J* = 4.28, 8.34 Hz, 1H), 2.86-3.13 (m, 2H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -110.75 (s, 1F), -123.88 (t, *J* = 3.04 Hz, 2F), -125.61 (s, 1F), -137.85 (t, *J* = 3.47 Hz, 2F), -158.14 (s, 1F).

Ejemplo 113: (4*R*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrololo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



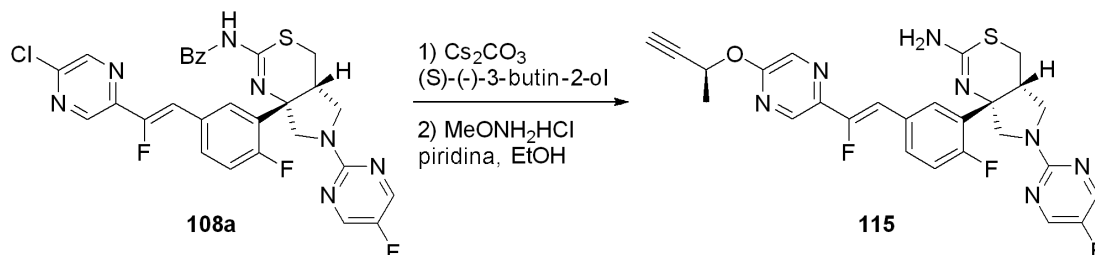
Este compuesto (12 mg, rendimiento global de un 46%) como un sólido blanco se preparó de una manera similar a la descrita para el **Ejemplo 109**, partiendo en este caso de 2,2-difluoroetanol (Accela Chembio Inc., San Diego, CA, EE. UU.) (22 mg, 0.271 mmol) y **108a** (27 mg, 0.045 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 550 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.51, 12.03 Hz, 1H), 6.75-6.93 (m, 1H), 5.96-6.35 (m, 1H), 4.60 (dt, *J* = 4.11, 13.40 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.26 (tt, *J* = 4.13, 8.19 Hz, 1H), 2.90-3.14 (m, 2H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -110.89 (s, 1F), -125.52 (s a, 1F), -125.66 (s, 2F), -158.09 (s a, 1F).

Ejemplo 114: (4*R*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(((*S*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrololo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Este compuesto (10 mg, rendimiento global de un 39%) como un sólido blanco se preparó de manera similar a la descrita para el **Ejemplo 109**, partiendo en este caso de (*S*)-1-metoxi-2-propanol (Sigma-Aldrich) (24 mg, 0.271 mmol) y **108a** (27 mg, 0.045 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 558 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 3.03, 5.58 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.51, 12.03 Hz, 1H), 6.69-6.88 (m, 1H), 5.37-5.51 (m, 1H), 4.49 (s a, 2H), 4.36 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 1.86, 11.25 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.53-3.66 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.24 (tt, *J* = 4.25, 8.26 Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.26 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -111.32 (s, 1F), -125.21 (s, 1F), -158.20 (s, 1F).

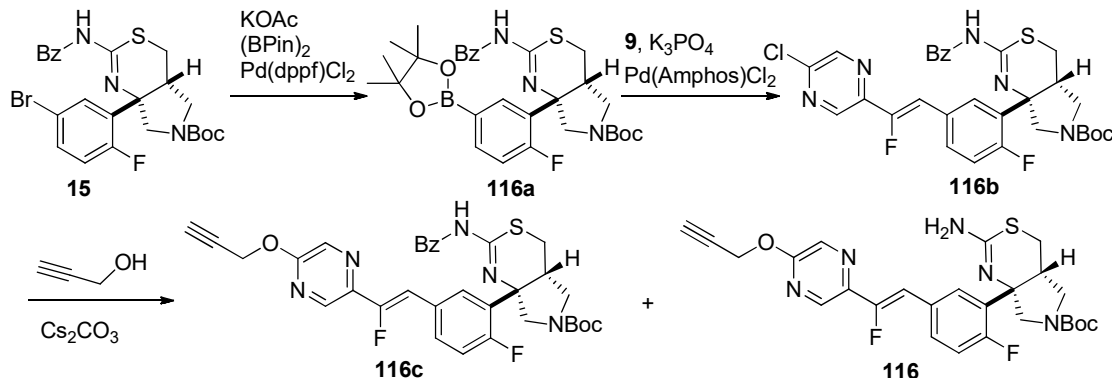
Ejemplo 115: (4*R*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-((*S*)-but-3-in-2-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrololo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Este compuesto (4.3 mg, rendimiento global de un 18%) como un sólido blanco se preparó de manera similar a la descrita para el **Ejemplo 109**, partiendo en este caso de (*S*)-(-)-3-butin-2-ol (Alfa Aesar) (18 mg, 0.257 mmol) y **108a** (26 mg, 0.043 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 538 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.38 (s, 1H), 8.15-8.27 (m, 3H), 7.68 (dd, *J* = 2.54, 6.06 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.61, 12.13 Hz, 1H), 6.71-6.90 (m, 1H), 5.76 (c, *J* = 6.52 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 3.25 (td, *J* = 3.89, 8.07 Hz, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.65

Hz, 3H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -111.13 (s, 1F), -125.31 (s a, 1F), -158.10 (s a, 1F).

Ejemplo 116: (4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo.



Preparación de (4*aR*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (116*a*).

Una mezcla de (4*aR*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (15) (2.05 g, 3.84 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.28 g, 5.06 mmol), acetato potásico (1.13 g, 11.51 mmol) en 1,4-dioxano (20.0 mL) se purgó con argón, a continuación, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II) con DCM (0.19 g, 0.23 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 1 hora, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. La masa húmeda retenida en el filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el éster borónico 116*a* como un sólido beis que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 582 (M+1).

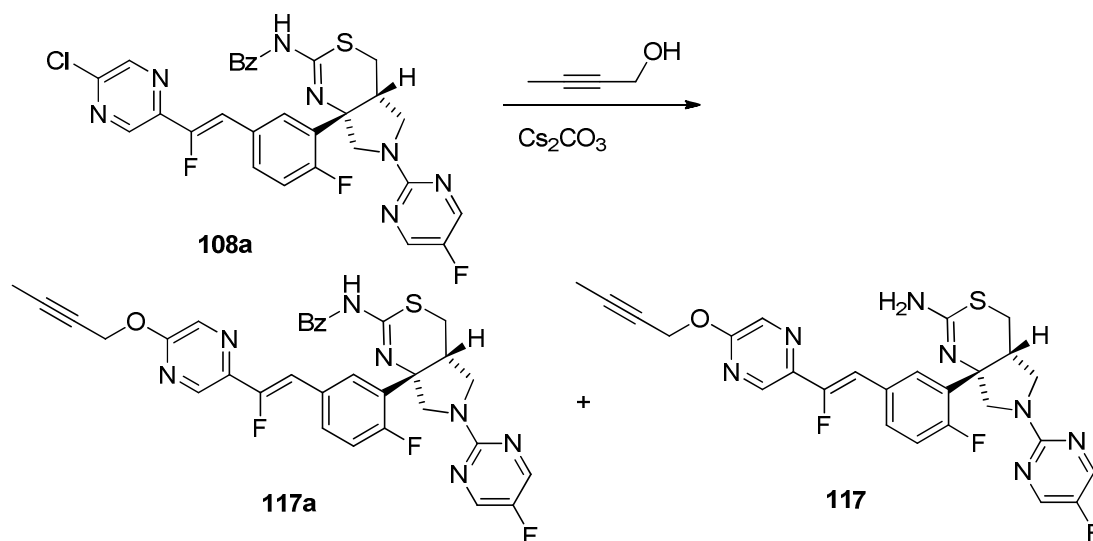
Preparación de (4*aR*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (116*b*).

Este compuesto (0.75 g, rendimiento de un 46%) en forma de sólido beis se preparó mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki similar a la descrita para el compuesto 100*d*, partiendo en este caso del éster borónico 116*a* (1.54 g, 2.65 mmol) y el yoduro de vinilo 9 (0.78 g, 2.75 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 612 (M+1).

Preparación de (4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (116).

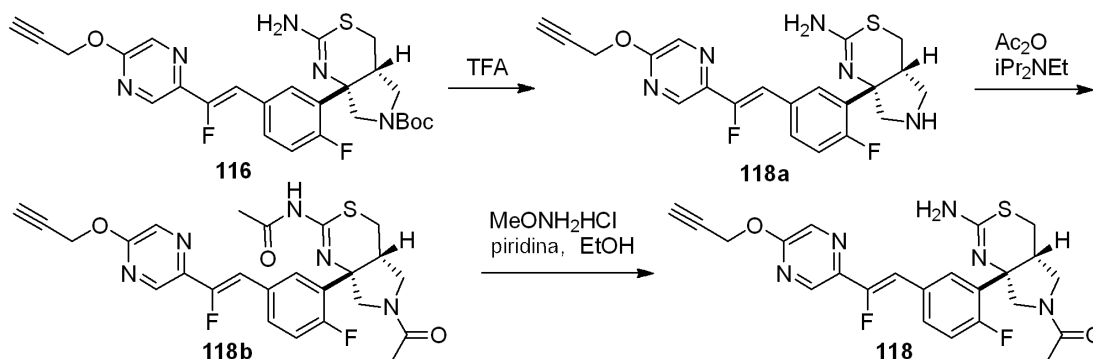
Una mezcla de (4*aR*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (116*b*, 0.74 g, 1.22 mmol), alcohol propargílico (0.36 mL, 6.11 mmol), y carbonato de cesio (1.194 g, 3.66 mmol) en THF (10 mL) se calentó hasta 55 °C durante 8 horas, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. El LCMS mostró la presencia de dos productos (116*c* y 116). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar 2 compuestos. El 1.^{er} eluyente fue (4*aR*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (116*c*, 0.23 g, rendimiento de un 30%) como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 612 (M+1). El 2.^{do} eluyente fue (4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 116, 0.308 g, rendimiento de un 48%) como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 528 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.51, 12.03 Hz, 1H), 6.75-6.92 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 2.35 Hz, 2H), 4.44 (s a, 2H), 4.09-4.21 (m, 1H), 3.51-3.65 (m, 3H), 2.81-3.16 (m, 3H), 2.53 (t, *J* = 2.35 Hz, 1H), 1.44-1.50 (m, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -111.64--110.37 (m, 1F), -125.85--124.75 (m, 1F).

Ejemplo 117: (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Una mezcla de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**108a**, 28 mg, 0.047 mmol), but-2-in-1-ol (130 mg, 1.862 mmol) y carbonato de cesio (45 mg, 0.140 mmol) en THF (0.2 mL) se calentó hasta 60 °C durante 3.5 horas. El LCMS indicó la formación de 2 productos, con MS (ESI, ión positivo) *m/z*: 642.2 (*M*+1) y 538.2 (*M*+1) para **117a** y **117**, respectivamente. Se continuó el calentamiento hasta que la conversión al producto **117** fue completa. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en DCM) para proporcionar el Ejemplo **117** (18 mg, rendimiento de un 73%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 538.2 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.37 (s, 1H), 8.19-8.28 (m, 3H), 7.67 (s a, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.61, 11.93 Hz, 1H), 6.72-6.92 (m, 1H), 4.99 (s a, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.76-3.92 (m, 3H), 3.19-3.31 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 1H), 1.89 (s, 3H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -111.12 (s, 1F), -125.35 (s, 1F), -158.17 (s, 1F).

Ejemplo 118: 1-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)etanona.



Preparación de (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (118a**).**

Una mezcla de Ejemplo **116** (0.161 g, 0.306 mmol) en TFA (0.341 mL, 4.43 mmol) y DCM (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación, se enfrió hasta 0 °C y se basificó mediante la adición gota a gota de NaOH acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con DCM seguido de EtOAc. La solución orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **118a** (0.131 g, rendimiento de un 100%) como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 428 (*M*+1).

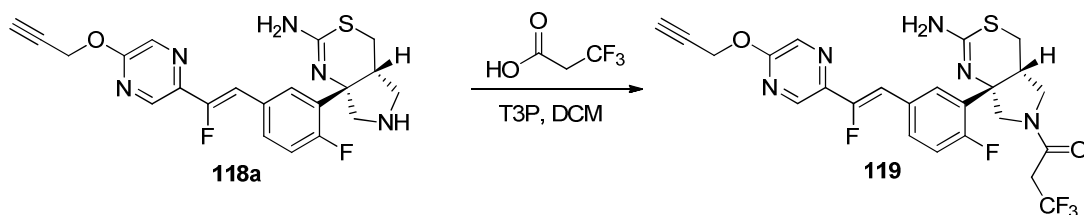
Preparación de *N*-((4*aR*,7*aS*)-6-acetil-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)acetamida (118*b*).

A una mezcla de (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**118a**) (0.020 g, 0.047 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.024 mL, 0.140 mmol) en DCM (1 mL) se añadió anhídrido acético (4.86 μ L, 0.051 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, a continuación, se diluyó con Na₂CO₃ acuoso sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en DCM) para proporcionar **118b** (13 mg, rendimiento de un 54%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 512 (*M*+1).

Preparación de 1-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)etanona (118).

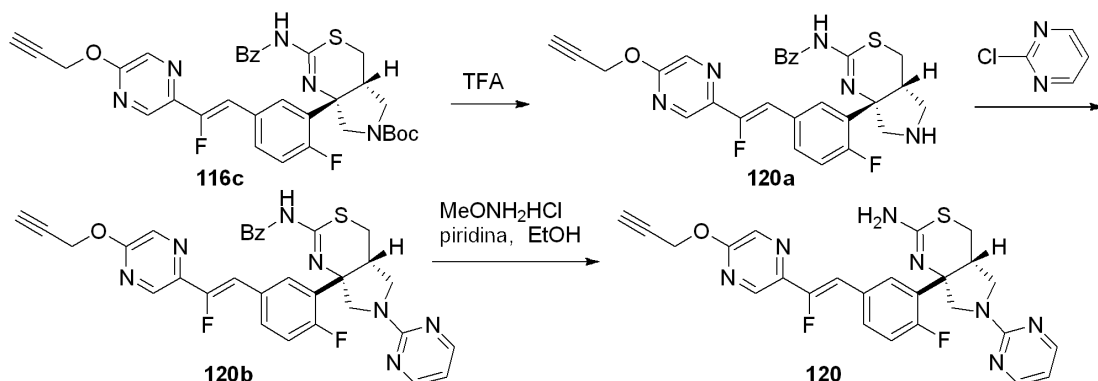
Una mezcla de *N*-((4*aR*,7*aS*)-6-acetil-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)acetamida (**118b**, 13.0 mg, 0.025 mmol), clorhidrato de metoxilamina (10.61 mg, 0.127 mmol), y piridina (10.36 μ L, 0.127 mmol) en etanol (1 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas, a continuación, se diluyó con Na₂CO₃ acuoso sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc/EtOH (3/1) en heptano) para proporcionar el Ejemplo **118** (11 mg, rendimiento de un 92%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 470 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.35-8.46 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (s a, 1H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 1H), 6.77-6.92 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.17-4.30 (m, 1H), 3.62-3.88 (m, 3H), 3.13-3.32 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 13.30 Hz, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.53 (s a, 1H), 1.99-2.12 (m, 3H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -111.33 (m, 1F), -125.21 (m, 1F).

Ejemplo 119: 1-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona.



Una mezcla de (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**118a**) (19.5 mg, 0.046 mmol), ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (Sigma-Aldrich) (23 mg, 0.182 mmol) en DCM (0.5 mL) a temperatura ambiente se trató con solución de anhídrido propilfosfónico (Sigma-Aldrich) (50% en peso en EtOAc, 0.109 mL, 0.182 mmol) y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con Na₂CO₃ acuoso sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano) para proporcionar el compuesto del título (Ejemplo **119**) (10 mg, rendimiento de un 41%) como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 538 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.36 - 8.43 (m, 1 H), 8.22 - 8.29 (m, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 1 H), 7.03 - 7.15 (m, 1 H), 6.76 - 6.93 (m, 1 H), 5.04 (d, *J* = 2.35 Hz, 2 H), 4.18 - 4.35 (m, 1 H), 3.62 - 3.94 (m, 3 H), 3.10 - 3.33 (m, 3 H), 2.98 - 3.10 (m, 1 H), 2.81 - 2.93 (m, 1 H), 2.53 (t, *J* = 2.35 Hz, 1 H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -62.34 (m, 3F), -111.59 (m, 1F), -125.45 (m, 1F).

Ejemplo 120: (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Preparación de *N*-((4*R*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (120a**).**

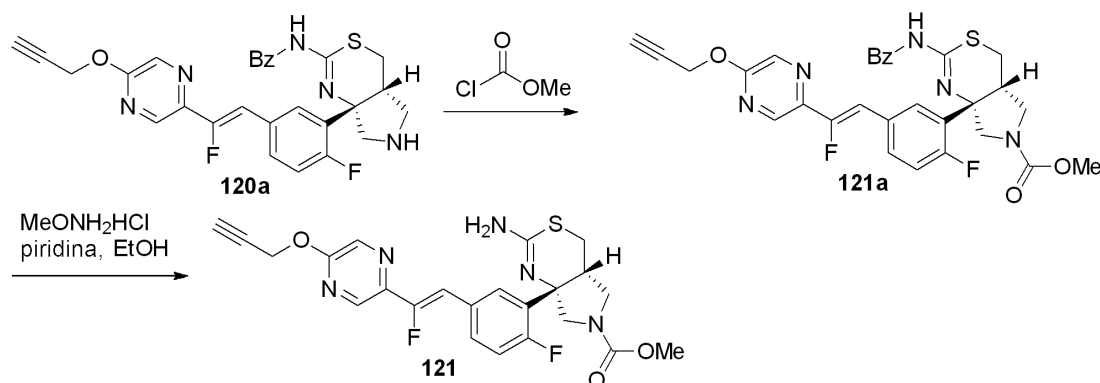
Una mezcla de (4*R*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-tetrahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**116c**) (0.205 g, 0.325 mmol) en TFA (0.36 mL, 4.71 mmol) y DCM (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación, se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se neutralizó con NaOH acuoso 1 M y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **120a** (0.160 g, rendimiento de un 93%) como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 532 (*M*+1).

Preparación de *N*-((4*R*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (120b**).**

Una mezcla de *N*-((4*R*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**120a**) (0.040 g, 0.075 mmol), 2-cloropiridina (Acros Organics) (0.043 g, 0.376 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.105 mL, 0.602 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1 mL) se calentó en un vial sellado a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con Na₂CO₃ acuoso sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar **120b** (36.8 mg, rendimiento de un 80%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 610 (*M*+1).

Preparación de (4*R*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (120**).**

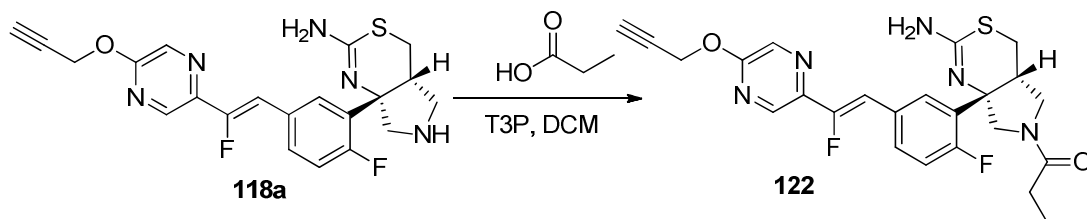
Una mezcla de *N*-((4*R*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**120b**) (36.8 mg, 0.060 mmol), clorhidrato de metoxilamina (55 mg, 0.664 mmol) y piridina (0.054 mL, 0.664 mmol) en etanol (2 mL) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, a continuación, se lavó secuencialmente con NH₄Cl, NaOH acuoso 1.0 M y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en DCM) para proporcionar el Ejemplo **120** (22.2 mg, rendimiento de un 73%) como un sólido blanco. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 506 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.69 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 2.25, 4.60, 8.41 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.05, 7.92 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.61, 12.13 Hz, 1H), 6.73-6.90 (m, 1H), 6.50 (t, *J* = 4.79 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 2.35 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 11.15 Hz, 1H), 3.74-3.98 (m, 3H), 3.24 (tt, *J* = 4.35, 8.26 Hz, 1H), 2.89-3.12 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 2.45 Hz, 1H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -110.99 (d, *J* = 1.73 Hz, 1F), -125.44 (d, *J* = 1.73 Hz, 1F).

Ejemplo 121: (4*R*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-tetrahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de metilo.**Preparación de (4*R*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-tetrahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de metilo (**121a**).**

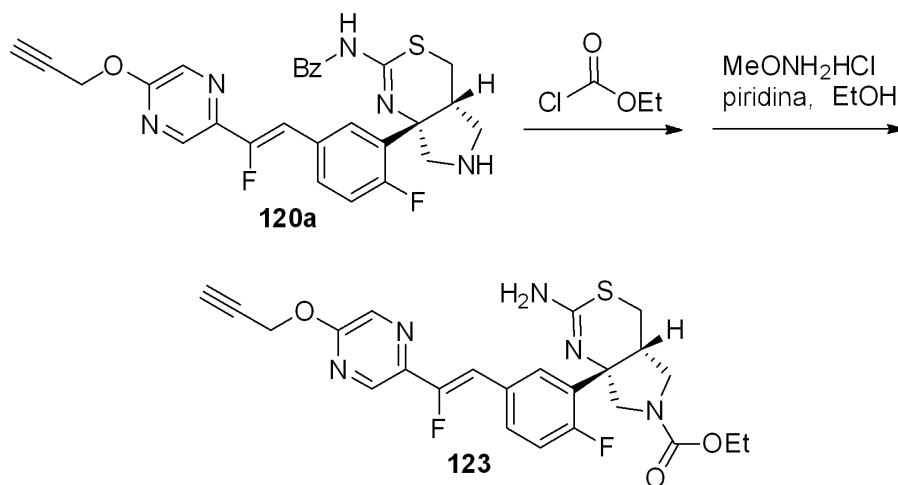
Una mezcla de *N*-((4*R*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrolro[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**120a**) (33.5 mg, 0.063 mmol) y cloroformiato de metilo (0.024 mL, 0.315 mmol, Aldrich) en DCM (1 mL) a temperatura ambiente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0.077 mL, 0.441 mmol) y se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar **121a** (34.8 mg, rendimiento de un 94%) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 590 (*M*+1).

Preparación de (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de metilo (121).

Este compuesto (22.3 mg, 78%) en forma de sólido blanco se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **120**, partiendo en este caso de **121a** (34.8 mg, 0.059 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (0.054 g, 0.649 mmol). MS (ESI, ion positivo) m/z : 486 ($M+1$). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 2.05, 7.92$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.51, 12.03$ Hz, 1H), 6.74-6.91 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 2.54$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 7.63$ Hz, 2H), 4.13-4.23 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 6H), 3.11 (td, $J = 4.25, 8.31$ Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.53 (t, $J = 2.45$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -111.23 (d, $J = 18.21$ Hz, 1F), -125.32 (d, $J = 13.01$ Hz, 1F).

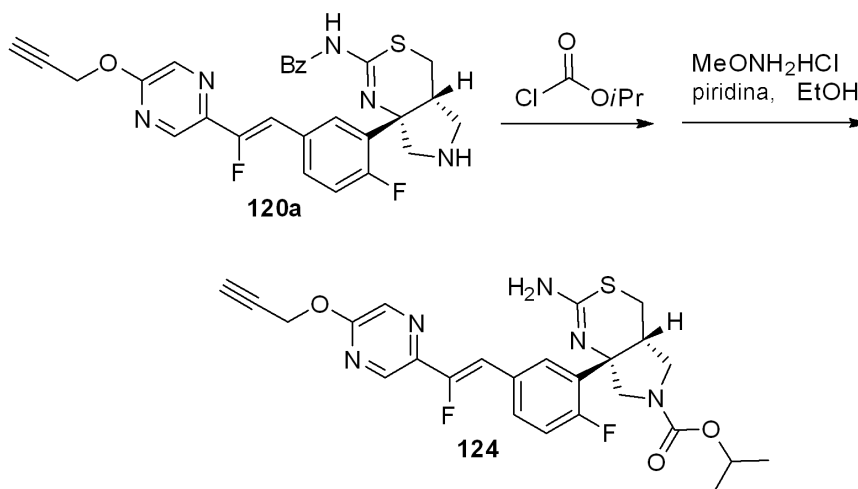
Ejemplo 122: 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)propan-1-ona.

Este compuesto (7 mg, rendimiento de un 27%) en forma de sólido blanquecino se preparó de forma similar a la descrita para el Ejemplo **119**, partiendo en este caso de **118a** (22 mg, 0.05 mmol) y ácido propiónico (19 mg, 0.25 mmol). MS (ESI, ion positivo) m/z : 484 ($M+1$). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8.36-8.46 (m, 1H), 8.27 (s a, 1H), 7.67 (s a, 1H), 7.58 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.02-7.15 (m, 1H), 6.74-6.94 (m, 1H), 4.99-5.08 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.17-4.29 (m, 1H), 3.59-3.89 (m, 3H), 3.08-3.28 (m, 1H), 3.03 (d, $J = 13.30$ Hz, 1H), 2.80-2.94 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.21-2.38 (m, 2H), 1.18 (c, $J = 6.98$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -111.27 (d, $J = 34.68$ Hz, 1F), -125.22 (d, $J = 76.29$ Hz, 1F).

Ejemplo 123: (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de etilo.

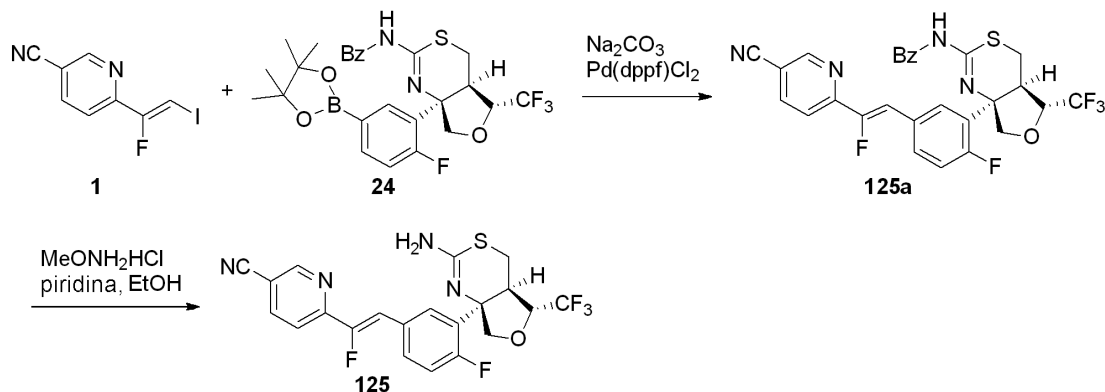
Este compuesto (18 mg, rendimiento de un 91%) en forma de sólido blanco se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **121**, partiendo en este caso de **120a** (21 mg, 0.04 mmol) y cloroformato de etilo (21 mg, 0.20 mmol). MS (ESI, ion positivo) m/z : 500 ($M+1$). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.71, 12.03$ Hz, 1H), 6.75-6.92 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 2.35$ Hz, 2H), 4.46 (s a, 2H), 4.13-4.23 (m, 3H), 3.56-3.73 (m, 3H), 3.11 (tt, $J = 4.28, 8.44$ Hz, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 2.53 (t, $J = 2.45$ Hz, 1H), 1.26-1.29 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -111.11 (m, 1F), -125.35 (m, 1F).

Ejemplo 124: (4*R*,7*aS*)-2-amino-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-yn-1-ilo)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de isopropilo.



Este compuesto (16 mg, rendimiento de un 76%) en forma de sólido blanco se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **121**, partiendo en este caso de **120a** (21 mg, 0.04 mmol) y cloroformiato de isopropilo (Sigma-Aldrich) (0.20 mL de solución 1.0 M en tolueno, 0.20 mmol). MS (ESI, ion positivo) *m/z*: 514 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (s a, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.51, 12.03 Hz, 1H), 6.75-6.93 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 2.35 Hz, 2H), 4.88-5.01 (m, 1H), 4.08-4.23 (m, 1H), 3.55-3.77 (m, 3H), 3.16 (dd, *J* = 4.40, 8.12 Hz, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.82-2.95 (m, 1H), 2.53 (t, *J* = 2.35 Hz, 1H), 1.23-1.29 (m, 6H). El NH₂ no era claro. ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -111.20 (m, 1F), -125.67 (m, 1F).

Ejemplo 125: 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.

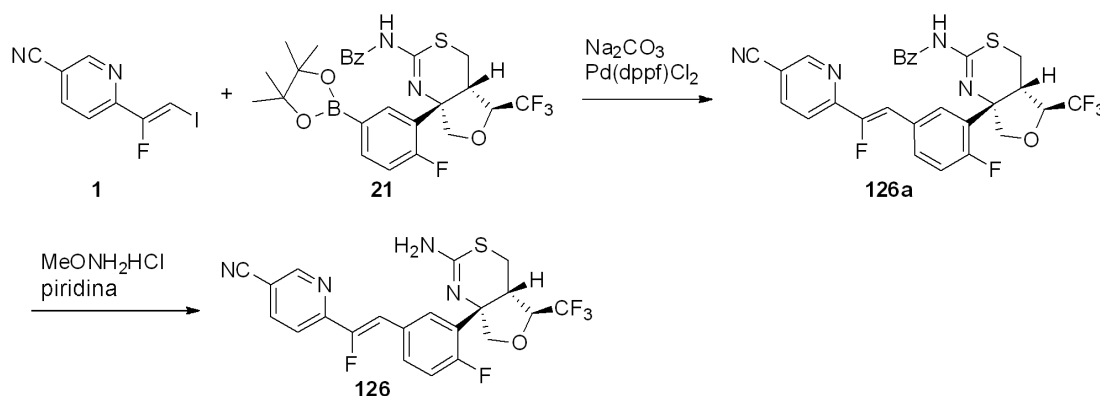


Preparación de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (125a).

Una suspensión del éster borónico **24** (1.30 g, 2.36 mmol), el yoduro de vinilo **1** (0.97 g, 3.54 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosino)ferrocenopaladio(II) y diclorometano (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, EE. UU.) (58 mg, 0.07 mmol), carbonato sódico (0.75 g, 7.09 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5 mL) se roció con argón durante 5 minutos. La suspensión se calentó hasta 70 °C con agitación rápida durante 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (60 mL) y NaHCO₃ acuoso al 5% (30 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó con MgSO₄, a continuación, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 15% de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano) para proporcionar *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**125a**), 0.95 g, rendimiento de un 70%) como una espuma de color tostado. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [*M*+1] = 571.1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.83 (s, 1 H), 7.98 - 8.10 (m, 3 H), 7.77 - 7.86 (m, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 2 H), 7.16 - 7.33 (m, 3 H), 4.77 - 4.89 (m, 1 H), 4.66 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 4.04 (d a, *J* = 8.02 Hz, 1 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.23 (d a, *J* = 14.09 Hz, 1 H), 2.87 (dd a, *J* = 13.89, 3.52 Hz, 1 H).

Preparación del Ejemplo 125.

Una suspensión de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**125a**) (900 mg, 1.57 mmol), clorhidrato de metoxilamina (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, EE. UU., 659 mg, 7.89 mmol), y piridina (643 μ L, 7.89 mmol) en EtOH (6 mL) se calentó hasta 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (60 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (40 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. A continuación, el sólido se suspendió en EtOH hirviendo (5 mL), y después de enfriar el líquido se descartó. El sólido blanco resultante se secó durante la noche a 50 °C con una corriente suave de argón para proporcionar 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (Ejemplo **125**) (375 mg, rendimiento de un 51%) como un sólido blanco. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 467.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 8.41, 1.96 Hz, 1 H), 7.87 (d a, *J* = 8.02 Hz, 2 H), 7.74 - 7.80 (m, 1 H), 7.24 - 7.40 (m, 2 H), 6.33 (s, 2 H), 4.68 (quin, *J* = 7.38 Hz, 1 H), 4.40 (d, *J* = 8.02 Hz, 1 H), 3.84 (d a, *J* = 6.26 Hz, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.08 (dd, *J* = 13.99, 2.84 Hz, 1 H), 2.88 (dd, *J* = 13.99, 3.81 Hz, 1 H).

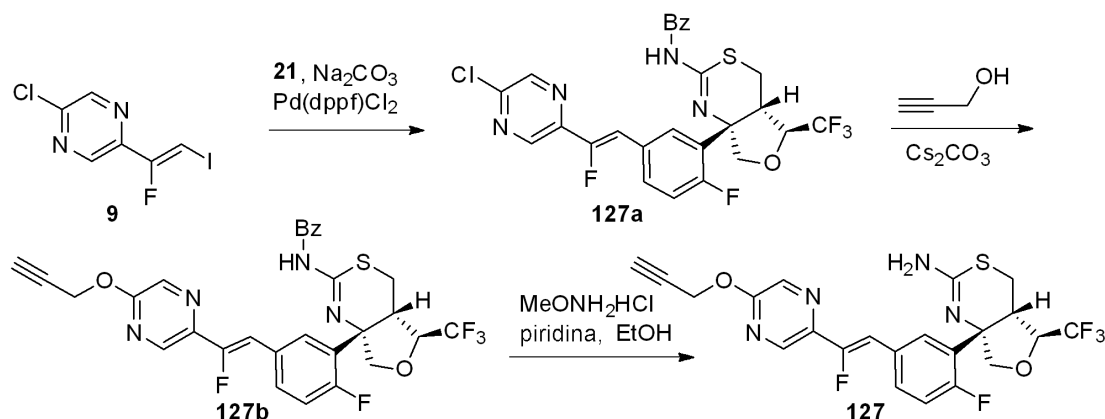
Ejemplo 126: 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.**Preparación de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**126a**).**

Este compuesto (2.0 g, rendimiento de un 69%) en forma de espuma de color tostado se preparó de una forma similar a la descrita para el compuesto **125a**, utilizando en este caso el éster borónico **21** (2.80 g, 5.09 mmol) y (*Z*)-6-(1-fluoro-2-yodovinil)nicotinonitrilo (**1**) (1.81 g, 6.61 mmol) como materiales de partida. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 571.1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.77-8.80 (m, 1H), 7.95-8.06 (m, 3H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 14.90 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 15.10 Hz, 2H), 7.12-7.29 (m, 3H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 13.69 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 2.74, 13.69 Hz, 1H).

Preparación del Ejemplo 126.

Una suspensión de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**126a**) (2.00 g, 3.51 mmol), clorhidrato de metoxilamina (1.46 g, 17.53 mmol), y piridina (11.93 mL, 140 mmol) se calentó hasta 60 °C durante 90 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre DCM (75 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (50 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (25 mL). La solución orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 10 a un 25% de EtOH/EtOAc (1:3) en DCM) para proporcionar el producto deseado (MS (ESI ión +vo) *m/z*: [M+1] = 467.0) como un sólido marrón que contenía una pequeña cantidad de impureza. El material se disolvió en DCM/MeOH, a continuación, se adsorbió en gel de sílice (20 g) después de eliminar el disolvente a presión reducida. El material se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc (0.3% de AcOH) en heptano (0.3% de AcOH)) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. A continuación, el sólido blanco resultante se repartió entre EtOAc (75 mL) y NaOH acuoso 1 M (50 mL). La fase acuosa separada se extrajo una vez con EtOAc (20 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con MgSO₄, se filtró, a continuación, se concentró a presión reducida para proporcionar 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (Ejemplo **126**) (0.75 g, rendimiento de un 46%) como un sólido blanco. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 467.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.45 (dd, *J* = 8.31, 1.66 Hz, 1 H), 7.88 (d a, *J* = 8.22 Hz, 2 H), 7.79 (d a, *J* = 3.52 Hz, 1 H), 7.25 - 7.41 (m, 2 H), 6.33 (s, 2 H), 4.68 (quin, *J* = 7.48 Hz, 1 H), 4.40 (d, *J* = 7.82 Hz, 1 H), 3.85 (d a, *J* = 7.04 Hz, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.89 (dd, *J* = 13.79, 3.42 Hz, 1 H).

Ejemplo 127: (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-iniloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Preparación de 127a: *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.

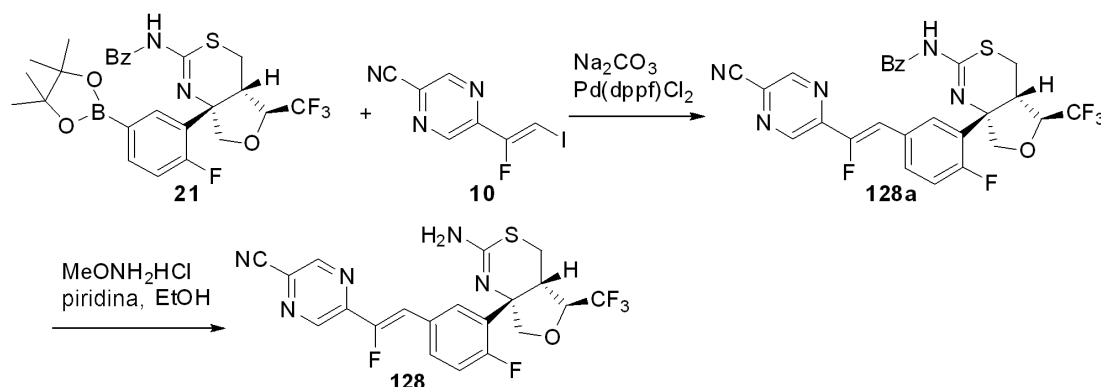
Este compuesto (1.3 g, rendimiento de un 77%) en forma de sólido blanco se preparó de una forma similar a la descrita para el compuesto **125a**, partiendo en este caso del éster borónico **21** (1.60 g, 2.91 mmol) y el yoduro de vinilo **9** (1.24 g, 4.36 mmol). MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 581.0.

Preparación de 127b: *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-iniloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida.

Una suspensión de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**127a**) (1.30 g, 2.24 mmol), alcohol propargílico (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, EE. UU.) (0.66 mL, 11.19 mmol), carbonato de cesio (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, EE. UU.) (2.18 g, 6.71 mmol) en THF (10 mL) se agitó durante 18 horas a 20 °C. La reacción se repartió entre EtOAc (40 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (20 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 20% de EtOAc/ EtOH (3:1) en heptano) para proporcionar *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-iniloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**127b**) (780 mg, rendimiento de un 58%) como una espuma blanca. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 601.1.

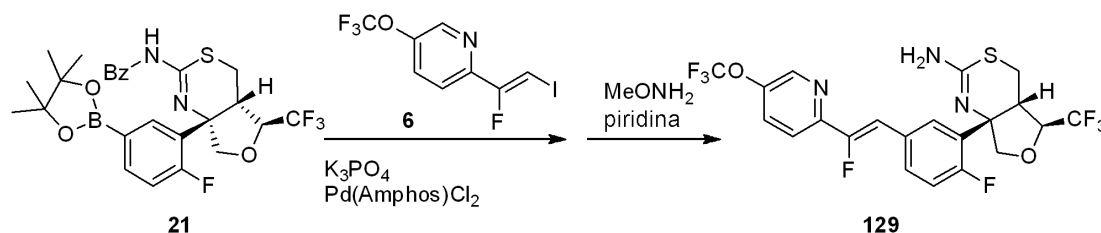
Preparación de acetato de (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (127**).**

Una suspensión de **127b** (780 mg, 1.30 mmol), clorhidrato de metoxilamina (1085 mg, 12.99 mmol) y piridina (1.06 mL, 12.99 mmol) en EtOH (5 mL) se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. A continuación, la reacción se repartió entre EtOAc (40 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (25 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 100% de EtOAc (0.3% de AcOH) en heptano (0.3% de AcOH)) proporcionó acetato de (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (Ejemplo **127**) (425 mg, rendimiento de un 59%) como un sólido blanco. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 497.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.96 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.81 (d, *J* = 8.02 Hz, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 12.23, 8.51 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J* = 41.28 Hz, 1 H), 6.33 (s, 2 H), 5.09 (d, *J* = 2.15 Hz, 2 H), 4.68 (quin, *J* = 7.43 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 8.02 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J* = 6.65 Hz, 1 H), 3.62 (t, *J* = 2.25 Hz, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 1 H), 3.09 (dd, *J* = 13.79, 2.84 Hz, 1 H), 2.89 (dd, *J* = 13.99, 3.81 Hz, 1 H), 1.91 (s, 3 H).

Ejemplo 128: 5-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo.

La *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**128a**) (320 mg, rendimiento de un 62%) en forma de sólido blanco se preparó de una forma similar a la descrita para el compuesto **125a**, partiendo en este caso del éster borónico **21** (500 mg, 0.91 mmol) y (*Z*)-5-(1-fluoro-2-yodovinil)pirazino-2-carbonitrilo (**10**) (375 mg, 1.36 mmol). MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 572.0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s a, 2H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.24 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 14.70 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 15.30 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H), 4.78-4.88 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 14.67 Hz, 1H), 2.83-2.94 (m, 1H).

El 5-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo **128**) (70 mg, rendimiento de un 26%) en forma de sólido blanco se preparó de una forma similar a la descrita para el Ejemplo **125** partiendo en este caso de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**128a**) (320 mg, 0.56 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (187 mg, 2.24 mmol). MS (ESI ion +vo) *m/z*: [M+1] = 480.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.30-7.48 (m, 2H), 6.33 (s a, 2H), 4.63-4.73 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 13.89 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 13.50, 14.28 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -125.87 (s, 1 F), -108.23 (s, 1 F), -76.24 (s, 3 F).

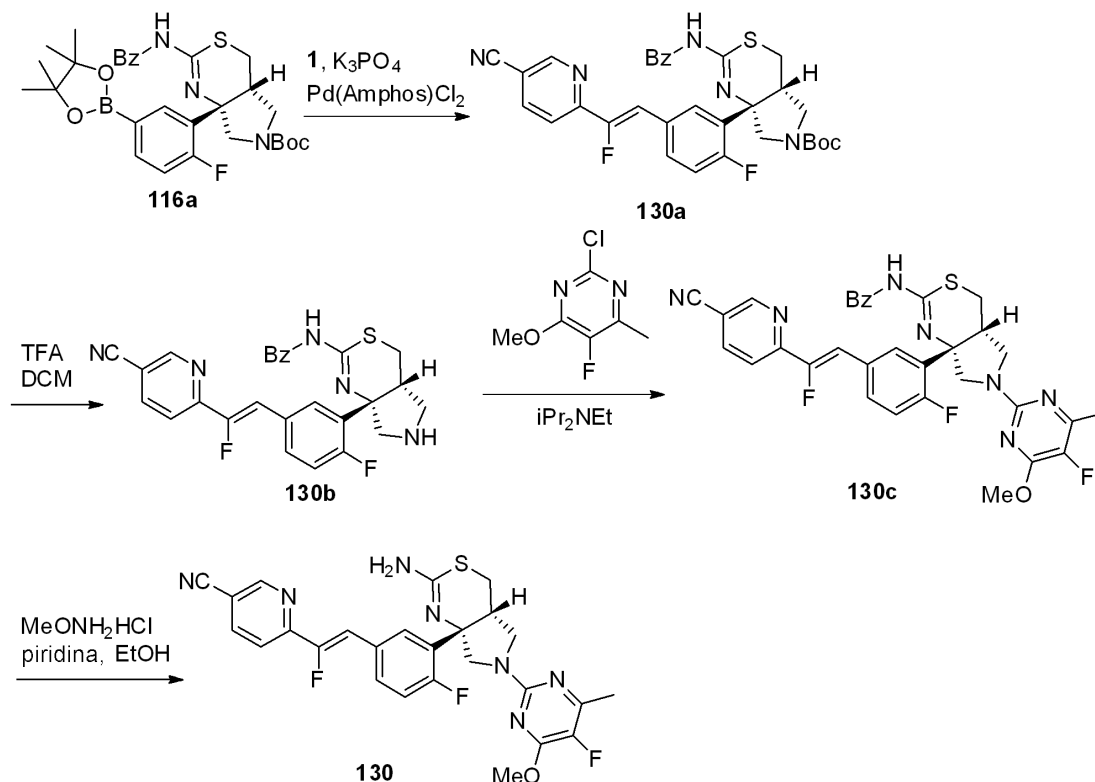
Ejemplo 129: (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.

Una suspensión de éster borónico **21** (247 mg, 0.45 mmol), (*Z*)-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-(trifluorometoxi)piridina (**6**) (115 mg, 0.345 mmol), bis-(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (20 mg, 0.03 mmol), fosfato potásico tribásico monohidratado (239 mg, 1.04 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1.5 mL) se roció con argón durante 2 minutos. A continuación, la reacción se calentó hasta 90 °C durante 45 minutos, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (2 mL). La fase de EtOAc se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 15 a un 35% de EtOAc en heptano) para proporcionar un sólido amorfo marrón que contenía *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (160 mg) como un sólido amorfo blanquecino. MS *m/z* = 630.1 [M+H]⁺.

Una suspensión de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (160 mg) y clorhidrato de metoxilamina (115 mg, 1.38 mmol) en piridina (0.88 mL, 10.36 mmol) se calentó hasta 60 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (35 mL) y agua (5 mL). La fase acuosa se descartó. La fase de EtOAc se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dos veces (de un 20 a un 35% de EtOAc en heptano) para proporcionar (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (Ejemplo **129**) (24 mg, rendimiento de un 13%) como un sólido

crystalino marrón. MS m/z = 526.0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.61, 12.32 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 39.55 Hz, 1H), 6.32 (a., 2H), 4.67 (m, 1H), 4.40 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 2.93, 13.89 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 3.81, 13.99 Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -57.14 (s, 3F), -76.21 (s, 3F), -109.96 (s, 1F), -122.79 (s, 1F).

- 5 **Ejemplo 130:** 6-((*Z*)-2-(3-((4*R*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



Preparación de (4*aR*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4*a*,5,6,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (130*a*).

- 10 Una mezcla de (4*aR*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4*a*,5,6,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (116*a*) (1.00 g, 1.72 mmol), yoduro de vinilo 1 (0.56 g, 2.06 mmol), $Pd(Amphos)Cl_2$ (0.12 g, 0.17 mmol) y fosfato potásico tribásico monohidratado (919 mg, 4.00 mmol) en 1,4-dioxano (7.8 mL) y agua (1.3 mL) se purgó con argón, a continuación, el matraz se selló y se calentó hasta 80 °C durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 50% de EtOAc en heptano) para proporcionar (4*aR*,7*aS*)-2-benzamido-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4*a*,5,6,7,7*a*-tetrahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazino-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (130*a*) (0.79 g, rendimiento de un 76%) como un sólido beis. MS (ESI ion +*vo*) m/z : $[M+1]$ = 602.2.

- 20 **Preparación de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (130*b*).**

- A una solución de 130*a* (0.78 g, 1.3 mmol) en DCM (6.5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2.1 mL, 27 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se añadió DCM al residuo y se evaporó de nuevo al vacío. El residuo se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso sat. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x) y los extractos de DCM combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 130*b* como un sólido amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional, asumiendo el rendimiento teórico. MS (ESI ion +*vo*) m/z : $[M+1]$ = 502.1.

Preparación de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (130*c*).

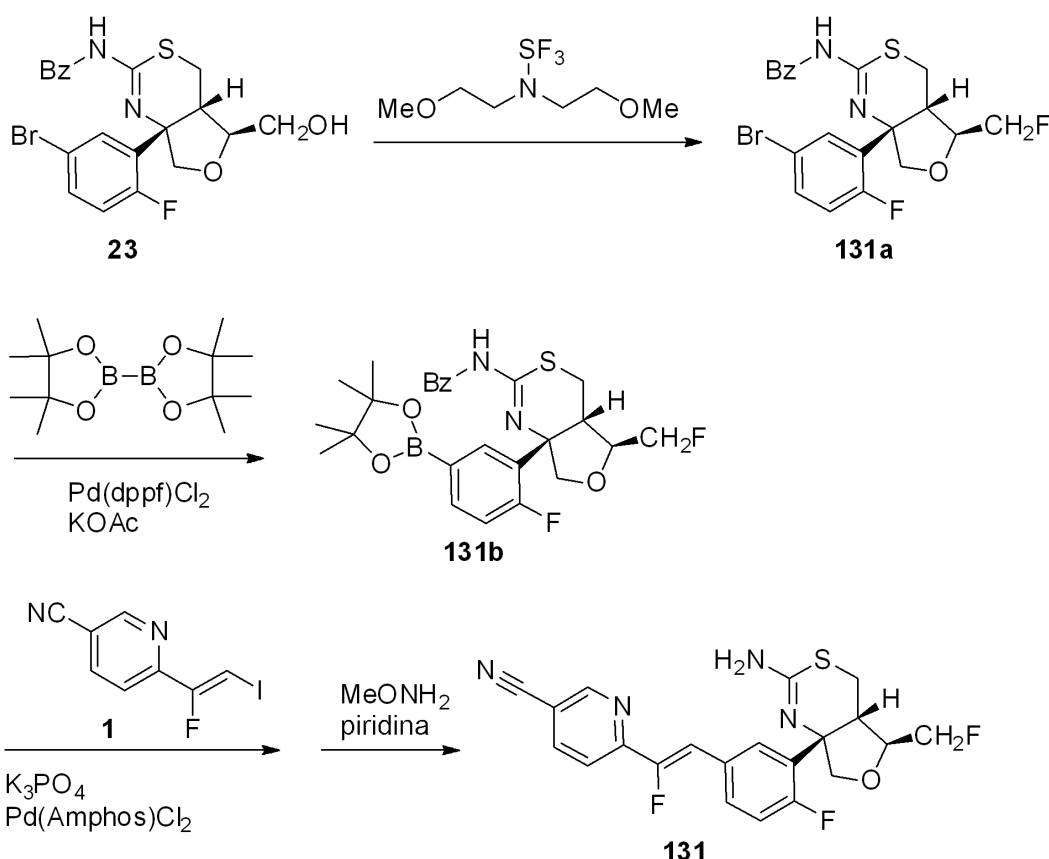
- 30 Una mezcla de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrollo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (130*b*) (0.19 g, 0.38 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0.46 mL, 2.65 mmol), y 2-cloro-5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidina (Enamina) (0.33 g, 1.89 mmol) en dioxano (1.2 mL) se calentó a

reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano) para proporcionar *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**130c**) (90 mg, rendimiento de un 37%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [*M*+1] = 642.2.

Preparación de 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (130**).**

Una mezcla de *N*-((4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**130c**) (90 mg, 0.14 mmol), clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (117 mg, 1.40 mmol), piridina (113 µL, 1.4 mmol) y EtOH (1.8 mL) se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La solución orgánica se lavó con NH₄Cl y salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 40% (3:1) EtOAc/EtOH en heptano) seguida de HPLC en fase inversa (columna Phenomenex Gemini, 10 micras, C18, 110 Å, 150 × 30 mm, 0.1% de TFA en CH₃CN/H₂O, gradiente de un 10 a un 70% a lo largo de 15 minutos, a continuación se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM) para proporcionar 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (Ejemplo **130**) (20 mg, rendimiento de un 26%) como un sólido blanco. MS (ESI ion +vo) *m/z*: [*M*+1] = 538.1. ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8.92 (s a, 1H), 8.12 (d a, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d a, *J* = 6.8 Hz, 3H), 7.14-7.30 (m, 2H), 4.44 (d a, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.05 (s a, 3H), 3.79-3.99 (m, 3H), 3.30 (s a, 1H), 2.96-3.19 (m, 2H), 2.40 (s a, 3H). No se observó el pico de NH₂. ¹⁹F RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: -109.05 (s a, 1F), -125.23 (s a, 1F), -176.34 (m, 1F).

Ejemplo 131: 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



Preparación de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (131a**).**

Una solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (123 µL, 0.55 mmol) en 1 mL de DCM se añadió a una solución de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**23**) (225 mg, 0.48 mmol) en 2 mL de DCM a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos, a continuación, a temperatura ambiente durante 18 horas. Se enfrió con un baño de hielo y se trató con 10 mL de

NaHCO₃ acuoso sat. y, a continuación, con 35 mL de DCM. La mezcla se agitó durante 15 minutos. La solución se separó. La fase de DCM se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EtOAc de un 30 a un 65% en heptano) para proporcionar 2 compuestos: 85 mg (0.18 mmol, rendimiento de un 37%) de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**131a**) (MS *m/z* = 467/469 [M+H]⁺) y 100 mg de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**23**) (MS *m/z* = 465/467 [M+H]⁺).

Preparación de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (131b**).**

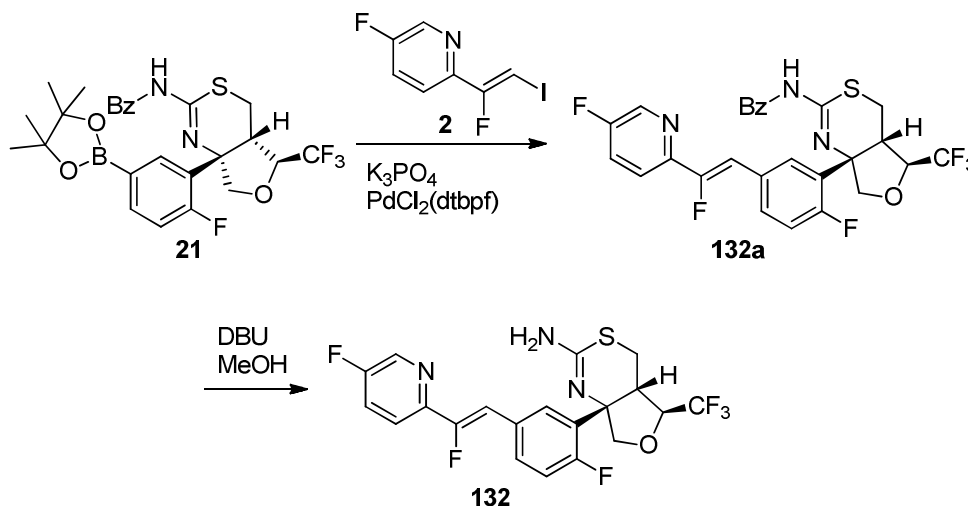
Una suspensión de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**131a**) (125 mg, 0.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (88 mg, 0.35 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (ii) con diclorometano (9 mg, 10.7 μmol), acetato potásico (79 mg, 0.82 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se roció con argón durante 10 minutos, a continuación, se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. Se añadieron bis(pinacolato)diboro (25 mg) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (3 mg) adicionales a la mezcla de reacción que se calentó de nuevo a 100 °C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la masa húmeda retenida en el filtro se aclaró con (2 × 3 mL) de EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**131b**) como un sólido marrón que se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z* = 515.0 [M+H]⁺.

Preparación de 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (131**).**

Una mezcla del éster borónico crudo **131b** obtenido anteriormente, fosfato potásico tribásico (170 mg, 0.80 mmol), (*Z*)-6-(1-fluoro-2-yodovinil)nicotinonitrilo (**1**) (70 mg, 0.25 mmol), y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio (II) (15 mg, 0.02 mmol) en 2 mL de dioxano y 1 mL de agua se purgó con argón durante 2 minutos y posteriormente se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 90 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (2 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de un 25 a un 55% de EtOAc en heptano) para proporcionar *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**56** mg) como un sólido amorfo marrón. MS *m/z* = 535.1 [M+H]⁺.

Una suspensión de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**56** mg, 0.10 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (34 mg, 0.41 mmol) en piridina (0.5 mL) se calentó hasta 60 °C durante 90 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (35 mL) y agua (5 mL). La parte acuosa se descartó. La fase de EtOAc se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice dos veces (de un 35 a un 85% de EtOAc en heptano) para proporcionar 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (Ejemplo **131**) (20 mg, rendimiento total de un 17%) un sólido cristalino blanquecino. MS *m/z* = 431.9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 2.15, 8.22 Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 2H), 6.14 (a., 2H), 4.45-4.69 (m, 2H), 4.28-4.41 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 2.74, 8.22 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -108.74 (s, 1F), -124.33 (s, 1F), -225.47 (s, 1F).

Ejemplo 132: (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.

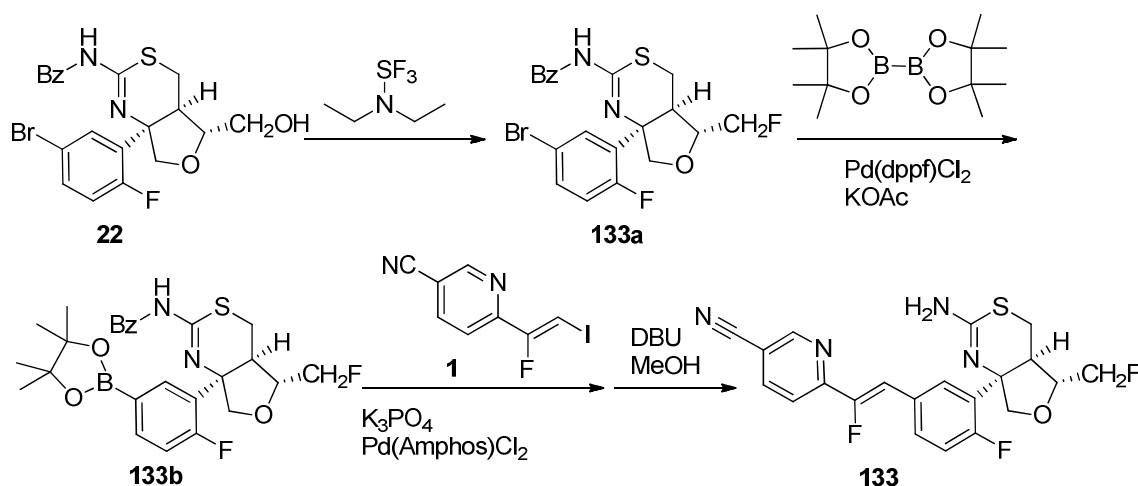


Una solución del éster borónico **21** (200 mg, 0.36 mmol), yoduro de vinilo **2** (97 mg, 0.36 mmol) y fosfato potásico tribásico (193 mg, 0.91 mmol) en 1,4-dioxano:agua (5:1, 6 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, a continuación, se trató con dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (25.7 mg, 0.036 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, a continuación, se calentó a 80 °C durante 1.5 horas.

Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (50 mL) y EtOAc (150 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 15% de EtOAc en hexanos) para proporcionar *N*-((4*a**S*,5*S*,7*a**S*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**132a**) (150 mg, rendimiento de un 73%) como un sólido blanquecino. MS *m/z* = 564.2 [*M*+*H*]⁺.

Una mezcla de **132a** (150 mg, 0.27 mmol) y DBU (60 µL, 0.40 mmol) en metanol (3 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar (4*a**S*,5*S*,7*a**S*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (Ejemplo **132**) (50 mg, 41%) como un sólido blanco. MS *m/z* = 460.2 [*M*+*H*]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.80 (td, *J* = 9.6, 8.7, 3.4 Hz, 2H), 7.71 (ddd, *J* = 7.2, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 12.3, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 40.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 3.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.8, 3.9 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.213 (s, 3F), -110.498 (s, 1F), -122.269 (s, 1F), -126.210 (s, 1F).

Ejemplo 133: 6-((*Z*)-2-(3-((4*a**R*,5*R*,7*a**R*)-2-amino-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



Preparación de *N*-((4*aR*,5*R*,7*a**R*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**133a**).**

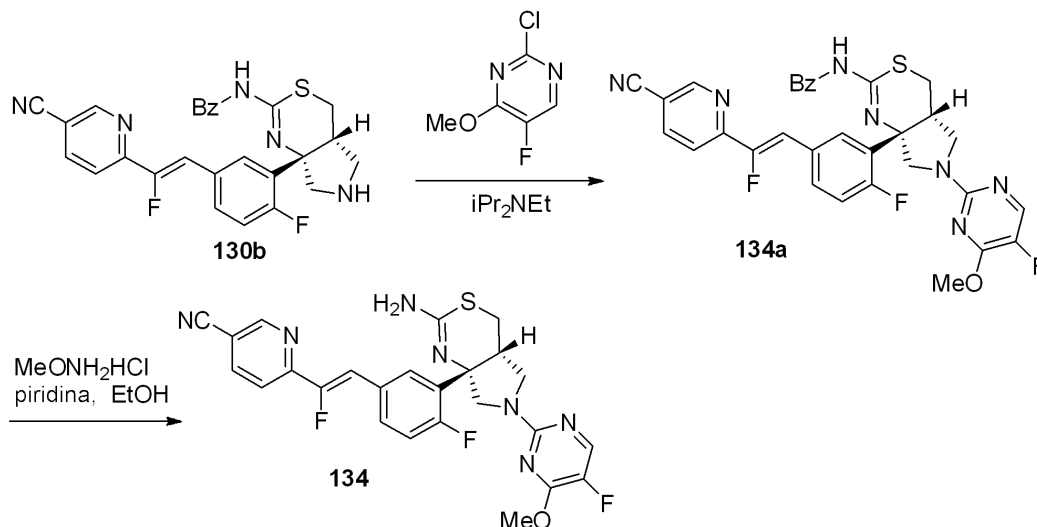
Una solución de (dietilamino)trifluoroazufre (76 mg, 0.47 mmol) en 1 mL de DCM se añadió a una solución de *N*-((4*a**R*,5*R*,7*a**R*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**22**) (176 mg, 0.38 mmol) en 2 mL de DCM a -30 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se enfrió con un baño de hielo y se trató con 10 mL de NaHCO₃ acuoso sat. y, a continuación, con 35 mL de DCM. La mezcla se agitó durante 15 minutos. La solución se separó. La fase de DCM se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (de un 30 a un 65% de EtOAc en heptano) para proporcionar *N*-((4*a**R*,5*R*,7*a**R*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**133a**) (65 mg, rendimiento de un 36%). MS *m/z* = 467/469 [*M*+*H*]⁺.

Preparación de *N*-((4*aR*,5*R*,7*a**R*)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**133b**).**

Una suspensión de **133a** (122 mg, 0.26 mmol), bis(pinacolato)diboro (86 mg, 0.34 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii) con diclorometano (9 mg, 10.7 µmol), acetato potásico (77 mg, 0.78 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se roció con argón durante 10 minutos, a continuación, se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la masa húmeda retenida en el filtro se aclaró con (2 × 3 mL) de EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-((4*a**R*,5*R*,7*a**R*)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(fluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**133b**) como un sólido marrón que se utilizó sin purificación adicional, asumiendo el rendimiento teórico. MS *m/z* = 515.0 [*M*+*H*]⁺.

Preparación de 6-((Z)-2-(3-((4aR,5R,7aR)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (133).

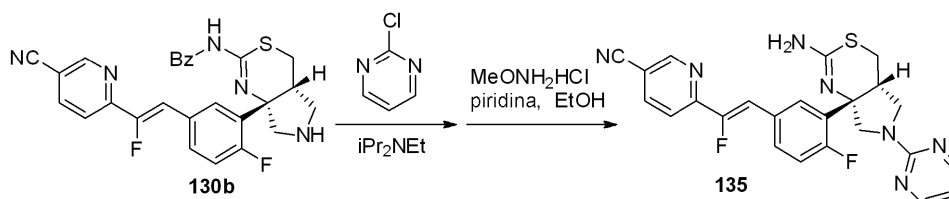
Este compuesto (20 mg, rendimiento global de un 18%) en forma de sólido blanco se preparó mediante un protocolo de 2 pasos similar al descrito para el Ejemplo **132**, partiendo en este caso del éster borónico **133b** (133 mg, 0.26 mmol) y el yoduro de vinilo **1** (68 mg, 0.25 mmol). MS m/z = 431.9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 2.15, 8.22 Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 2H), 6.14 (a., 2H), 4.45-4.69 (m, 2H), 4.28-4.41 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 2.74, 8.22 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.74 (s, 1F), -124.33 (s, 1F), -225.47 (s, 1F).

Ejemplo 134: 6-((Z)-2-(3-((4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo**Preparación de N-((4aR,7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-2-il)benzamida (134a).**

Este compuesto (97 mg, rendimiento de un 57%) en forma de sólido blanquecino se preparó de una manera similar a la descrita para el compuesto **130c**, partiendo en este caso de **130b** (0.13 g, 0.27 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipirimidina (SynQuest Laboratories, Inc., Alachua, FL, EE. UU.) (0.22 g, 1.36 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z : $[M+1]$ = 628.1.

Preparación de 6-((Z)-2-(3-((4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (134).

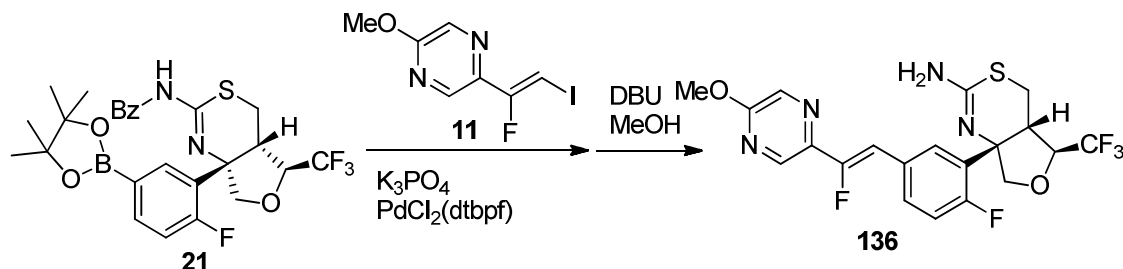
Una mezcla de **134a** (97 mg, 0.16 mmol), clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (129 mg, 1.55 mmol), piridina (125 μ L, 1.55 mmol) y EtOH (2 mL) se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso sat., seguido de salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC utilizando un gradiente de un 5-95% de NH_4OH al 0.1% en acetonitrilo y agua como fase móvil para proporcionar 6-((Z)-2-(3-((4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (Ejemplo **134**) (6 mg, rendimiento de un 7%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion +vo) m/z : $[M+1]$ = 524.0.

Ejemplo 135: 6-((Z)-2-(3-((4aR,7aS)-2-amino-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.

Este compuesto (32 mg, rendimiento global de un 27%) en forma de sólido blanquecino se preparó mediante un protocolo de 2 pasos similar al descrito para el Ejemplo **134**, partiendo en este caso de **130b** (0.13 g, 0.26 mmol) y 2-

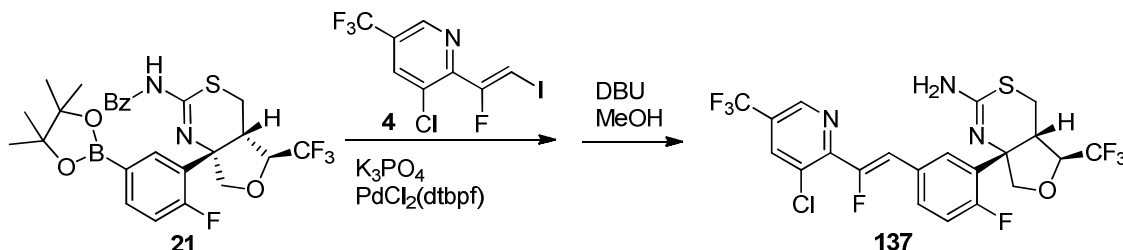
cloropirimidina (Acros Organics) (0.15 g, 1.28 mmol). MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 476.0. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ: 9.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.40-8.46 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 32 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.68-3.81 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H).

- 5 **Ejemplo 136:** (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



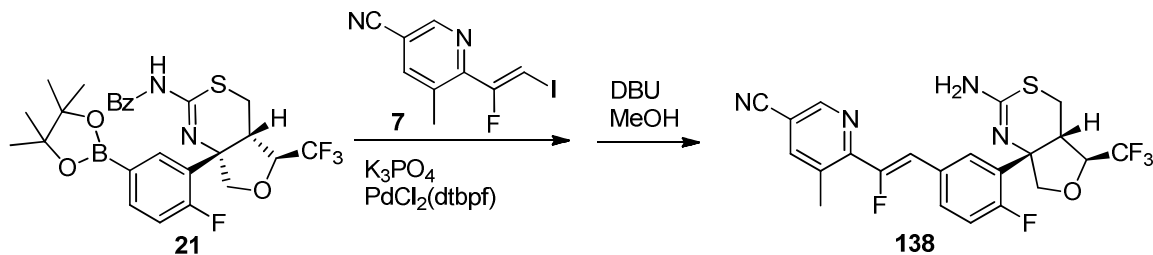
- 10 Este compuesto (45 mg, rendimiento global de un 25%) en forma de sólido blanco se preparó mediante un protocolo de 2 pasos similar al descrito para el Ejemplo 132, partiendo en este caso del éster borónico 21 (200 mg, 0.36 mmol) y el yoduro de vinilo 11 (102 mg, 0.36 mmol). MS m/z = 473.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 12.3, 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 40.9 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.67 (c, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.9, 3.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 14.0, 3.9 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -76.213 (s, 3F), -110.700 (s, 1F), -124.383 (s, 1F).

- 15 **Ejemplo 137:** (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



- 20 Este compuesto (45 mg, rendimiento global de un 23%) en forma de sólido blanco se preparó mediante un protocolo de 2 pasos similar al descrito para el Ejemplo 132, partiendo en este caso del éster borónico 21 (200 mg, 0.36 mmol) y el yoduro de vinilo 4 (128 mg, 0.36 mmol). MS m/z = 544.1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 7.0, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 12.3, 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 38.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.67 (c, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 14.2, 3.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 14.0, 3.9 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60.759 (s, 3F), -76.206 (s, 3F), -109.315 (s, 1F), -113.235 (s, 1F).

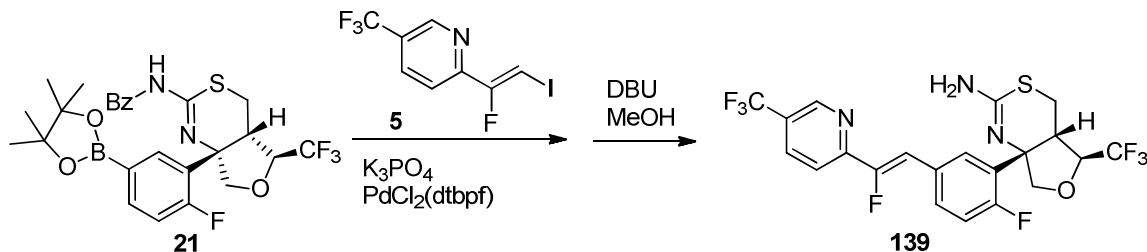
- 25 **Ejemplo 138:** 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-metilnicotinonitrilo.



- 30 Este compuesto (55 mg, rendimiento global de un 34%) en forma de sólido blanco se preparó mediante un protocolo de 2 pasos similar al descrito para el Ejemplo 132, partiendo en este caso del éster borónico 21 (188 mg, 0.33 mmol) y el yoduro de vinilo 7 (98 mg, 0.33 mmol). MS m/z = 481.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.7, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 39.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H),

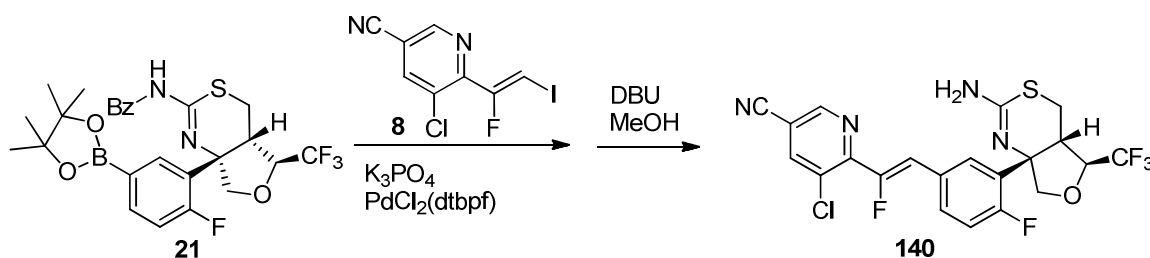
3.26 (dt, $J = 7.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -76.220 (s, 3F), -109.740 (s, 1F), -113.575 (s, 1F).

Ejemplo 139: (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



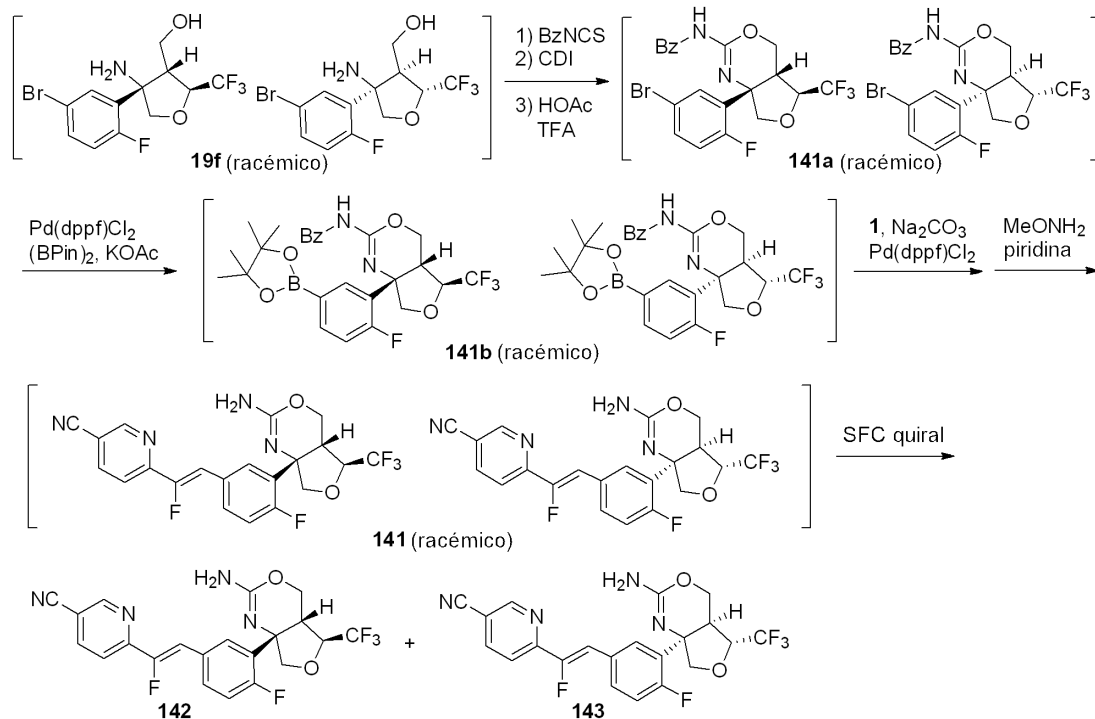
Este compuesto (55 mg, rendimiento global de un 28%) en forma de sólido blanco se preparó mediante un protocolo de 2 pasos similar al descrito para el Ejemplo 132, partiendo en este caso del éster borónico 21 (214 mg, 0.39 mmol) y el yoduro de vinilo 5 (124 mg, 0.39 mmol). MS $m/z = 510.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.04 (s, 1H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 14.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 14.0, 3.9$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.825 (s, 3F), -76.217 (s, 3F), -109.449 (s, 1F), -123.777 (s, 1F).

Ejemplo 140: 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-cloronicotinonitrilo.



Este compuesto (60 mg, rendimiento global de un 11%) en forma de sólido blanco se preparó mediante un protocolo de 2 pasos similar al descrito para el Ejemplo 132, partiendo en este caso del éster borónico 21 (600 mg, 1.09 mmol) y el yoduro de vinilo 8 (335 mg, 1.09 mmol). MS $m/z = 501.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.75 (c, $J = 4.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 12.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 38.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 14.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.9, 3.9$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -76.214 (s, 3F), -108.987 (s, 1F), -114.129 (s, 1F).

Ejemplo 141: 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo y 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo; y **Ejemplo 142:** 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo; y **Ejemplo 143:** 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



Preparación de 141a.

A una solución de **19f** racémico (2.46 g, 6.87 mmol) en THF (25 mL) en una atmósfera de nitrógeno a 45 °C se añadió una solución de isotiocianato de benzoilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) (0.92 mL, 6.88 mmol) en THF (12 mL) gota a gota durante un periodo de 45 minutos. Una vez que la adición se completó, la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Se añadió CDI (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) (1.25 g, 7.71 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante otros 90 minutos. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida y el crudo se suspendió en DCM (50 mL). Se agitó durante 5 minutos, tras los cuales se formó un precipitado blanco espeso. Se añadió heptano (30 mL) lentamente y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos. La suspensión densa se filtró a través de una frita de vidrio sinterizado y el sólido se lavó con DCM/heptano (1/1, 10 mL). El sólido se recogió y se secó para proporcionar una mezcla racémica de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de ((2*S*,3*R*,4*S*)-4-(3-benzoiltioureido)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metilo y 1*H*-imidazol-1-carboxilato de ((2*R*,3*S*,4*R*)-4-(3-benzoiltioureido)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metilo (2.83 g, 4.60 mmol, rendimiento de un 67%) que se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z* = 637.4/639.4 [*M*+Na]⁺.

La mezcla racémica obtenida anteriormente de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de ((2*S*,3*R*,4*S*)- y ((2*R*,3*S*,4*R*)-4-(3-benzoiltioureido)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il)metilo (2.40 g, 3.90 mmol) se disolvió en ácido acético (50 mL) y se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (50 mL) y se calentó en un baño a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (150 mL), a continuación, se lavó con NaOH acuoso 0.5 N (75 mL) seguido de salmuera (50 mL) y se concentró al vacío. La purificación del residuo utilizando cromatografía en gel de sílice (de un 25 a un 75% de EtOAc en heptano) proporcionó **141a** (0.39 g, rendimiento de un 21%). MS *m/z* = 487.2/489.2 [*M*+H]⁺.

Preparación de 141b.

Una solución de **141a** (200 mg, 0.41 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se roció con argón durante 5 minutos, a continuación, se trató con bis(pinacolato)diboro (136 mg, 0.53 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (17 mg, 0.02 mmol), acetato potásico (121 mg, 1.23 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Se añadieron bis(pinacolato)diboro (136 mg, 0.53 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (17 mg) y acetato potásico (121 mg) adicionales y se continuó calentando a 100 °C durante 2 horas más. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 mL) y

NaHCO₃ acuoso sat. (10 mL). La solución orgánica se secó con MgSO₄, se concentró a presión reducida, a continuación, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 20% de EtOAc en heptano) para proporcionar el éster borónico **141b** (150 mg, 0.28 mmol, rendimiento de un 68%) como una película incolora. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 535.0

5 Preparación del Ejemplo 141.

Una suspensión del éster borónico **141b** (150 mg, 0.42 mmol), el yoduro de vinilo **1** (115 mg, 0.42 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, EE. UU.) (12 mg, 0.014 mmol), carbonato sódico (89 mg, 0.84 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL) se roció con argón durante 3 minutos, a continuación, se calentó hasta 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (7 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida, a continuación, se purificó por cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 20% de EtOAc en heptano) para proporcionar una mezcla racémica de *N*-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il)benzamida y *N*-((4*aS*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-2-il)benzamida (75 mg, rendimiento de un 48%) como un sólido marrón. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 555.0.

Al sólido marrón obtenido anteriormente (75 mg, 0.13 mmol) se añadió clorhidrato de metoxilamina (40 mg, 0.41 mmol) y piridina (460 µL, 5.41 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 70 °C durante 45 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc (15 mL) y NaHCO₃ acuoso sat. (10 mL). La solución orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de un 0 a un 80% de EtOAc (0.3% de AcOH) en heptano (0.3% de AcOH)) para proporcionar el Ejemplo **141** en forma de sal de AcOH (30 mg, 0.06 mmol, rendimiento de un 44%) como un sólido blanco. MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 451.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.99 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.17 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 1.96, 8.22 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.96, 7.82 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 1.89-1.91 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -76.63 (s, 3F), -109.73 (s, 1F), -124.23 (s, 1F).

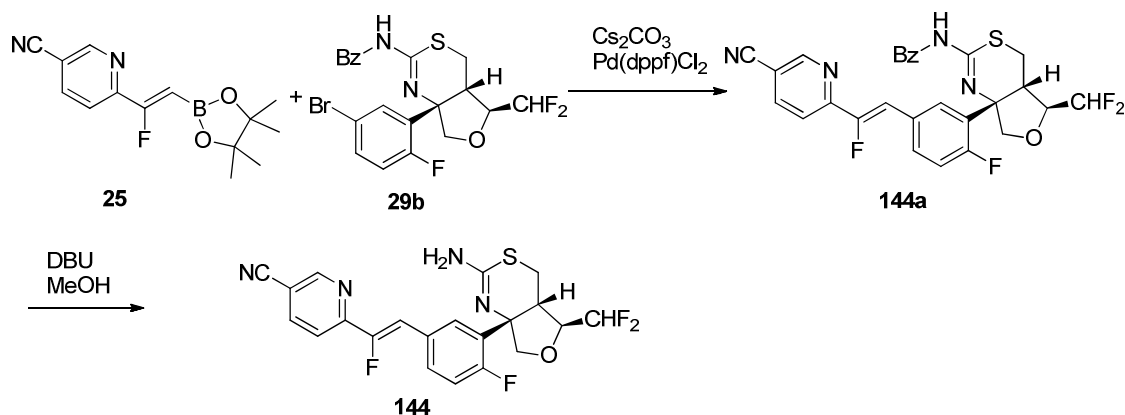
Preparación de los Ejemplos 142 y 143.

El ejemplo **141** en forma de sal de AcOH (20 mg) se sometió a SFC quiral para proporcionar 2 compuestos: el 1.^{er} eluyente fue el Ejemplo **142** (8 mg) como un sólido blanco y el 2.^{do} eluyente fue el Ejemplo **143** (8 mg) como un sólido blanco. Método de purificación por SFC preparativa: (OD-H (250 × 30 mm, 5 µm)); fase móvil (65 : 35 (A : B), A = CO₂ líquido, B = amoníaco 20 mM en MeOH); caudal 75 mL/min; longitud de onda 210 nm; BPI(Bar) 102; conc. de muestra 10 mg/mL; lny. Vol. 2.0 mL; tiempo del experimento 5 minutos. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-2-Amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorofenil)nicotinonitrilo (**142**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 451.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 1.96, 8.22 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.96, 7.63 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.49-4.60 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 11.54 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.35 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 7.24 Hz, 1H).

6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*R*,7*aR*)-2-Amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorofenil)nicotinonitrilo (**143**): MS (ESI ion +vo) m/z: [M+1] = 451.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 1.96, 8.22 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.96, 7.63 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.49-4.60 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 11.54 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.35 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 7.24 Hz, 1H).

Ejemplo 144: 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.



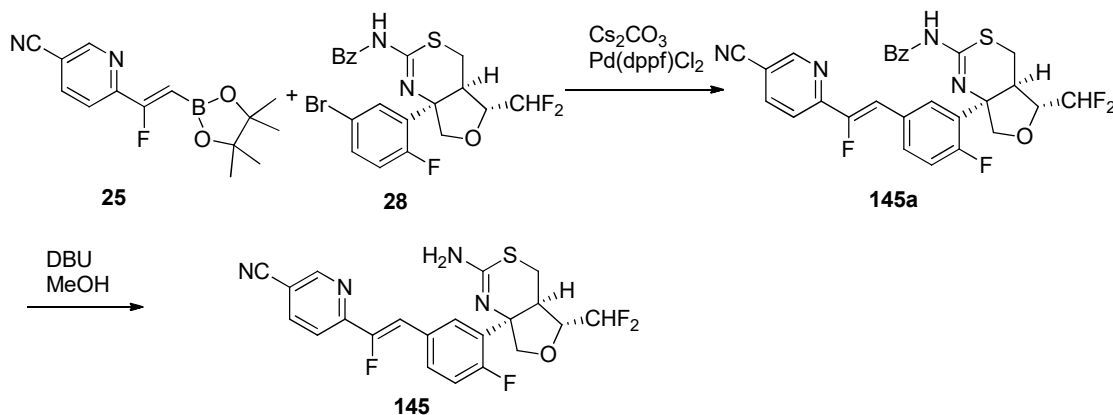
Preparación de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (144a).

Una mezcla de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**29b**) (0.10 g, 0.21 mmol), el éster borónico **25** (0.17 mg, 0.62 mmol), y carbonato de cesio (0.20 g, 0.62 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (3 mL) se purgó con nitrógeno durante 2 minutos, a continuación, se trató con aducto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (9 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (de un 10% a un 20% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar **144a** (0.08 g, rendimiento de un 70%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion positivo) *m/z*: 553.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.84 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.04 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.03 (td, *J* = 55.6, 3.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.08 - 4.06 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -109.09 (s, 1F), -120.96 (s, 1F), -132.12 (d, 2F).

Preparación de 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (144**).**

Una solución de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**144a**) (0.08 g, 0.14 mmol) y DBU (0.07 mL, 0.44 mmol) en metanol (2 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa [Phenomenex Luna C8(2), (150 × 21.2 mm, 5 micras); fase móvil: 0.1% de TFA en CH₃CN/H₂O, gradiente de un 2% a un 5%; caudal: 15 mL/min; tiempo del experimento: 30 min] para proporcionar 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (**144**) como una sal de TFA (25 mg, rendimiento de un 39%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion positivo) *m/z*: 449.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.45 - 8.27 (m, 3H), 8.33 - 7.68 (m, 3H), 7.65 - 7.22 (m, 2H), 6.27 (td, *J* = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 5.32 - 3.79 (m, 4H), 3.71 - 3.39 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73.57 (s, 3F), -109.60 (s, 1F), -123.57 (s, 1F), -126.71 (dd, 1F), -130.19 (dd, 1F).

Ejemplo 145: 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-Amino-5-(difluorometil)-4*a*,5-dihidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*(7*H*)-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.

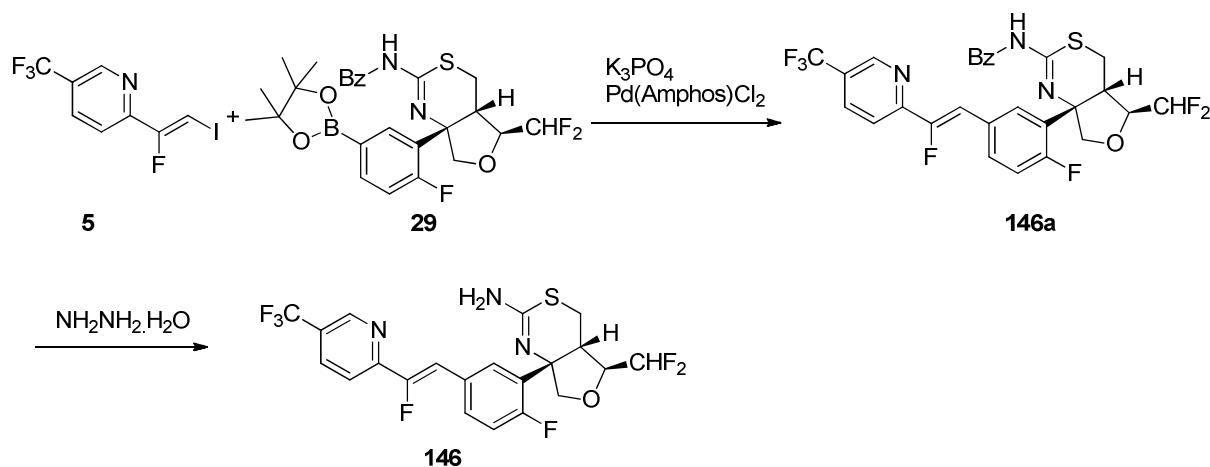


La *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**145a**, 120 mg, rendimiento de un 70%) como un sólido amarillo claro se preparó de una forma similar a la descrita para el compuesto **144a**, partiendo en este caso de *N*-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-7*a*-(5-bromo-2-fluorofenil)-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**28**) (150 mg, 0.31 mmol) y el éster borónico 25 (169 mg, 0.62 mmol). MS (ESI ion positivo) *m/z*: 553.10 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.84 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 3H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.04 (td, *J* = 55.6, 3.2 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ -112.12 (s, 1F), -121.06 (s, 1F), -132.12 (d, 2F).

Preparación de 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5-dihidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*(7*H*)-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo (145**).**

Se preparó 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5-dihidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*(7*H*)-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo como una sal de TFA (**145**) (12 mg, rendimiento de un 12%) en forma de sólido blanquecino se preparó de una forma similar a la descrita para el compuesto **144**, partiendo en este caso de **145a** (120 mg, 0.22 mmol) y DBU (66 mg, 0.43 mmol) en metanol (5 mL). MS (ESI ion positivo) *m/z*: 449.1 (*M*+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.45 - 8.27 (m, 3H), 8.33 - 7.68 (m, 3H), 7.65 - 7.22 (m, 2H), 6.27 (td, *J* = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 5.32 - 3.79 (m, 4H), 3.71 - 3.39 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) -73.57 (s, 3F), -110.99 (s, 1F), -125.87 (s, 1F), -127.87 (dd, 1F), -132.97 (dd, 1F).

Ejemplo 146: (4*aS*,5*S*,7*aS*)-5-(difluorometil)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



Preparación de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-5-(difluorometil)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (146a**).**

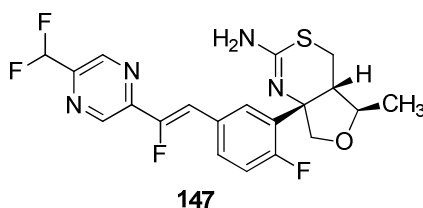
Una mezcla de *N*-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-5-(difluorometil)-7*a*-(2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**29**) (65 mg, 0.12 mmol), fosfato de potasio tribásico (52 mg, 0.24 mmol) y (*Z*)-2-(1-fluoro-2-yodovinil)-5-(trifluorometil)piridina (**5**) (47 mg, 0.14 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y

agua (2 mL) se desgasificó durante 5 minutos, a continuación, se trató con Pd(Amphos)Cl₂ (5 mg). La mezcla se desgasificó durante 2 minutos y se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó en columna de gel de sílice (de un 20 a un 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar **145a** (35 mg, rendimiento de un 48%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion positivo) m/z: 596.1 (M+1).

Preparación de (4a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(difluorometil)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (146**).**

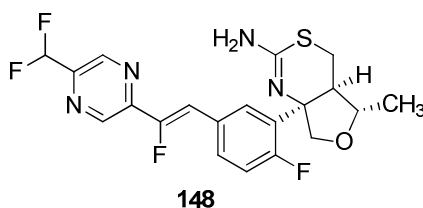
Una solución de *N*-((4a*S*,5*S*,7a*R*)-5-(difluorometil)-7a-(3-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-4a-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-il)benzamida (**146a**) (35 mg, 0.06 mmol) e hidrato de hidrazina (10 µL, 0.30 mmol) en etanol (2 mL) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase inversa [Phenomenex Luna C8(2), (150 × 21.2 mm, 5 micras); fase móvil: 0.1% de TFA en CH₃CN/H₂O, gradiente de un 80% a un 100%; caudal: 15 mL/min; tiempo del experimento: 30 min] para proporcionar (4a*S*,5*S*,7a*S*)-5-(difluorometil)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina en forma de sal de TFA (**146**) (12 mg, rendimiento de un 42%) como un sólido blanquecino. MS (ESI ion positivo) m/z: 492.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.92 (s, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 1H), 7.92 - 7.67 (m, 3H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 55.7, 4.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.46 (cd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.94 (dd, *J* = 13.5, 4.1 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, METANOL-*d*₄) δ -63.94 (s, 3F), -111.06 (s, 1F), -125.82 (s, 2F), -126.91 (d, 2F), -132.10 (d, 2F).

Ejemplo 147: (4a*S*,5*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



La (4a*S*,5*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**146**) se sintetiza mediante métodos divulgados en la presente o métodos conocidos por el experto en la técnica.

Ejemplo 148: (4a*R*,5*S*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.



La (4a*R*,5*S*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(difluorometil)pirazin-2-il)-2-fluorofenil)-2-fluorofenil)-5-metil-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina (**147**) se sintetiza mediante métodos divulgados en la presente o métodos conocidos por el experto en la técnica.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

En esta sección se proporciona la evaluación biológica de los ejemplos específicos proporcionados en la presente. En particular, la Tabla 2 contiene los datos de actividad biológica. Los datos presentados en la Tabla 2 proporcionan los valores de Cl₅₀ (µM) para los ejemplos específicos obtenidos en un ensayo enzimático de BACE1, ensayo celular de BACE1, ensayo enzimático de BACE2 y ensayo de CatD.

Tabla 2

Ej. n.º	Cl ₅₀ (µM) de Enzima BACE1	Cl ₅₀ (µM) de célula BACE1	Cl ₅₀ (µM) de Enzima BACE2	Cl ₅₀ (µM) de enzima Cat D
100	0.84667	1.245	0.495	544.3
101	0.0018417	0.00194	0.001033	49.1
102	0.00024133	0.00068175	0.00308	117.5
103	0.00186	0.005445	0.02715	246
104	0.804	2.26	7.48	654.4
105	0.0644	0.129	0.0569	181
106	0.5025	0.9845	6.39	815
107	0.011685	0.041	0.279	> 400.0
108	0.00271	0.016	0.034	14.8
109	0.0001495	0.0003115	0.00549	7.6
110	0.001565	0.004105	0.0855	4.5
111	0.00032	0.000807	0.00518	19.6
112	0.108	0.02005	0.136	1.32
113	0.0226	0.00935	0.0381	26.6
114	0.00896	0.00257	0.0306	38.7
115	0.0010065	0.000542	0.0153	18.9
116	0.00253	0.00188	0.052	28.6
117	0.0002865	0.00038	0.00279	13.2
118	0.0074525	0.019775	0.39433	125
119	0.009445	0.0265	0.51	105
120	0.0001865	0.0007605	0.034	6.3
121	0.00159	0.006795	0.258	47.9
122	0.00236	0.0086	0.353	87.9
123	0.004495	0.00478	0.214	36.5
124	0.002615	0.00269	0.0922	23.8
125	2.54	1.385	18	30.6
126	0.020067	0.0057417	0.33383	292.4
127	0.1029	0.0243	2.9	160
128	0.015333	0.0036367	0.34133	417.9
129	0.1075	0.0151	2.215	> 44.4
130	0.000405	0.000906	0.00178	25.8
131	0.003835	0.01145	0.427	> 400.0

Ej. n.º	Cl ₅₀ (µM) de Enzima BACE1	Cl ₅₀ (µM) de célula BACE1	Cl ₅₀ (µM) de Enzima BACE2	Cl ₅₀ (µM) de enzima Cat D
132	0.4265	0.112	0.427	> 400.0
133	1.215	1.995	28	139
134	0.0014	0.0009	0.0043	59.3
135	0.0043	0.0018	0.0223	106
136	0.622	2.03	6.63	> 400.0
137	0.015	0.2	0.605	382
138	0.0272	0.116	1.14	> 400.0
139	0.0158	0.117	1.5	> 400.0
140	0.0087	0.0482	0.22	333
141	0.08625	0.1605	9.725	237
142	0.03715	0.05885	3.54	> 400.0
143	9.01	53.5	139.5	95.6
144	0.0216	0.01805	0.74133	> 400.0
145	0.04845	0.041	1.4	> 400.0

Los resultados presentados en la Tabla 2 se han generado con los ensayos *in vitro* descritos más adelante. Estos ensayos se pueden utilizar para evaluar cualquiera de los compuestos descritos en la presente con el fin de determinar y caracterizar la capacidad de un compuesto para modular la actividad de BACE y para regular la escisión de la proteína precursora de Aβ, con lo cual se reduce o inhibe así la producción de proteína Aβ.

ENSAYOS FRET (TRANSFERENCIA DE ENERGÍA POR RESONANCIA DE FLUORESCENCIA) ENZIMÁTICOS *IN VITRO* DE BACE1 Y BACE2

Se clonaron los ADNc para BACE1 y 2 recombinantes humanos con etiquetas de 6-His C-terminales en vectores de expresión de proteínas transitorios, que posteriormente se transfectaron en líneas celulares de mamífero. Estas proteínas recombinantes se purificaron adicionalmente utilizando cromatografía de afinidad Ni-NTA (Qiagen). El tampón de ensayo utilizado en estas investigaciones fue acetato 0.05 M, pH 4.5, 8% de DMSO final, genapol 100 µM (que es un detergente no iónico, por debajo de su concentración micelar crítica). A este se le añadió la enzima β-secretasa (0.02 nM para BACE1 y 0.64 nM para BACE2), que se preincubó durante una hora con el compuesto de ensayo, normalmente en aproximadamente 1 µL de DMSO de acuerdo con una dilución seriada. El ensayo se inició eficazmente mediante la adición de sustrato de FRET (50 nM) y la combinación se incubó durante una hora. El ensayo de FRET se terminó mediante la adición de tampón tris, que elevó el pH hasta un valor neutro, y se determinó la fluorescencia. El sustrato de FRET era un péptido con fluoróforo e inactivador comercializados, en lados opuestos del sitio de escisión de BACE. El sustrato de FRET específico utilizado en este ensayo fue producido internamente por Amgen. En este ensayo se pueden utilizar sustratos de FRET comercializados, por ejemplo, el sustrato de FRET ofrecido con el kit de ensayo de FRET de BACE1 comercializado por ThermoFisher Scientific (Número de catálogo P2985), con las modificaciones apropiadas, que están dentro del alcance de la capacidad de un experto en la técnica. La escisión proteolítica del sustrato de FRET desencadenó extinción de fluorescencia (excitación 488 nm y emisión 590 nm).

En la tabla 2 se proporcionan los datos enzimáticos de FRET para BACE *in vitro* de cada uno de los Ejemplos.

ENSAYO BASADO EN CÉLULAS DE BACE1 *IN VITRO*

El ensayo basado en células mide la inhibición o la reducción de Aβ40 en medio acondicionado de células tratadas con compuesto de ensayo que expresan la proteína precursora de amiloide. Se sembraron en placas células que expresaban de manera estable proteína precursora de amiloide (APP) a una densidad de 45K células/pocillo en placas de 384 pocillos (Corning/BioCoat 354663). A continuación, los compuestos de ensayo se añadieron a las células con concentraciones de respuesta a la dosis de 22 puntos, siendo la concentración de partida 62.5 µM. Los compuestos se diluyeron a partir de soluciones madre en DMSO y la concentración final de DMSO de los compuestos de ensayo

en las células fue del 0.625%. Las células se cultivaron durante una noche a 37 °C y un 5% de CO₂ en DMEM suplementado con un 10% de FBS. Después de 24 h de incubación con los compuestos de ensayo, se recolectó el medio acondicionado y se determinaron los niveles de Aβ₄₀ utilizando HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo). La CI₅₀ del compuesto se calculó a partir del porcentaje de control o del porcentaje de inhibición de Aβ₄₀ en función de la concentración del compuesto de ensayo.

La HTRF para detectar Aβ₄₀ se realizó en placas de 384 pocillos (Costar 3658). El par de anticuerpos que se utilizó para detectar Aβ₄₀ a partir de los sobrenadantes celulares fueron anticuerpo ConfAb40 (propio de Amgen) y 6E10 biotinilado (BIOLEGEND). Como alternativa a ConfAb40, en este ensayo se puede utilizar un anticuerpo comercializado, anticuerpo Anti-beta Amiloide 1-40 [BDI350] de Abcam, Cambridge, MA 02139-1517 (Código de producto: ab20068). Las concentraciones fueron 0.35 µg/ml de anticuerpo ConfAb40 y 1.33 µg/ml de anticuerpo 6E10-biotinilado, así como 4.5 µg/ml de Conjugado de estreptavidina alofococianina (ThermoFisher Scientific) en tampón de HTRF (Hepes 1 M pH 7.5, NaCl 1 M, BSA al 1%, Tween 20 al 0.5%).

El medio acondicionado se incubó con los anticuerpos anteriores y conjugado de estreptavidina-alofococianina durante 30-60 minutos a 23 °C. La lectura final se realizó en Envision de PerkinElmer.

En la Tabla 2 se proporcionan los datos basados en células de BACE *in vitro* para cada uno de los Ejemplos.

ENSAYO ENZIMÁTICO FRET DE CATEPSINA D (CATD) *IN VITRO*

Se expresó CatD recombinante en células CHO. El tampón de ensayo para CatD fue citrato 0.05 M a pH 3.5, DMSO final al 10%, CHAPS 5 mM. A este se le añadió la enzima CatD (9 nM) preincubada durante una hora con inhibidores, típicamente en aproximadamente 1 µL de DMSO de acuerdo con una dilución seriada. Los ensayos se iniciaron eficazmente mediante la adición de diferentes sustratos de FRET (20 nM para CatD) y la combinación se incubó durante una hora. El ensayo de FRET se terminó mediante la adición de tampón tris, que eleva el pH hasta un valor neutro, y se determinó la fluorescencia. El sustrato de FRET fue un péptido con fluoróforo e inactivador comercializados, en lados opuestos del sitio de escisión de CatD. La secuencia del péptido sustrato de CatD estaba basada en la secuencia n.º 1 de la Tabla 1 de Gulnik *et al.*, *FEBS Lett.* 413(2):379-384 (1997). La escisión proteolítica del sustrato de FRET desencadenó extinción de fluorescencia (excitación de CatD 500 nm y emisión 580 nm).

Como alternativa, también se puede realizar un ensayo de CatD de acuerdo con el procedimiento descrito en Yasuda *et al.*, *J. Biochem.* 125(6):1137-1143 (1999). Además, en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional n.º WO2011069934 se describen ensayos de CatD y Catepsina E.

En la Tabla 2 se proporcionan los datos del ensayo de FRET de CatD *in vitro* para cada uno de los Ejemplos, realizados por el primer procedimiento descrito anteriormente. Como muestran los datos de CatD de alta concentración micromolar (muy poco activo o inactivo contra CatD), los compuestos descritos en la presente poseen la propiedad inesperada de tener una capacidad escasa o nula para inhibir la actividad de CatD. Por lo tanto, con este sorprendente perfil de selectividad, se considera que los compuestos proporcionados en la presente minimizan, reducen o eliminan completamente cualquier riesgo de atrofia de la retina y desarrollo anómalo del ojo y del epitelio pigmentado de la retina relacionado con la función y actividad normal de CatD.

INHIBICIÓN *IN VIVO* DE β-SECRETASA

Se pueden utilizar varios modelos animales, entre los que se incluyen ratón, rata, perro y mono, para investigar la inhibición de la actividad β-secretasa *in vivo* después de la administración de un compuesto de ensayo. Este procedimiento se puede utilizar para demostrar que los compuestos proporcionados en la presente reducen la formación y/o depósito de péptido Aβ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) así como en el cerebro. Los animales a utilizar en este experimento pueden ser de origen natural, transgénicos o animales con supresión génica de ciertos genes. Por ejemplo, el modelo de ratón Tg2576, preparado y realizado como se describe en Hsiao *et al.*, *Science* 274:99-102 (1996), y otros animales no transgénicos o con supresión génica son útiles para analizar la inhibición *in vivo* de la producción de péptido Aβ en presencia de compuestos de ensayo.

En general, a ratones Tg2576 de 2 a 18 meses de edad, a ratones con supresión génica o a animales no transgénicos se les administran compuestos de ensayo formulados en vehículos, tales como ciclodextrina, tampones fosfato, hidroxipropilmetilcelulosa u otros vehículos adecuados. De una a veinticuatro horas después de la administración del compuesto, los animales se sacrifican y los cerebros, así como el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el plasma se retiran para el análisis de los niveles de Aβ y las concentraciones del compuesto de ensayo (Dovey *et al.*, *J. Neurochem.*, 76(1):173-181 (2001)). A partir del momento 0, a los animales se les administra por sonda oral u otros medios de suministro tales como inyección intravenosa, un compuesto de ensayo inhibidor de hasta 100 mg/kg en una formulación convencional estándar, tal como 2% de hidroxipropilmetilcelulosa, 1% de Tween80. Un grupo distinto de animales recibe hidroxipropilmetilcelulosa al 2%, Tween80 al 1% solo, que no contiene compuesto de ensayo, y sirve como grupo de control con vehículo. Al final del periodo de ensayo, los animales se sacrifican y se recogen tejidos cerebrales, plasma o líquido cefalorraquídeo. Los cerebros se homogeneizan en 10 volúmenes (p/v) de dietilamina al 0.2% (DEA) en NaCl 50 mM (Best *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313(2):902-908 (2005)), o en 10 volúmenes de TritonX-100 al 0.5% en solución salina tamponada con Tris (pH a aproximadamente 7.6). Los homogeneizados se centrifugan a 355,000 g, 4 °C durante 30 minutos. A continuación, se analiza en los sobrenadantes de cerebro o LCR

- la presencia de A β mediante ensayos específicos ELISA de tipo sándwich basados en la tecnología de ECL (electroquimioluminiscencia). Por ejemplo, el A β 40 de rata se mide utilizando 4G8 biotinilado (Signet) como anticuerpo de captura y Fab40 (un anticuerpo propio específico para el extremo C-terminal de A β 40) como anticuerpo de detección. Por ejemplo, 4 horas después de la administración de una dosis oral de 30 mg/kg del compuesto de ensayo en hidroxipropilmetilcelulosa al 2%, Tween80 al 1% (pH2.2) a ratas Sprague Dawley macho de 200 g, se miden los niveles de péptido A β con respecto a la reducción en X% e Y% en líquido cefalorraquídeo y cerebro, respectivamente, en comparación con los niveles medidos en los ratones tratados con vehículo o de control. Como alternativa, el anticuerpo comercializado con el Kit de péptido V-PLEX abeta40 (4G8), comercializado por Meso Scale Diagnostics (MSD), Rockville, Maryland 20850-3173 (N.º de catálogo K150SJE-1) puede utilizarse en este ensayo.
- Este procedimiento se puede utilizar para demostrar que los compuestos proporcionados en la presente reducen la formación y/o depósito de péptido A β en el líquido cefalorraquídeo (LCR) así como en el cerebro de un ratón o rata a concentraciones de dosificación de 3 mpk, 10 mpk o 30 mpk (mpk = mg de compuesto por kg de peso del animal) después de 4 h.
- Los resultados presentados en la Tabla 3 se obtuvieron usando ciertos compuestos descritos en la presente en el protocolo *in vivo* descrito anteriormente.

Tabla 3

Ej. n.º	% de reducción de A β en LCR de rata a 10 mpk	% de reducción de A β en cerebro de rata a 10 mpk
118	43	43
126	83	80
128	79	77

MÉTODOS DE USO

- De acuerdo con la hipótesis de cascada amiloide, el depósito cerebral de péptido beta amiloide (A β) es crítica para la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA). La generación del péptido A β se inicia cuando la β -secretasa (BACE1) escinde la proteína precursora de amiloide. De Meyer *et al.* reafirman el supuesto papel que desempeña la acumulación de péptido A β en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en un sujeto en la progresión de los síntomas, revelados inicialmente como deterioro cognitivo leve que finalmente conduce a EA. *Arch Neurol.* 67(8):949-956 (2010). Los péptidos A β generados a partir de la proteína precursora de amiloide (APP) por escisión proteolítica, tal como por enzimas aspartil-proteasas, entre las que se incluyen la β -secretasa (BACE) y la γ -secretasa, probablemente desempeñan una función causal en la patogénesis de la EA (Tanzi *et al.*, *Cell* 120(4):545-555 (2005); Walsh *et al.*, *Neuron* 44(1):181-193 (2004)). Aunque no están claros los mecanismos precisos de toxicidad de A β , las formas oligoméricas de A β pueden contribuir al deterioro cognitivo mediante la alteración de la función y la estructura sináptica (Palop *et al.*, *Nat. Neurosci.* 13(7):812-818 (2010); Selkoe, *Behav. Brain Res.* 192(1):106-113 (2008); Shankar *et al.*, *Nat. Med.* 14(8):837-842 (2008)). Los modelos de ratón transgénico que sobreexpresan APP mutante y producen altos niveles de A β muestran depósito de placas amiloides, déficits sinápticos, deterioro del aprendizaje y la memoria y otras anomalías conductuales (Games *et al.*, *Nature* 373:523-527 (1995); Götz *et al.*, *Mol. Psychiatry* 9(7):664-683 (2004); Hsia *et al.*, *Proc. Natl. Academy of Science USA* (96): 3228-3233, 1999; Hsiao *et al.*, *Science* (274): 99-102, 1996, que cita Harris *et al.*, *Neuron* (68): 428-441, 2010).
- Desde hace muchos años, el BACE1 ha sido una diana principal para el diseño de fármacos para prevenir o tratar la EA. Vassar *et al.*, *Lancet Neurol.* 13:319-329 (2014). Varias compañías farmacéuticas están investigando actualmente inhibidores de BACE1 en ensayos clínicos en seres humanos. *Id.* en el resumen.
- Por ejemplo, MK-8931, un inhibidor de BACE1 de molécula pequeña, fue la primera molécula que entró en ensayos clínicos de fase I. Yan, *Transl. Neurodegener.* 5(13):1-11 (2016) en la página 4. Se demostró que MK-8931 tiene un perfil de seguridad excelente sin efectos secundarios detectables inmediatamente. *Id.* Merck pudo demostrar que MK-8931 entra en el cerebro y bloquea la β -secretasa demostrando que MK-8931 reducía significativamente las concentraciones de péptido A β del LCR de una manera sostenida y dependiente de la dosis. Vassar *et al.*, *Lancet Neurol.* 13:319-329 (2014) en la página 323. MK-8931 se está evaluando actualmente en ensayos clínicos de fase II/III para evaluar la eficacia y seguridad del compuesto para el tratamiento de pacientes con EA con deterioro cognitivo leve amnésico (EA prodrómica). Yan, *Transl. Neurodegener.* 5(13):1-11 (2016) en la página 4.
- Además, E2609, un inhibidor de BACE identificado por Eisai, mostró una reducción significativa en los niveles de péptido A β en el LCR y plasma en primates no humanos. Yan, *Transl. Neurodegener.* 5(13):1-11 (2016) en la página 7. E2609 no mostró problemas de seguridad clínica significativos después de dosis repetidas de hasta 200 mg en un ensayo clínico de fase I. *Id.* Después de una dosificación de 14d, la reducción del nivel de péptido A β en el LCR fue estadísticamente significativa en comparación con el nivel de referencia (46.2% (25 mg), 61.9% (50 mg), 73.8% (100

mg), 79.9% (200 mg)). *Id.* En noviembre de 2014, Eisai indicó que se realizará un estudio de establecimiento de la dosis de fase II en pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI) debido a EA o EA prodrómica y una exploración PET de amiloide positivo en colaboración con Biogen.

Además, ciertas empresas también están desarrollando terapias dirigidas a pacientes asintomáticos. JNJ-54861911, que fue desarrollado en primer lugar por Shionogi & Co. en Japón y posteriormente en colaboración con Janssen, demostró la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y de reducir de una manera dependiente de la dosis las concentraciones de péptido A β . Yan, *Transl. Neurodegener.* 5(13):1-11 (2016) en las páginas 5-7. Por ejemplo, una dosis oral de 95 mg una vez al día consiguió una reducción de péptido A β de hasta un 95% en el LCR. *Id.* En octubre de 2015, Janssen y Shionogi lanzaron un ensayo de fase II/III dirigido a sujetos asintomáticos que tienen riesgo de desarrollar demencia debida al Alzheimer. *Id.*

De forma análoga, Amgen y Novartis anunciaron a finales de 2015 una colaboración para desarrollar conjuntamente el inhibidor de BACE de Novartis CNP520. Yan, *Transl. Neurodegener.* 5(13):1-11 (2016) en la página 8. El estudio que comenzó en noviembre de 2015 tiene el objetivo de, entre otras cosas, demostrar que CNP520 "puede ralentizar la aparición y la progresión de los síntomas clínicos asociados con la enfermedad de Alzheimer (EA) en participantes con riesgo de desarrollar síntomas clínicos basándose en su edad y genotipo". <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565511> (última visita 23 de octubre de 2016).

Se ha demostrado que los compuestos divulgados en la presente modulan e inhiben específicamente la actividad de las enzimas β -secretasa como se muestra en la Tabla 2 para ejemplos específicos divulgados en la presente, con lo cual se reduce así la generación de péptido A β . Por consiguiente, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para, por ejemplo, la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con la β -secretasa, entre las que se incluyen, sin carácter limitante, la EA. Los compuestos proporcionados en la presente tienen la capacidad de modular la actividad de la enzima β -secretasa, con lo cual se regula así la producción de péptido A β y la reducción de la formación y depósito de péptido A β tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el cerebro, lo que da como resultado una reducción de placa de A β en el cerebro.

Más específicamente, se proporcionan los siguientes usos para los compuestos divulgados en la presente:

Se proporcionan los compuestos descritos en la presente para su uso en la reducción de los niveles de péptido beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto.

Se proporcionan los compuestos divulgados en la presente para su uso en el tratamiento de EA, deterioro cognitivo o una combinación de estos en un sujeto. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para el tratamiento de diversas fases y grados de EA, que incluyen, sin carácter limitante, EA leve, moderada y grave. En otra realización, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para el tratamiento de la EA preclínica, deterioro cognitivo leve (MCI) debido a EA y demencia debida a EA. En otra realización más, los compuestos proporcionados en la presente se pueden utilizar para tratar sujetos prodrómicos.

Se proporcionan los compuestos descritos en la presente para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico seleccionado entre deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear, demencia asociada con degeneración basal cortical, tipo de EA con cuerpos de Lewy difusos o una combinación de estos en un sujeto.

Se proporcionan los compuestos descritos en la presente para su uso en la reducción de la formación de placas en el cerebro de un sujeto.

Como se ha analizado anteriormente, en ciertas realizaciones, se debe sobreentender que los compuestos descritos en la presente incluyen todos los estereoisómeros, tautómeros, formas marcadas con isótopos de estos o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores o solvatos de cualquiera de los anteriores o formas amorfas y cristalinas (polimorfos) de cualquiera de los anteriores. Por consiguiente, se debe sobreentender que el alcance de los métodos y usos proporcionados en la presente divulgación incluye también métodos y usos que emplean todas estas formas.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, entre los que se incluyen mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, pueden tratarse con compuestos proporcionados en la presente animales entre los que se incluyen caballos, perros y gatos.

DOSIFICACIÓN, FORMULACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para el tratamiento de trastornos neurológicos y enfermedades mediadas por β -secretasa con los compuestos y/o composiciones divulgadas en la presente dependen de diversos factores, entre los que se incluyen la edad, peso, sexo y condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0.01 a 500 mg/kg, o en algunas realizaciones,

entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg y, en otras realizaciones adicionales entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En otras realizaciones más, puede ser apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal y debería ser útil para todos los usos divulgados en la presente. La dosis diaria puede administrarse varias veces al día, tal como de una a cuatro dosis al día.

Aunque es posible administrar un compuesto divulgado en la presente solo en los usos descritos, el compuesto administrado normalmente estará presente como un principio activo en una composición farmacéutica. Por lo tanto, en otra realización, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como diluyentes, vehículos, adyuvantes y similares y, si se desea, otros principios activos. En una realización, una composición farmacéutica puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente.

El compuesto o compuestos divulgados en la presente pueden administrarse por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones presentes en la presente pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosa, tópica, rectal, pulmonar, tal como mediante pulverización de inhalación, o por vía parenteral incluidas la vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intraesternal, y por técnicas de infusión, en formulaciones de dosificación unitarias que contienen excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales tales como portadores, adyuvantes y vehículos.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica típicamente se fabrica en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Son ejemplos de dichas unidades de dosificación comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estas pueden contener una cantidad de principio activo de aproximadamente 1 a 2000 mg, de aproximadamente 1 a 500 mg y de aproximadamente 5 a 150 mg.

Para fines terapéuticos, los compuestos proporcionados en la presente normalmente se combinan con uno o más diluyentes u otros "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada.

Si se administran por vía oral por dosis, los compuestos proporcionados en la presente se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, para formar la formulación final. Por ejemplo, se pueden formar comprimidos con el o los compuestos activos y el o los excipientes o encapsularlos por métodos conocidos y aceptados para una administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin carácter limitante, píldoras, comprimidos, cápsulas de gel de cubierta blanda y dura, trociscos, formas que pueden disolverse por vía oral y formulaciones de liberación retardada o controlada de estas. Particularmente, las formulaciones de cápsulas o comprimidos pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, en forma de dispersión con el compuesto o los compuestos activos.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles utilizando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros excipientes y modos de administración son sobrada y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse por inyección en forma de composición con excipientes adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua y que comprenden opcionalmente uno o más de un codisolvente tal como propilenglicol o un emulsionante tal como, por ejemplo, Tween 80. Estas formulaciones también pueden incluir compuestos tales como una ciclodextrina (por ejemplo, Captisol).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable para la vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables encuentran utilidad ácidos grasos tales como ácido oleico.

El principio activo también puede administrarse por inyección como una composición con vehículos adecuados entre los que se incluyen solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total y, en algunas realizaciones, puede ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol en polvo seco.

Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener excipientes convencionales tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones etc. Además, pueden prepararse comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Estas composiciones también pueden comprender excipientes tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumes. Por consiguiente, en otra realización más de la presente divulgación, se proporciona un método para fabricar un medicamento, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I con un diluyente farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

En otra realización más, en la presente se proporciona un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de la EA, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente con un excipiente farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

COMBINACIONES

Aunque los compuestos desvelados en la presente pueden dosificarse o administrarse como un solo agente farmacéutico activo, también pueden utilizarse en combinación con uno o más compuestos proporcionados en la presente o junto con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.

La expresión "coterapia" (o "terapia combinada"), cuando se define el uso de un compuesto proporcionado en la presente y otro agente farmacéutico, pretende incluir la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y también pretende incluir la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una relación fija de esos agentes activos o en múltiples cápsulas distintas para cada agente.

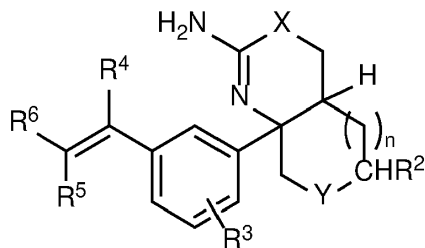
Específicamente, la administración de compuestos proporcionados en la presente puede realizarse junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la materia en la prevención o tratamiento de β -secretasa, γ -secretasa y/u otros reactivos conocidos para influir en la formación y/o depósito de péptido A β , que en caso contrario es responsable de la formación de placas en el cerebro.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos divulgados en la presente dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos proporcionados en la presente también pueden administrarse secuencialmente con otros agentes medicinales conocidos. Esta divulgación no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración del agente antiinflamatorio conocido.

La descripción anterior es meramente ilustrativa y no pretende limitar la divulgación a los compuestos, composiciones y métodos descritos. Las variaciones y cambios, que son obvios para un experto en la materia, pretenden estar dentro del alcance y la naturaleza de la invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas. A partir de la descripción anterior, un experto en la materia puede averiguar fácilmente las características esenciales de esta invención, y puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones, en tanto que el alcance esté cubierto por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



I

o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

5 X es S u O;

Y es O o NR¹;

R¹ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, o un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros.

donde el alquilo C₁₋₆ de -C(O)alquilo C₁₋₆ y -C(O)Oalquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes fluoro, y

10 donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R² es H o alquilo C₁₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes fluoro;

R³ es halógeno;

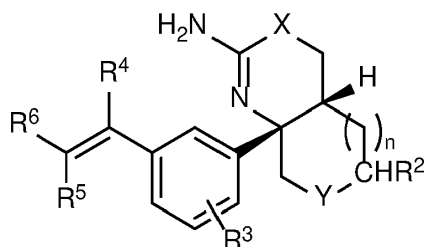
R⁴ es H o F;

15 uno de R⁵ y R⁶ es F o H y el otro de R⁵ y R⁶ es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, heteroarilo que está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butin-2-ilo o (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi,

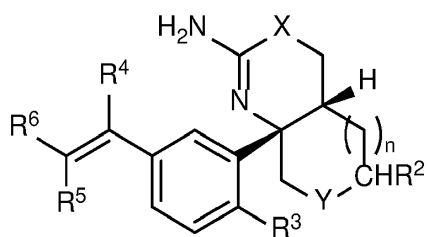
donde el alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o metoxi; y

20 n es 0 o 1.

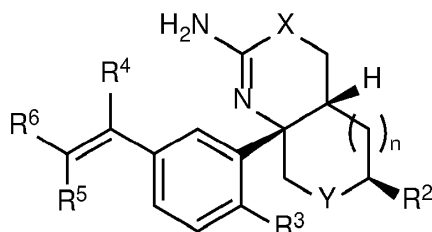
2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II o Fórmula III o Fórmula III':



II



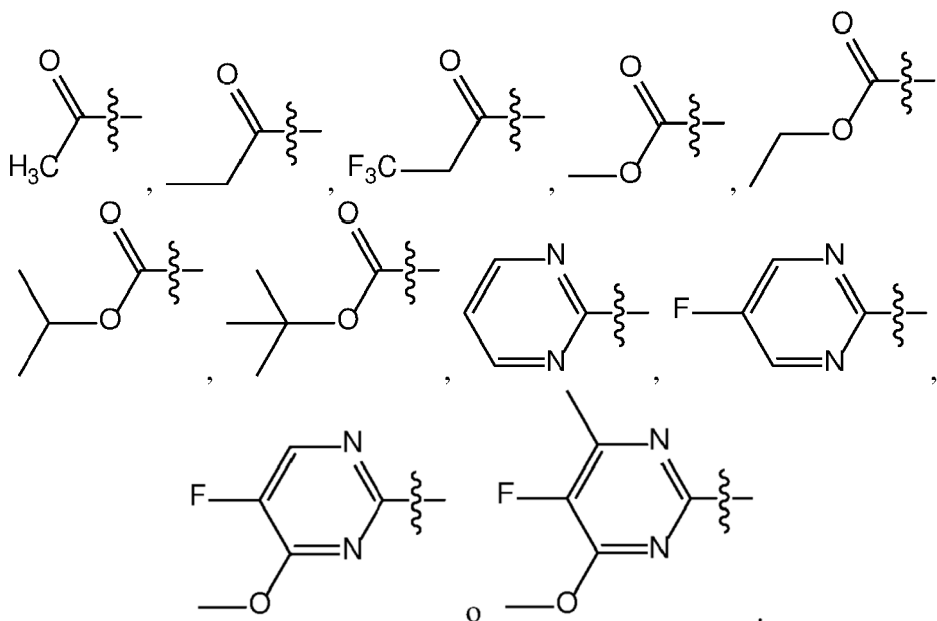
III



III'.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

5 R¹ es



4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

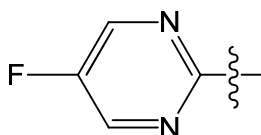
10

R¹ es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, donde el heteroarilo está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

opcionalmente donde R¹ es piridinilo, sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; opcionalmente donde

15

R¹ es



5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 4, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde .

R^2 es H, metilo, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde R^3 es F.

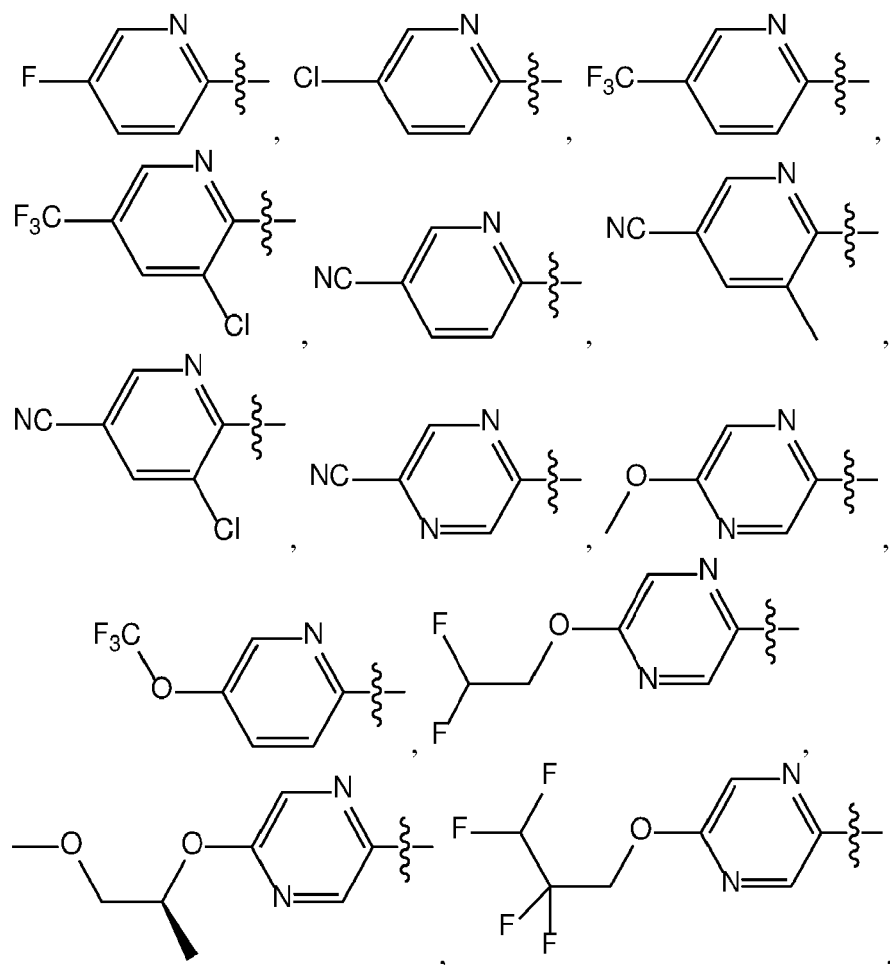
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde R^5 y R^6 es F o H y el otro de R^5 y R^6 es piridilo o pirazinilo, piridilo o pirazinilo que está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , 2-propinilo, 2-butililo, 3-butil-2-ilo o (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi,

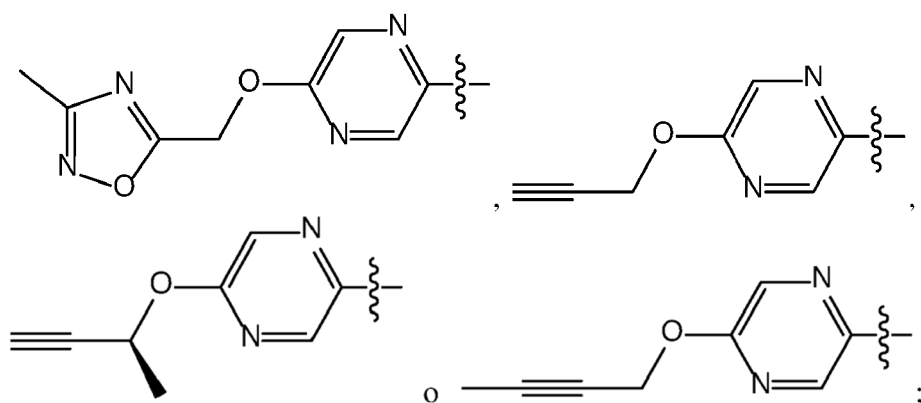
donde el alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o metoxi;

donde R^5 y R^6 es F o H y el otro de R^5 y R^6 es piridilo o pirazinilo, piridilo o pirazinilo que está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , 2-propinilo, 2-butililo, 3-butil-2-ilo, o (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi,

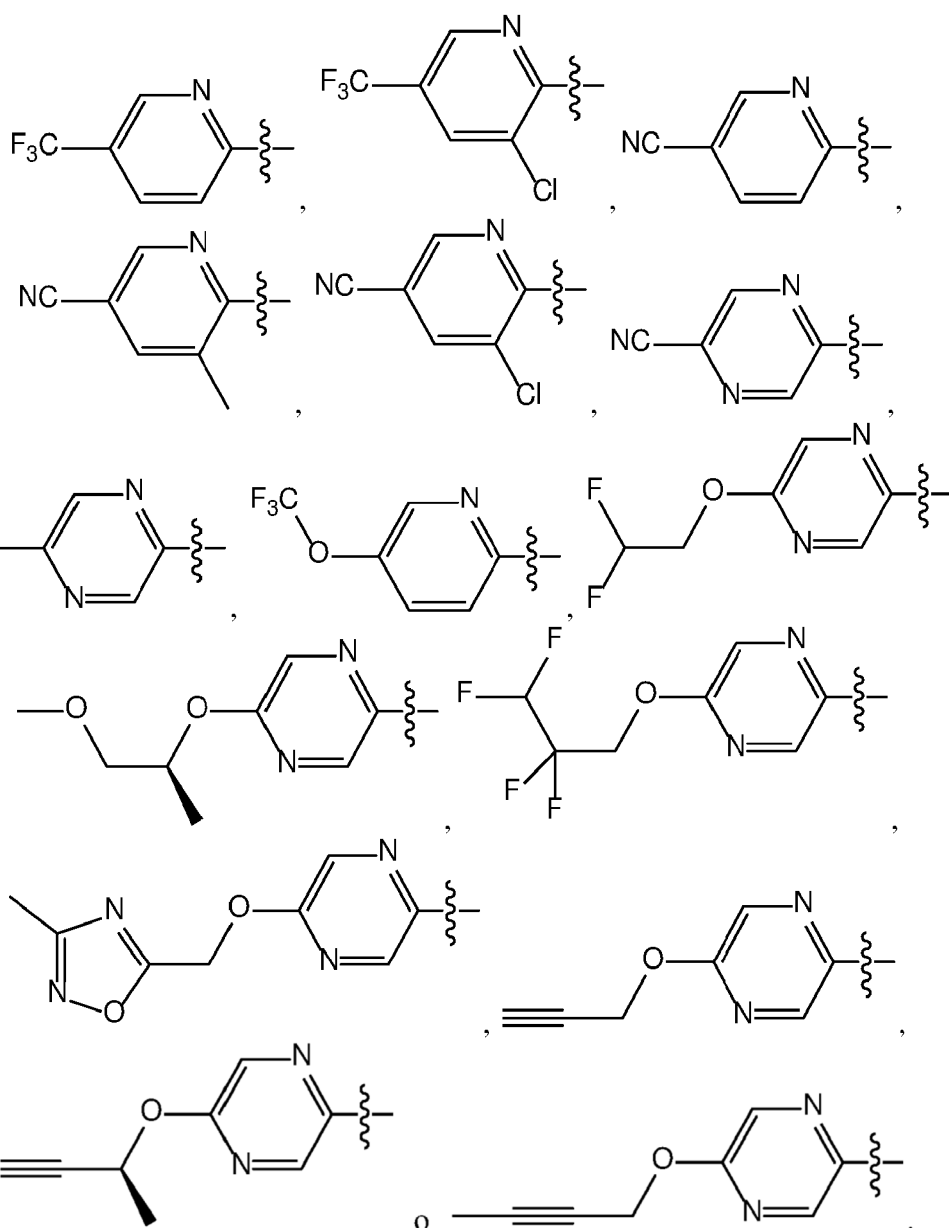
donde el alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre F o metoxi.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde uno de los grupos R^6 y R^5 es





opcionalmente donde uno de R^6 y R^5 es



10 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde

R^4 es H; y

- R^5 es H;
 o
 R^4 es H; y
 R^6 es H;
 o
 R^4 es F; y
 R^5 es H;
 o
 R^4 es F; y
 R^6 es H;
 o
 R^4 es H; y
 R^5 es F;
 o
 R^4 es H; y
 R^6 es F.
10. El compuesto de la Reivindicación 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, seleccionado entre
- (4a*S*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,7a*R*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
 (4a*R*,7a*R*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4a*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*R*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,7a*S*)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
 5-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;

- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5 (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(((*S*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-((*S*)-but-3-in-2-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 10 (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)etanona;
- 15 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 20 (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de metilo;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-propan-1-ona;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de etilo;
- 25 (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de isopropilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 30 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-iniloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- 35 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 40 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 45 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(pirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 5 (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-metilnicotinonitrilo;
- 10 (4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-cloronicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 15 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 20 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5-dihidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*(7*H*)-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo; o
- (4*aS*,5*S*,7*aS*)-5-(difluorometil)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina.
11. El compuesto de la Reivindicación 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, seleccionado entre
- 25 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aR*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 30 6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aR*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,7*aS*)-2-amino-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 35 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 40 5-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,7*aS*)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(5-((*Z*)-2-(5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;
- 45 (4*aR*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(((*S*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahidropirrol[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

- (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-((*S*)-but-3-in-2-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo;
- 5 (4a*R*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(5-(but-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)etanona;
- 10 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona;
- (4a*R*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de metilo;
- 15 1-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-il)-propan-1-ona;
- (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de etilo;
- 20 (4a*R*,7a*S*)-2-amino-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-4a,5,7,7a-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-6(4*H*)-carboxilato de isopropilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 25 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(prop-2-in-1-iloxi)pirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 5-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)pirazin-2-carbonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 30 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 35 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,5*R*,7a*R*)-2-amino-5-(fluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- 40 6-((*Z*)-2-(3-((4a*R*,7a*S*)-2-amino-6-(pirimidin-2-il)-4,4a,5,6,7,7a-hexahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;
- (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;
- 45 (4a*S*,5*S*,7a*S*)-7a-(5-((*Z*)-2-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-fluorovinil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4a,5,7,7a-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina;

6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-metilnicotinonitrilo;

(4*aS*,5*S*,7*aS*)-7*a*-(2-fluoro-5-((*Z*)-2-fluoro-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)vinil)fenil)-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-2-amina;

5 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)-5-cloronicotinonitrilo;

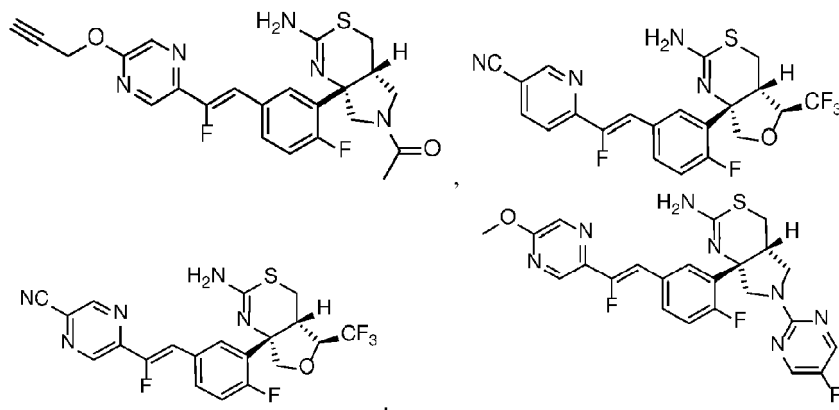
6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

10 6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(trifluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]oxazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo;

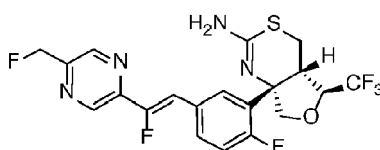
6-((*Z*)-2-(3-((4*aS*,5*S*,7*aS*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5,7,7*a*-tetrahidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo; o

6-((*Z*)-2-(3-((4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-amino-5-(difluorometil)-4*a*,5-dihidro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]tiazin-7*a*(7*H*)-il)-4-fluorofenil)-1-fluorovinil)nicotinonitrilo.

15 12. El compuesto de la Reivindicación 1, o un tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, donde el compuesto es



o



13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13 para su uso como medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13 para su uso en la reducción de los niveles de péptido beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo o una combinación de estos en un sujeto.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico seleccionado entre deterioro cognitivo

leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear, demencia asociada con degeneración basal cortical, tipo difuso de cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer, o una combinación de estos en un sujeto.

- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o un tautómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, o la composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13 para su uso en la reducción de la formación de placas en el cerebro de un sujeto.